

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

SPRYCEL 20 mg filmuhúðaðar töflur
SPRYCEL 50 mg filmuhúðaðar töflur
SPRYCEL 70 mg filmuhúðaðar töflur
SPRYCEL 80 mg filmuhúðaðar töflur
SPRYCEL 100 mg filmuhúðaðar töflur
SPRYCEL 140 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

SPRYCEL 20 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg dasatinib (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 27 mg af laktósaeinhýdrati.

SPRYCEL 50 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg dasatinib (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 67,5 mg af laktósaeinhýdrati.

SPRYCEL 70 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 70 mg dasatinib (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 94,5 mg af laktósaeinhýdrati.

SPRYCEL 80 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg dasatinib (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 108 mg af laktósaeinhýdrati.

SPRYCEL 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg dasatinib (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 135,0 mg af laktósaeinhýdrati.

SPRYCEL 140 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 140 mg dasatinib (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 189 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

SPRYCEL 20 mg filmuhúðaðar töflur

Hvít til beinhvít, tvíkúpt, kringlótt filmuhúðuð tafla með „BMS“ greypt í aðra hliðina og „527“ í hina.

SPRYCEL 50 mg filmuhúðaðar töflur

Hvít til beinhvít, tvíkúpt, sporöskjulaga filmuhúðuð tafla með „BMS“ greipt í aðra hliðina og „528“ í hina.

SPRYCEL 70 mg filmuhúðaðar töflur

Hvít til beinhvít, tvíkúpt, kringlótt filmuhúðuð tafla með „BMS“ greipt í aðra hliðina og „524“ í hina.

SPRYCEL 80 mg filmuhúðaðar töflur

Hvít til beinhvít, tvíkúpt, þríhyrnd filmuhúðuð tafla með „BMS 80“ greipt í aðra hliðina og „855“ í hina.

SPRYCEL 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hvít til beinhvít, tvíkúpt, sporöskjulaga filmuhúðuð tafla með „BMS 100“ greipt í aðra hliðina og „852“ í hina.

SPRYCEL 140 mg filmuhúðaðar töflur

Hvít til beinhvít, tvíkúpt, kringlótt filmuhúðuð tafla með „BMS 140“ greipt í aðra hliðina og „857“ í hina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

SPRYCEL er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með:

- nýlega greint Fíladelfíulitnings jákvætt (Ph⁺) langvinnt kyrningahvítblæði (chronic myeloid leukaemia (CML)), í stöðugum fasa (chronic).
- CML, í stöðugum fasa, hröðunarfasa eða bráðafasa (blast phase), sem eru ónæmir fyrir eða þola ekki fyrri meðferð þ.m.t. meðferð með imatinibi.
- Ph⁺ brátt eitilfrumukrabbamein (acute lymphoblastic leukaemia (ALL)) og CML í bráðafasa (lymphoid blast) sem eru ónæmir fyrir eða þola ekki fyrri meðferð.

SPRYCEL er ætlað til meðferðar hjá börnum með:

- nýlega greint Ph⁺ CML í stöðugum fasa (Ph⁺ CML-CP) eða Ph⁺ CML-CP sem eru ónæm fyrir eða þola ekki fyrri meðferð þ.m.t. meðferð með imatinibi.
- nýgreint Ph⁺ brátt eitilfrumukrabbamein (acute lymphoblastic leukaemia (ALL)) ásamt krabbameinslyfjameðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í greiningu og meðferð sjúklinga með hvítblæði á að hefja meðferðina.

Skammtar

Fullorðnir sjúklingar

Ráðlagður upphafsskammtur fyrir CML í stöðugum fasa er 100 mg af dasatinibi einu sinni á dag.

Ráðlagður upphafsskammtur í hröðunarfasa, kyrningabráðafasa eða eitilfrumubráðafasa (langt gengið), CML eða Ph⁺ ALL er 140 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.4).

Börn (Ph⁺ CML-CP og Ph⁺ ALL)

Skammtar fyrir börn og unglinga byggjast á líkamsþyngd (sjá töflu 1). Dasatinib er gefið til inntöku einu sinni á dag sem SPRYCEL filmuhúðaðar töflur eða SPRYCEL mixtúruduft, dreifa (sjá samantekt á eiginleikum SPRYCEL mixtúrudufti, dreifu). Skammtinn á að endurreikna á 3 mánaða fresti miðað við breytingar á líkamsþyngd eða oftast ef þörf krefur. Töflurnar eru ekki ætlaðar sjúklingum sem vega minna en 10 kg; hjá þeim sjúklingum á að nota mixtúru. Skammtaaukning eða -lækkun byggist á

svörun sjúklings og hversu vel hann þolir lyfið. Reynsla af meðferð með SPRYCEL hjá börnum yngri en 1 árs er ekki fyrir hendi.

SPRYCEL filmuhúðaðar töflur og SPRYCEL mixtúruđuft, dreifa eru ekki jafngild. Sjúklingar sem geta gleypst töflur og vilja skipta úr SPRYCEL mixtúru í SPRYCEL töflur eða sjúklingar sem geta ekki gleypst töflur og sem vilja skipta úr töflum í mixtúru geta gert það svo framarlega sem réttum skammtaleiðbeiningum fyrir lyfjaformið sé fylgt.

Ráðlagður upphafsdagsskammtur fyrir SPRYCEL töflur hjá börnum er í töflu 1.

Tafla 1: Skammtar SPRYCEL taflna hjá börnum með Ph+ CML-CP eða Ph+ ALL

Líkamsþyngd (kg) ^a	Dagsskammtur (mg)
10 til innan við 20 kg	40 mg
20 til innan við 30 kg	60 mg
30 til innan við 45 kg	70 mg
a.m.k. 45 kg	100 mg

^a Töflur eru ekki ráðlagðar hjá sjúklingum sem vega minna en 10 kg, hjá þeim sjúklingum á að nota mixtúru.

Meðferðarlengd

Í klínískum rannsóknum var meðferð með SPRYCEL hjá fullorðnum með Ph+ CML-CP, hröðunarfasa, kyrningabráðafasa eða eitilfrumubráðafasa (langt gengið), CML eða Ph+ ALL og börnum með Ph+ CML-CP haldið áfram þar til sjúkdómurinn tók að versna eða sjúklingurinn þoldi meðferðina ekki lengur. Áhrif þess að stöðva meðferð eftir að litninga- eða sameindasvörun [þ.m.t. fullkominni litningasvörun (cytogenetic response (CcyR)), meiriháttar sameindasvörun (major molecular response (MMR)) og MR4,5] er náð, á langtímahorfur sjúkdómsins, hafa ekki verið könnuð.

Í klínískum rannsóknum var gjöf SPRYCEL samfelld hjá börnum með Ph+ ALL, þar sem því var bætt við röð hefðbundinna krabbameinslyfja, í að hámarki tvö ár. Hjá sjúklingum sem fengu stofnfrumuígræðslu í kjölfarið má gefa SPRYCEL í eitt ár til viðbótar eftir ígræðslu.

Til þess að fá ráðlagðan skammt er SPRYCEL fánlegt sem 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg og 140 mg filmuhúðaðar töflur og mixtúruđuft, dreifa (10 mg/ml dreifa eftir blöndun). Skammtaaukning eða -lækkun byggist á svörun sjúklings og hversu vel hann þolir lyfið.

Skammtaaukning

Í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum með CML og Ph+ ALL voru skammtar auknir í 140 mg einu sinni á dag (CML í stöðugum fasa) eða í 180 mg einu sinni á dag (langt gengið CML eða Ph+ ALL) hjá sjúklingum sem sýndu hvorki blóðgildasvörun (hematological response) né litningasvörun (cytogenetic response) við ráðlagðan upphafsskammt.

Eftirfarandi skammtaaukning sem sýnd er í töflu 2 er ráðlögð hjá börnum með Ph+ CML-CP sem þola meðferðina þegar blóðsvörun, litningasvörun og sameindasvörun hefur ekki náðst við ákveðin tímamörk samkvæmt gildandi meðferðarleiðbeiningum.

Tafla 2: Skammtaaukning hjá börnum með Ph+ CML-CP

	Skammtur (hámarksskammtur á dag)	
	Upphafsskammtur	Skammtaaukning
Töflur	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Ekki er mælt með skammtaaukningu hjá börnum með Ph+ ALL þar sem SPRYCEL er gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð hjá þessum sjúklingum.

Breyting á skömmtum vegna aukaverkana

Mergbæling

Í klínískum rannsóknum var tekist á við mergbælingu með skammtahléi, skammtalækkun eða meðferðinni var hætt. Blóðgjöf (blóðflögur eða rauð blóðkorn) var beitt eftir því sem við á. Vaxtarþættir blóðfrumna (hematopoietic growth factors) voru gefnir sjúklingum með viðvarandi mergbælingu.

Leiðbeiningar um skammtaaðlögum hjá fullorðnum eru teknar saman í töflu 3 og hjá börnum með Ph+ CML-CP í töflu 4. Leiðbeiningar fyrir börn með Ph+ ALL sem fá einnig krabbameinslyfjameðferð eru í sérstakri efnisgrein á eftir töflunum.

Tafla 3: Skammtabreytingar við daufkyrningafæð og blóðflagnafæð hjá fullorðnum sjúklingum

Fullorðnir með CML í stöðugum fasa (upphafsskammtur 100 mg einu sinni á dag)	ANC < $0,5 \times 10^9/l$ og/eða blóðflögur < $50 \times 10^9/l$	1 Hættið meðferðinni þar til ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ og blóðflögur $\geq 50 \times 10^9/l$. 2 Hefjið meðferð að nýju með upphaflegum byrjunarskammti. 3 Verði blóðflögur < $25 \times 10^9/l$ og/eða ef ANC verður aftur < $0,5 \times 10^9/l$ í > 7 daga skal endurtaka lið 1 og halda áfram með minni skammt þ.e. 80 mg einu sinni á dag í annarri lotu. Í þriðju lotu skal minnka skammtinn enn frekar í 50 mg einu sinni á dag (fyrir nýgreinda sjúklinga) eða hætta meðferð (hjá sjúklingum sem eru ónæmir fyrir eða þola ekki fyrri meðferð þ.m.t. meðferð með imatinibi).
Hröðunarfasi og bráðafasi CML og Ph+ ALL hjá fullorðnum (upphafsskammtur 140 mg einu sinni á dag)	ANC < $0,5 \times 10^9/l$ og/eða blóðflögur < $10 \times 10^9/l$	1 Kannið hvort frumufæð tengist hvítblæði (mergskoðun eða vefjasýni). 2 Ef frumufæð tengist ekki hvítblæði, skal hætta meðferðinni þar til ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ og blóðflögur $\geq 20 \times 10^9/l$. Síðan skal hefja meðferð aftur með upphaflegum byrjunarskammti. 3 Ef frumufæð tekur sig upp aftur, skal endurtaka lið 1 og halda áfram með minni skammt þ.e. 100 mg einu sinni á dag (second episode) eða 80 mg einu sinni á dag (third episode). 4 Ef frumufæð tengist hvítblæði skal hugsanlega auka skammt í 180 mg einu sinni á dag.

ANC = heildar daufkyrningafjöldi

Tafla 4: Skammtaaðlögun vegna daufkyrningafæðar og blóðflagnafæðar hjá börnum með Ph+ CML-CP

1. Við viðvarandi frumufæð lengur en í 3 vikur á að athuga hvort frumufæð tengist hvítblæði (mergsog/vefjasýni (marrow aspirate/biopsy)).	Skammtur (hámarksskammtur á dag)		
	Upphaflegur byrjunarskammtur	Skammtar minnkaðir um eitt skammtaþrep	Skammtar minnkaðir um tvö skammtaþrep
2. Ef frumufæð tengist ekki hvítblæði, skal hætta meðferðinni þar til ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ og blóðflögur $\geq 75 \times 10^9/l$. Síðan skal hefja meðferð aftur með upphaflegum byrjunarskammti eða minnkuðum skammti.	Töflur	40 mg	20 mg
		60 mg	40 mg
		70 mg	60 mg
		100 mg	80 mg
3. Ef frumufæð kemur aftur fram á að endurtaka mergsog/vefjasýni og hefja meðferð á ný með minni skammti.			*

ANC = heildar daufkyrningafjöldi

*minni töfluskammtur ekki fánlegur

Ef ≥ 3 . gráðu daufkyrningafæð eða blóðflagnafæð kemur aftur fram meðan á algjörrri blóðfræðilegri svörun stendur hjá börnum með Ph+ CML-CP á að gera hlé á meðferð með SPRYCEL og hefja má meðferð á ný með minni skammti. Skammta á að minnka tímabundið við meðalalvarlega frumufæð og koma á sjúkdómshléi eftir þörfum.

Hjá börnum með Ph+ ALL er skammtaaðlögun ekki ráðlögð ef 1. til 4. stigs eitruverkanir á blóðmynd koma fram. Ef daufkyrningafæð og/eða blóðflagnafæð verða til þess að meira en 14 daga töf verður á næstu fjöllyfjagjöf á að gera hlé á meðferð með SPRYCEL og hefja síðan meðferð á ný á sama skammtabili um leið og næsta fjöllyfjagjöf hefst. Ef daufkyrningafæð og/eða blóðflagnafæð er viðvarandi og næstu fjöllyfjagjöf er seinkað um 7 daga til viðbótar á að meta beinmerg með tilliti til frumumagns og hlutfalls kímfrumna. Ef frumumagn í merg er $<10\%$ á að gera hlé á meðferð með SPRYCEL þangað til ANC $>500/\mu l$ ($0,5 \times 10^9/l$) þá má hefja meðferð á ný með fullum skammti. Ef frumumagn í merg er $>10\%$ má íhuga hvort hefja eigi meðferð með SPRYCEL á ný.

Aukaverkanir sem ekki tengjast blóðmynd

Ef meðalalvarleg aukaverkun af 2. gráðu, sem tengist ekki blóðmynd, kemur fram við notkun dasatinibs, skal gera hlé á meðferð þar til aukaverkunin er horfin eða ástandið orðið eins og við upphaf meðferðar. Hefja skal meðferð að nýju með sama skammti þegar aukaverkun kemur fram í fyrsta skipti en minnka skammt ef um endurtekna aukaverkun er að ræða. Ef alvarleg aukaverkun af 3. eða 4. gráðu sem ekki tengist blóðmynd kemur fram við notkun dasatinibs verður að gera hlé á meðferð þar til búið er að yfirvinna aukaverkunina. Þá má hefja meðferð að nýju með minni skammti eins og við á eftir alvarleika aukaverkunarinnar. Fyrir sjúklinga með CML í stöðugum fasa sem fá 100 mg einu sinni á dag er ráðlagt að minnka skammt í 80 mg einu sinni á dag og ef þörf krefur skal minnka skammt enn frekar úr 80 mg í 50 mg einu sinni á dag. Fyrir sjúklinga með langt gengið CML eða Ph+ ALL sem fá 140 mg einu sinni á dag er ráðlagt að minnka skammt í 100 mg einu sinni á dag og ef þörf krefur skal minnka skammt enn frekar úr 100 mg í 50 mg einu sinni á dag. Hjá börnum með CML-CP með aukaverkanir sem ekki tengjast blóðmynd á að fylgja ráðleggingum um skammtaminnkun vegna aukaverkana á blóð sem lýst er hér á undan. Hjá börnum með Ph+ ALL með aukaverkanir sem ekki tengjast blóðmynd á að minnka skammta um eitt skammtþrep ef nauðsyn

krefur samkvæmt leiðbeiningum um skammtaminnkun fyrir aukaverkanir á blóðmynd sem lýst er hér á undan.

Vökvasöfnun í brjóstholi

Ef vökvasöfnun í brjóstholi greinist skal gera hlé á dasatinibgjöf þar til sjúklingur hefur verið skoðaður, er einkennalaus eða er eins og við upphaf meðferðar. Íhuga skal meðferð með þvagræsilyfjum eða barksterum eða hvorutveggja samtímis ef aukaverkunin hefur ekki lagast á u.þ.b. tæpri viku (sjá kafla 4.4 og 4.8). Þegar búið er að yfirvinna aukaverkun sem kemur fram í fyrstu meðferðarlotu skal íhuga að hefja meðferð að nýju með sama skammti af dasatinibi. Þegar búið er að yfirvinna aukaverkun sem kemur fram í næstu meðferðarlotu, skal hefja meðferð að nýju með dasatinibi með næstu skammtastærð fyrir neðan. Þegar búið er að yfirvinna alvarlega aukaverkun (af 3. eða 4. gráðu) er hægt að hefja meðferð að nýju með minni skammti eins og við á eftir alvarleika aukaverkunarinnar.

Minnkun skammta við samhliða notkun öflugra CYP3A4 hemla

Forðast á notkun öflugra CYP3A4 hemla og greipaldinsafa samhliða SPRYCEL (sjá kafla 4.5). Ef hægt er ætti að velja aðra meðferð samhliða sem er án eða með lágmarksensímhömlun. Ef nauðsynlegt er að gefa SPRYCEL ásamt öflugum CYP3A4 hemli á að íhuga að minnka skammta í:

- 40 mg daglega fyrir sjúklinga sem fá SPRYCEL 140 mg töflu daglega.
- 20 mg daglega fyrir sjúklinga sem fá SPRYCEL 100 mg töflu daglega.
- 20 mg daglega fyrir sjúklinga sem fá SPRYCEL 70 mg töflu daglega.

Hjá sjúklingum sem fá SPRYCEL 60 mg eða 40 mg daglega á að íhuga hlé á skömmtum SPRYCEL þar til notkun CYP3A4 hemils er hætt eða skipta í minni skammt með mixtúru (sjá samantekt á eiginleikum SPRYCEL mixtúrudufti, dreifu). Gera á ráð fyrir u.þ.b. einnar viku útskolunartímabili eftir að notkun hemils er hætt áður en notkun SPRYCEL er hafin á ný.

Gert er ráð fyrir að minnkaðir skammtar SPRYCEL aðlagi flatarmál undir kúrfu (AUC) að því bili sem var án CYP3A4 hemla; þó eru klínískar upplýsingar ekki fyrirbyggjandi við þessa skammtaáðlögun hjá sjúklingum sem fá öfluga CYP3A4 hemla. Ef SPRYCEL þolist ekki eftir að skammtar hafa verið minnkaðir á að hætta notkun öflugra CYP3A4 hemilsins eða gera hlé á notkun SPRYCEL þar til notkun hemilsins hefur verið hætt. Gera á ráð fyrir u.þ.b. einnar viku útskolunartímabili eftir að notkun hemilsins er hætt áður en skammtur SPRYCEL er aukinn.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Enginn marktækur aldurstengdur munur á lyfjahvörfum hefur komið fram hjá þessum sjúklingum í klínískum rannsóknum. Engar sértækar ráðleggingar um skammta eru nauðsynlegar fyrir aldraða.

Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar með vægt skerta, meðalskerta eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi geta fengið ráðlagðan upphafsskammt. Samt sem áður á að nota SPRYCEL með varúð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á SPRYCEL hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með kreatínín í sermi > 3-föld eðlileg efri mörk voru útilokaðir frá rannsókn á sjúklingum með nýgreint CML í stöðugum fasa og sjúklingar með kreatínín í sermi > 1,5-föld eðlileg efri mörk voru útilokaðir frá rannsóknum á sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem voru ónæmir fyrir eða þöldu ekki fyrri meðferð með imatinibi). Þar sem úthreinsun dasatinibs og umbrotsefna þess er < 4% er ekki gert ráð fyrir minnkaðri heildarúthreinsun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Lyfjagjöf

Gefa á SPRYCEL til inntöku.

Filmuhúðuðu töflurnar má hvorki mylja,brjóta né tyggja til að viðhalda samræmingu í skömmtun og minnka hættuna á snertingu lyfsins við húð, þær á að gleypa heilar. Ekki á að sundra filmuhúðuðum töflum í vökva þar sem útsetning hjá sjúklingum sem fá sundraða töflu er minni en hjá þeim sem

gleypa heila töflu. SPRYCEL mixtúra er einnig fánleg fyrir börn með Ph+ CML-CP og Ph+ ALL og fullorðna með CML-CP sem geta ekki gleypst töflur.

SPRYCEL má taka með mat eða án og á alltaf að taka á sama tíma sólarhrings, annaðhvort að morgni eða að kvöldi (sjá kafla 5.2). SPRYCEL á ekki að taka með greipaldini eða greipaldinsafa (sjá kafla 4.5).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Klínískt mikilvægar milliverkanir

Dasatinib er hvarfefni og hemill fyrir cytochrome P450 (CYP) 3A4. Því eru milliverkanir við lyf sem gefin eru samtímis og umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 eða breyta virkni þess hugsanlegar (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun dasatinibs og lyfja eða efna sem eru öflugir CYP3A4 hemlar (t.d. ketoconazol, itraconazol, erythromycin, clarithromycin, ritonavir, telithromycin, greipaldinsafi) getur aukið útsetningu fyrir dasatinibi. Því er ekki mælt með samhliða notkun dasatinibs og öflugra CYP3A4 hemla (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun dasatinibs og lyfja sem hvetja CYP3A4 (t.d. dexamethason, phenytoin, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital eða náttúrulyfja sem innihalda *Hypericum perforatum*, einnig þekkt sem jóhannesarjurt) getur dregið marktækt úr útsetningu fyrir dasatinibi, sem hugsanlega eykur hættu á meðferðarbresti. Því ætti að velja önnur lyf, sem ekki eru eins öflugir CYP3A4 hvatar samhliða notkun dasatinibs (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun dasatinibs og hvarfefna CYP3A4 getur aukið útsetningu fyrir hvarfefnum CYP3A4. Því þarf að gæta varúðar þegar dasatinib er gefið samhliða hvarfefnum CYP3A4 með þröngt skammtabil, eins og astemizol, terfenadin, cisaprið, pimozið, kinidin, bepridil eða ergotalkalóíða (ergotamin, dihydroergotamin) (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun dasatinibs og histamín-2 (H₂) viðtakablokka (t.d. famotidin), prótónpumpuhemla (t.d. omeprazol) eða álhýdroxíð/magnesíumhýdroxíð getur dregið úr útsetningu fyrir dasatinibi. Því er ekki mælt með notkun H₂ viðtakablokka og prótónpumpuhemla, og lyf sem innihalda álhýdroxíð/magnesíumhýdroxíð á að gefa minnst 2 klst. fyrir eða 2 klst. eftir gjöf dasatinibs (sjá kafla 4.5).

Sérstakir hópar

Samkvæmt niðurstöðum byggðum á rannsókn á lyfjahvörfum með stökum skammti geta sjúklingar með vægt skerta, meðalskerta eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi fengið ráðlagðan upphafsskammt (sjá kafla 5.2). Vegna takmarkana í þessari klínísku rannsókn er ráðlagt að gæta varúðar þegar dasatinib er gefið sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Mikilvægar aukaverkanir

Mergbæling

Meðferð með dasatinibi tengist blóðleysi, dauðfyrningafæð og blóðflagnafæð. Þetta kemur fyrir og oftast fram hjá sjúklingum með langt gengið CML eða Ph+ ALL en hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa. Hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið CML eða Ph+ ALL sem fá dasatinib sem einlyfjameðferð, þarf að gera heildar blóðkornatalningu vikulega fyrstu 2 mánuðina og síðan á mánaðarfresti eða samkvæmt klínísku ástandi. Hjá fullorðnum sjúklingum og börnum með CML í stöðugum fasa þarf að gera heildar blóðkornatalningu á tveggja vikna fresti í 12 vikur, síðan á þriggja mánaða fresti eða þegar klínískar vísbendingar gefa tilefni til. Hjá börnum með Ph+ ALL sem fá dasatinib ásamt krabbameinslyfjameðferð á að gera heildar blóðkornatalningu fyrir hverja lotu krabbameinslyfja og eins og við á klínískt. Meðan á upprættingarmeðferð með krabbameinslyfjum stendur á að gera heildar blóðkornatalningu á 2 daga fresti fram að bata (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Mergbæling gengur yfirleitt til baka og yfirleitt með því að hætta meðferð með dasatinib tímabundið eða með því að minnka skammta.

Blæðingar

Hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa (n=548) kom 3. eða 4. gráðu blæðing fram hjá 5 sjúklingum (1%) sem fengu dasatinib. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með langt gengið CML sem fengu ráðlagðan skammt af SPRYCEL (n=304) komu alvarlegar blæðingar í miðtaugakerfi fram hjá 1% sjúklinga. Eitt tilvik var banvænt og tengdist almennum viðmiðum varðandi eiturrhrif (common toxicity criteria (CTC)) blóðflagnafæð af 4. gráðu. Blæðingar frá meltingarvegi af 3. eða 4. gráðu komu fram hjá 6% sjúklinga með langt gengið CML og yfirleitt var meðferðarhlé nauðsynlegt sem og blóðgjöf. Aðrar 3. eða 4. gráðu blæðingar komu fram hjá 2% sjúklinga með langt gengið CML. Yfirleitt tengdust þessar aukaverkanir með blæðingum blóðflagnafæð af 3. eða 4. gráðu (sjá kafla 4.8). Auk þess bendir *in vitro* og *in vivo* greining á blóðflögum til þess að SPRYCEL hafi tímabundin áhrif á virkni blóðflagna.

Gæta skal varúðar ef sjúklingar þurfa að taka lyf sem hamla starfsemi blóðflagna eða segavarnalyf.

Vökvasöfnun

Dasatinib tengist vökvasöfnun. Í III. stigs klínískri rannsókn á sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa var greint frá 3. eða 4. gráðu vökvasöfnun hjá 13 sjúklingum (5%) í dasatinib-hópnum og hjá tveimur sjúklingum (1%) í imatinib-hópnum, eftir a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni (sjá kafla 4.8). Meðal allra sjúklinga með CML í stöðugum fasa sem fengu meðferð með SPRYCEL kom alvarleg vökvasöfnun fram hjá 32 sjúklingum (6%) sem fengu ráðlagða skammta af SPRYCEL (n=548). Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með langt gengið CML eða Ph+ ALL sem fengu SPRYCEL í ráðlögðum skömmtum (n=304) var greint frá 3. eða 4. gráðu vökvasöfnun hjá 8% sjúklinga, m.a. var greint frá 3. eða 4. gráðu vökvasöfnun í brjóstholi hjá 7% og í gollurshúsi hjá 1%. Hjá þessum sjúklingum var greint frá 3. eða 4. gráðu lungnabjúg hjá 1% sjúklinga og lungnaháþrýstingi hjá 1% sjúklinga.

Sjúklinga með einkenni sem benda til vökvasöfnunar í brjóstholi eins og mæði eða þurran hósta á að meta með lungnamynd. Við 3. eða 4. gráðu vökvasöfnun í brjóstholi getur brjóstholsástunga verið nauðsynleg eða súrefnismeðferð. Yfirleitt er ráðin bót á aukaverkunum vegna vökvasöfnunar með stuðningsaðgerðum eins og þvagræsingum og stuttum meðferðarlotum með sterum (sjá kafla 4.2 og 4.8). Meiri líkur eru á vökvasöfnun í brjóstholi, mæði, hósta, vökvasöfnun í gollurshúsi og hjartabilun hjá sjúklingum 65 ára og eldri heldur en hjá þeim sem eru yngri og því skal fylgjast náið með þeim. Einnig hefur verið greint frá iðrakirnisbrjósti (chylothorax) hjá sjúklingum með vökvasöfnun í brjóstholi (sjá kafla 4.8).

Lungnaháþrýstingur

Greint hefur verið frá lungnaháþrýstingi (for-háræða (pre-capillary) lungnaháþrýstingi staðfestum með hægri hjartapræðingu) í tengslum við dasatinib meðferð (sjá kafla 4.8). Í þessum tilvikum var greint frá lungnaháþrýstingi eftir að dasatinib meðferð var hafin m.a. eftir meira en árs meðferð.

Sjúklinga á að meta með tilliti til einkenna undirliggjandi hjarta- og lungnasjúkdóms áður en dasatinib meðferð er hafin. Gera á hjartaómskoðun við upphaf meðferðar hjá sjúklingum með einkenni hjartasjúkdóms og hugsanlega hjá sjúklingum með áhættuþætti varðandi hjarta- og lungnasjúkdóm. Ef mæði og þreyta koma fram eftir að meðferð er hafin á að meta sjúklingana með tilliti til algengra orsaka m.a. fleiðrúvökva, lungnabjúgs, blóðleysis eða íferðar í lungum. Í samræmi við leiðbeiningar um meðhöndlun aukaverkana sem tengjast ekki blóðmynd (sjá kafla 4.2) á að minnka skammt dasatinibs eða gera hlé á meðferð meðan á matinu stendur. Ef engin skýring finnst eða ef bati lætur á sér standa þótt skammtar hafi verið minnkaðir eða hlé gert á meðferð þarf að íhuga sjúkdómsgreininguna lungnaháþrýsting. Rannsóknir gerðar til greiningar eiga að vera í samræmi við hefðbundnar verklagsreglur. Við staðfestingu á lungnaháþrýstingi á að hætta meðferð með dasatinibi fyrir fullt og allt. Eftirfylgni á að vera í samræmi við hefðbundnar verklagsreglur. Batamerki varðandi blóðflæði og klíníska þætti hafa sést hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting sem fengu dasatinib, eftir að meðferð með dasatinubi hafði verið hætt.

Lenging á QT bili

Niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum benda til að dasatinib geti hugsanlega lengt endurskautun í slegli (QT bil) (sjá kafla 5.3). Hjá 258 sjúklingum sem fengu dasatinib og 258 sjúklingum sem fengu imatinib, með a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni, í III. stigs rannsókn á sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa var greint frá lengingu á QTc bili sem aukaverkun hjá einum sjúklingi (< 1%) í hvorum hóp. Breyting (miðgildi) á QTcF miðað við upphafsgildi var 3,0 msek hjá sjúklingum sem fengu dasatinib samanborið við 8,2 msek hjá sjúklingum sem fengu imatinib. Hjá einum sjúklingi (< 1%) í hvorum hóp var QTcF > 500 msek. Hjá 865 sjúklingum með hvítblæði sem fengu dasatinib í II. stigs klínískum rannsóknum varð meðaltalsbreyting á QTc bili miðað við upphafsgildi, út frá Fridericia aðferð (QTcF) 4-6 msek. 95% bil milli vikmarka fyrir allar meðaltalsbreytingar miðað við upphafsgildi var < 7 msek. (sjá kafla 4.8).

Af þeim 2.182 sjúklingum sem voru ónæmir fyrir eða þöldu ekki fyrri meðferð með imatinibi og fengu dasatinib í klínískum rannsóknum var greint frá QTc lengingu sem aukaverkun hjá 15 (1%). Hjá 21 þessara sjúklinga (1%) var QTcF > 500 msek.

Gæta skal varúðar þegar dasatinib er gefið sjúklingum sem eru með eða geta fengið lengingu á QTc. Þetta gildir m.a. um sjúklinga með kalíum- eða magnesíumskort, sjúklinga með meðfædda lengingu á QTc, sjúklinga sem taka lyf við hjartsláttaróreglu eða önnur lyf sem valda QT lengingu og sjúklinga með háan heildarskammt eftir háskammta antracyclin meðferð. Áður en dasatinib er gefið á að leiðrétta kalíum- eða magnesíumskort.

Aukaverkanir á hjarta

Dasatinib var rannsakað í slembivald klínískri rannsókn með 519 sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa og í þeim hópi voru sjúklingar með sögu um hjartasjúkdóm. Greint var frá hjartabilun/truflun á hjartastarfsemi, vökvæðun í gollurshúsi, hjartsláttaróreglu, hjartsláttarónotum, QT lengingu og hjartadrep (þ.m.t. banvænu) hjá sjúklingum sem fengu dasatinib. Aukaverkanir á hjarta voru algengari hjá sjúklingum með áhættuþætti eða sögu um hjartasjúkdóm. Fylgjast á náið með sjúklingum með áhættuþætti (t.d. háþrýsting, blóðfituhækkun, sykursýki) eða sögu um hjartasjúkdóm (t.d. kransæðavíkkun, staðfestur kransæðasjúkdómur) með tilliti til klínískra einkenna truflaðrar hjartastarfsemi t.d. brjóstverkur, mæði og svitamyndun.

Við þessi klínísku teikn eða einkenni er læknum ráðlagt að gera hlé á gjöf dasatinibs og hugleiða nauðsyn þess að hefja aðra CML-sértæka meðferð. Þegar einkennin hafa gengið til baka skal meta virkni áður en byrjað er aftur á meðferð með dasatinibi. Halda má meðferðinni áfram með upphaflegum dasatinib skammti ef aukaverkanirnar voru vægar/í meðallagi alvarlegar (≤ 2 . gráðu) en byrja með næsta skammt fyrir neðan ef aukaverkanirnar voru alvarlegar (≥ 3 . gráðu) (sjá kafla 4.2). Fylgjast skal reglulega með sjúklingum sem halda áfram meðferð.

Sjúklingar með ómeðhöndlaða eða greinilega hjarta- og æðasjúkdóma tóku ekki þátt í klínísku rannsóknunum.

Segaöræðakvilli

BCR-ABL týrosínkínasahemlar hafa verið tengdir segaöræðakvilla m.a. í einstaka tilvikaskýrslum fyrir SPRYCEL (sjá kafla 4.8). Ef niðurstöður rannsókna eða klínískar niðurstöður sem tengjast segaöræðakvilla koma fram hjá sjúklingi sem fær SPRYCEL á að hætta meðferð með SPRYCEL og gera á ítarlegt mat með tilliti til segaöræðakvilla þ.m.t. ákvarða ADAMTS13 virkni og and-ADAMTS13-mótefni. Ef gildi and-ADAMTS13-mótefnis er hækkað ásamt lítilli ADAMTS13 virkni á ekki að hefja meðferð með SPRYCEL á ný.

Endurvirkjun á lifrabólgu B

Endurvirkjun lifrabólgu B veirusýkingar (HBV) hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem bera í sér veiruna þegar þeim hafa verið gefnir BCR-ABL týrosínkínasahemlar. Sum tilvik enduðu með bráðri lifrabilun eða svæsinni lifrabólgu sem leiddi til lifrarígræðslu eða dauða. Prófa á fyrir lifrabólgu B veirusýkingu áður en meðferð með SPRYCEL er hafin. Leita skal álits sérfræðings í lifrarsjúkdómum og meðferð lifrabólgu B áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum sem greinast sermisjálkvæðir við lifrabólgu B (að meðtöldum þeim sem eru með virkan sjúkdóm) og hjá þeim sem greinast með lifrabólgu B veirusýkingu meðan á meðferð stendur. Hjá sjúklingum sem bera

lifrabólgu B veiru og þurfa á meðferð með SPRYCEL að halda skal fylgjast náið með einkennum virkrar lifrabólgu B sýkingar yfir allt meðferðartímabilið og í nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.8).

Áhrif á vöxt og þroska hjá börnum

Í rannsóknum á SPRYCEL hjá börnum með Ph+ CML-CP sem eru ónæm fyrir/pola ekki imatinib, og eftir minnst 2 ára meðferð hjá börnum með Ph+ CML-CP sem höfðu ekki fengið meðferð áður var greint frá meðferðartengdum aukaverkunum sem tengdust beinvexti og þroska hjá 6 (4,6%) sjúklingum, þar af var ein alvarleg (vaxtarhömlun, 3. gráðu). Þessi 6 tilvik fólu í sér seinkaða beingervingu vaxtarlína (epiphyses delayed fusion), beinrýrð, vaxtarhömlun og brjóstastækkun hjá körlum (sjá kafla 5.1). Erfitt er að túlka þessar niðurstöður með hliðsjón af langvinnum sjúkdómi eins og CML og krefst langtíma eftirfylgni.

Í rannsóknum hjá börnum með nýgreint Ph+ ALL sem fengu SPRYCEL ásamt krabbameinslyfjameðferð var greint frá meðferðartengdum aukaverkunum í tengslum við beinvöxt og þroska eftir að hámarki 2 ára meðferð hjá 1 (0,6%) sjúklingi. Um beinrýrð af 1. gráðu var að ræða.

Vaxtarskerðing hefur komið fram hjá börnum sem hafa fengið meðferð með SPRYCEL í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Eftir að hámarki 2 ára meðferð varð vart við tilhneigingu til lækkunar á áætlaðri líkamshæð, í sama mæli og við krabbameinslyfjameðferð eingöngu, en án áhrifa á áætlaða þyngd og líkamsþyngdarstuðul og engin tengsl komu fram við frávík á hormónastarfsemi eða aðrar rannsóknarbreytur. Ráðlagt er að fylgjast með beinvexti og þroska hjá sjúklingum á barnsaldri.

Hjálparefni

Mjólkursykur

Lyfið inniheldur mjólkursykureinhýdrat. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Virk efni sem geta aukið plasmabéttni dasatinibs

Rannsóknir *in vitro* gefa til kynna að dasatinib sé hvarfefni CYP3A4. Samhliða notkun dasatinibs og lyfja eða efna sem eru öflugir CYP3A4 hemlar (t.d. ketoconazol, itraconazol, erythromycin, clarithromycin, ritonavir og telithromycin, greipaldinsafi) geta aukið útsetningu fyrir dasatinibi. Því er ekki mælt með samhliðanotkun dasatinibs og öflugra, altækra CYP3A4 hemla (sjá kafla 4.2).

Binding dasatinibs við plasmaprótein við klíniska þéttni er u.þ.b. 96%, byggt á í *in vitro* rannsóknum. Engar rannsóknir hafa verið gerðar til þess að meta milliverkanir dasatinibs við önnur próteinbundin lyf. Hvaða klínísku þýðingu hugsanlegur útruðningur (displacement) hefði er ekki þekkt.

Virk efni sem geta dregið úr plasmabéttni dasatinibs

Þegar dasatinib var gefið eftir 8 daglega kvöldskammta af 600 mg rifampicin, sem er öflugur CYP3A4 örvi, minnkaði AUC fyrir dasatinib um 82%. Önnur lyf sem örva CYP3A4 (t.d. dexamethason, phenytoin, carbamazepin, pheno-barbital eða náttúrulyf sem innihalda *Hypericum perforatum*, einnig þekkt sem Jóhannesarjurt) geta einnig aukið umbrot og dregið úr þéttni dasatinibs. Því er ekki mælt með samhliða notkun öflugra CYP3A4 örva og dasatinibs. Því á að nota önnur lyf með minni virkni á ensím hjá sjúklingum sem nota rifampicin eða aðra CYP3A4 örva. Heimilt er að nota dexamethason sem er vægur CYP3A4 örvi samhliða dasatinibi; gert er ráð fyrir að AUC fyrir dasatinib minnki um u.þ.b. 25% þegar dexamethason er notað samhliða og ólíklegt er að það skipti máli klínískt.

Histamín-2 viðtakablokkar og prótónpumpuhemlar

Langtímabæling á seytingu magasýru með H₂ viðtakablokkum eða prótónpumpuhemlum (t.d. famotidin og omeprazol) eru líkleg til að draga úr útsetningu fyrir dasatinibi. Í einskammtarannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum minnkaði útsetning fyrir dasatinibi um 61% eftir famotidin gjöf 10 klst. fyrir gjöf á einum skammti af SPRYCEL. Í rannsókn á 14 heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu stakan 100 mg skammt af SPRYCEL 22 klst. eftir 4 daga meðferð með 40 mg omeprazoli við jafnvægi, minnkaði AUC fyrir dasatinib um 43% og C_{max} fyrir dasatinib um 42%. Því skal hugleiða

notkun sýrubindandi lyfja í stað H₂ viðtakablokka eða prótónpumpuþemla hjá sjúklingum sem fá SPRYCEL meðferð (sjá kafla 4.4).

Sýrubindandi lyf

Niðurstöður aðrar en klínískar sýna að leysni dasatinibs er háð sýrustigi. Samhliða notkun sýrubindandi lyfja sem innihalda álhýdroxíð/magnesíumhýdroxíð og SPRYCEL minnkaði AUC um 55% eftir stakan skammt af SPRYCEL og C_{max} um 58%. Samt sem áður komu engar marktækar breytingar á þéttni dasatinibs eða útsetningu eftir gjöf sýrubindandi lyfja 2 klst. fyrir stakan skammt af SPRYCEL í ljós. Því má gefa sýrubindandi lyf allt að 2 klst fyrir eða 2 klst. eftir gjöf SPRYCEL (sjá kafla 4.4).

Plasmabéttni eftirfarandi virkra efna getur breyst fyrir tilstilli dasatinibs

Samhliða notkun dasatinib og hvarfefni CYP3A4 getur aukið útsetningu fyrir hvarfefnum CYP3A4. Í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu stakan 100 mg skammt af dasatinibi jókst AUC um 20% og C_{max} um 37% fyrir simvastatin sem er þekkt hvarfefni CYP3A4. Ekki er hægt að útiloka meiri áhrif eftir endurtekna skammta dasatinibs. Því þarf að gæta varúðar þegar hvarfefni CYP3A4 sem vitað er að eru með þröngt skammtabil (t.d. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil eða ergotalkalóíðar [ergotamin, dihydroergotamin]) eru gefin sjúklingum sem fá dasatinib (sjá kafla 4.4).

In vitro niðurstöður benda til hugsanlegrar hættu á milliverkunum við CYP2C8 hvarfefni, eins og glitazóna.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Bæði karlar og konur sem stunda kynlíf og eru á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur.

Meðganga

Samkvæmt reynslu af notkun lyfsins hjá mönnum er grunur um að dasatinib valdi meðfæddri vansköpun þ.m.t. miðtaugakerfisgöllum og skaðlegum lyfjafræðilegum áhrifum á fóstur ef það er notað á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3). SPRYCEL ætti ekki að nota á meðgöngu nema meðferð með dasatinibi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar. Ef SPRYCEL er notað á meðgöngu verður að upplýsa sjúklinginn um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

Ófullnægjandi/takmarkaðar upplýsingar eru um útskilnað dasatinibs í brjóstamjólki hjá mönnum og dýrum. Eðlis- og efnafræðilegar upplýsingar og fáanlegar niðurstöður varðandi lyfhrif/eiturefnafræði dasatinibs benda til útskilnaðar í brjóstamjólki og ekki er hægt að útiloka hættu fyrir brjóstmylking. Hætta ætti brjóstgjöf meðan á meðferð með SPRYCEL stendur.

Frjósemi

Í dýrarannskónum hafði meðferð með dasatinibi engin áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenrottum (sjá kafla 5.3). Læknar og aðrir heilbrigðisstarfsmenn eiga að veita körlum á viðeigandi aldri ráðgjöf vegna hugsanlegra áhrifa SPRYCEL á frjósemi og getur ráðgjöfin falið í sér varðveislu á sæði.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

SPRYCEL hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinginn um að aukaverkanir eins og svimi eða þokusýn geta gert vart við sig meðan á meðferð með dasatinibi stendur. Því skal gæta varúðar við akstur eða notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Upplýsingarnar hér á eftir endurspegla útsetningu fyrir SPRYCEL sem einlyfjameðferð við alla skammta sem prófaðir voru í klínískum rannsóknum (N=2.900) þ.m.t. hjá 324 fullorðnum sjúklingum með nýgreint CML í stöðugum fasa, 2.388 fullorðnum sjúklingum með CML eða Ph+ ALL í stöðugum fasa eða langt gengið, sem eru ónæmir eða þola ekki imatinib, og hjá 188 börnum.

Hjá 2.712 fullorðnum sjúklingum með annaðhvort CML í stöðugum fasa, langt gengið CML eða Ph+ ALL var miðgildi meðferðarlengdar 19,2 mánuðir (á bilinu 0 til 93,2 mánuðir). Í slembaðri rannsókn hjá sjúklingum með nýgreint CML í stöðugum fasa var miðgildi meðferðarlengdar u.þ.b. 60 mánuðir. Miðgildi meðferðarlengdar hjá 1.618 fullorðnum sjúklingum, allir með CML í stöðugum fasa var 29 mánuðir (á bilinu 0 til 92,9 mánuðir). Miðgildi meðferðarlengdar hjá 1.094 fullorðnum sjúklingum, allir með langt gengið CML eða Ph+ ALL var 6,2 mánuðir (á bilinu 0 til 93,2 mánuðir). Í rannsóknum hjá börnum var miðgildi meðferðarlengdar hjá 188 börnum 26,3 mánuðir (á bilinu 0 til 99,6 mánuðir). Hjá undirhóp 130 barna með CML í stöðugum fasa í meðferð með SPRYCEL var miðgildi meðferðarlengdar 42,3 mánuðir (á bilinu 0,1 til 99,6 mánuðir).

Meirihluti sjúklinganna sem meðhöndlaðir voru með SPRYCEL fengu aukaverkanir á einhverjum tímapunkti. Af þeim 2.712 fullorðnum sjúklingum sem fengu meðferð með SPRYCEL fengu 520 (19%) aukaverkanir sem leiddu til þess að meðferð var hætt.

Heildaröryggi SPRYCEL hjá börnum með Ph+ CML-CP var svipað og hjá fullorðnum án tillits til lyfjaforms, fyrir utan gollurshússvökva, fleiðruvökva, lungnabjúg eða lungnaháprýsting sem ekki var greint frá hjá börnum. Af 130 börnum með CML-CP, sem fengu SPRYCEL fengu 2 (1,5%) aukaverkanir sem urðu til þess að hætta þurfti meðferð.

Samantekt aukaverkana sett upp í töflu

Greint var frá eftirfarandi aukaverkunum, að undanskildum óeðlilegum rannsóknaniðurstöðum, hjá sjúklingum sem fengu SPRYCEL sem einlyfjameðferð í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu (tafla 5). Þessar aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum eftir markaðssetningu). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 5: Samantekt aukaverkana

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
<i>Mjög algengar</i>	sýking (m.a. af völdum sýkla, veira, sveppa og ósértækar)
<i>Algengar</i>	lungnabólga (þ.m.t. af völdum baktería (sýkla), veira og sveppa), sýking/bólga í efri öndunarvegi, herpes veirusýking (þ.m.t. cýtómeegalóveira - CMV), sýking vegna garnar- og ristilbólgu, sýklasótt (þ.m.t. sjaldgæf tilfelli sem geta verið banvæn)
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	endurvirkjun á lifrabólgu B
Blóð og eitlar	
<i>Mjög algengar</i>	mergbæling (þ.m.t. blóðleysi, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð)
<i>Algengar</i>	daufkyrningafæð með hita
<i>Sjaldgæfar</i>	eitlastækkun, eitilfrumnafæð
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	rauðkornakímfrumnafæð (pure red cell aplasia)
Ónæmiskerfi	
<i>Sjaldgæfar</i>	ofnæmisviðbrögð (m.a. rósahnútar (erythema nodosum))
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	bráðafnæmislost

Innkirtlar	
<i>Sjaldgæfar</i>	vanvirkni skjaldkirtils
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	ofvirkni skjaldkirtils, skjaldkirtilsbólga
Efnaskipti og næring	
<i>Algengar</i>	truflun á matarlyst ^a , aukið þvagefni í blóði
<i>Sjaldgæfar</i>	æxlislýsuheilkenni, ofþornun, albúmínrestur, kólesterólhækkun
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	sykursýki
Geðræn vandamál	
<i>Algengar</i>	þunglyndi, svefnleysi
<i>Sjaldgæfar</i>	kvíði, ringlun, óstöðugt geðslag, minnkuð kynhvöt
Taugakerfi	
<i>Mjög algengar</i>	höfuðverkur
<i>Algengar</i>	taugakvilli (þ.m.t. taugakvilli í útlimum), sundl, bragðtruflun, svefnhöfði
<i>Sjaldgæfar</i>	blæðing í miðtaugakerfi ^{*b} , yfirlið, skjálfti, minnisleysi, jafnvægistruflanir
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	heilablóðfall, skammvinnt blóðþurrðarkast, krampar, sjóntaugarþroti, lömum andlitstaugar, vitglöp, ósamhæfðar hreyfingar
Augu	
<i>Algengar</i>	sjónvandamál (m.a. sjóntruflanir, þokusýn, minnkuð sjónskerpa), augnþurrkur
<i>Sjaldgæfar</i>	sjónskerðing, tárubólga, ljósfælni, aukin táraseyting
Eyru og völundarhús	
<i>Algengar</i>	eyrnasuð
<i>Sjaldgæfar</i>	heyrnarleysi, svimi
Hjarta	
<i>Algengar</i>	hjärtabilun/skert hjartastarfsemi ^{*c} , vöðvasöfnun í gollurshúsi*, hjartsláttartruflanir (þ.m.t. hraðtaktur), hjartsláttarónot
<i>Sjaldgæfar</i>	hjártadrep (þ.m.t. banvænt)*, lenging QT-bils á hjartalínuriti*, gollurshússbólga, hjartsláttartruflanir í slegli (m.a. hraðtaktur), hjartaöng, hjartastækkun, óeðlilegar T-bylgjur á hjartalínuriti, aukið trópónín
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	hægri hjartabilun (cor pulmonale), hjartavöðvabólga, brátt kransæðaheilkenni, hjartastopp, lenging PR-bils á hjartalínuriti, kransæðasjúkdómur, fleiðru- og gollursbólga
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	gáttatíf/gáttaflökt
Æðar	
<i>Mjög algengar</i>	blæðingar ^{*d}
<i>Algengar</i>	háþrýstingur, húðroði
<i>Sjaldgæfar</i>	lágþrýstingur, segabláæðabólga, segamyndun
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	segamyndun í djúplægri bláæð, blóðreksstífla, marmarahúð (livedo reticulares)
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	segaöræðakvilli
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
<i>Mjög algengar</i>	vöðvasöfnun í brjóstholi*, mæði
<i>Algengar</i>	lungnabjúgur*, lungnaháþrýstingur*, lungnaíferð, lungnabólga, hósti
<i>Sjaldgæfar</i>	lungnaháþrýstingur, berkjukrampi, astmi, iðrakirnisbrjóst (chylothorax)*
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	lungnasegarek, bráð andnauð
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	millivefsbjúgbólga lungna
Meltingarfæri	
<i>Mjög algengar</i>	niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkur
<i>Algengar</i>	blæðingar í meltingarvegi*, ristilbólga (m.a. neutropenic colitis), magabólga, slímhimnubólga (m.a. slimbólga/munnbólga), meltingartruflanir, þaninn kviður, hægðatregða, breytingar á mjúkvæf í munni

<i>Sjaldgæfar</i>	Brisbólga (þ.m.t. bráð brisbólga), sár í efri meltingarvegi, vélindisbólga, skínuholsvökvi*, sprungur í endaparmi, kyngingarerfiðleikar, vélindabakflæðissjúkdómur
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	próteintap (protein-losing gastroenteropathies), garnastífla, bakraufarfstíll
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	banvæn blæðing í meltingarvegi*
Lifur og gall	
<i>Sjaldgæfar</i>	lifrabólga, gallblöðrubólga, gallstífla
Húð og undirhúð	
<i>Mjög algengar</i>	húðútbrot ^c
<i>Algengar</i>	skalli, húðbólga (þ.m.t. exem), kláði, þrymlabólur, þurr húð, ofsakláði, ofsvitnun
<i>Sjaldgæfar</i>	daufkyrninga húðsjúkdómur (neutrophilic dermatosis), aukið ljósnæmi, mislitun í húð, spikfellsbólga (panniculitis), sár, bólur, breyting á nöglum, handa-fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome), breyting á hári
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Hvítornasundrandi æðabólga, bandvefsmýndun í húð
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	Stevens-Johnson heilkenni ^f
Stoðkerfi og bandvefur	
<i>Mjög algengar</i>	verkur í stoðkerfi ^g
<i>Algengar</i>	liðverkur, vöðvaverkur, vöðvamáttleysi, stífleiki í stoðkerfi, vöðvakrampi
<i>Sjaldgæfar</i>	rákvöðvalýsa, beindrep, bólga í vöðvum, sinarbólga, liðbólga
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	seinkuð beingerving vaxtarlína ^h vaxtarhömlun ^h
Nýru og þvagfæri	
<i>Sjaldgæfar</i>	skert nýrnastarfsemi (þ.m.t. nýrnabilun), tíð þvaglát, prótein í þvagi
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	nýrungaheilkenni
Meðganga, sængurlega og burðarmál	
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	fósturlát
Æxlunarfæri og brjóst	
<i>Sjaldgæfar</i>	brjóstastækkun hjá körlum, tíðatruflanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
<i>Mjög algengar</i>	bjúgur í útlimum ⁱ , þreyta, hiti, búgur í andliti ^j
<i>Algengar</i>	þróttleysi, verkur, brjóstverkur, útbreiddur búgur ^{*k} , hrollur
<i>Sjaldgæfar</i>	lasleiki, annar yfirborðslægur búgur ^l
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	truflanir á göngulagi
Rannsóknaniðurstöður	
<i>Algengar</i>	þyngdarminnkun, þyngdaraukning
<i>Sjaldgæfar</i>	aukinn kreatínfosfókínasi í blóði, aukinn gamma-glútamýltransferasi
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
<i>Algengar</i>	Mar

^a M.a. minnkuð matarlyst, mettast fljótt, aukin matarlyst.

^b M.a. blæðing í miðtaugakerfi, margúll í heila, heilablæðing, utanbasts margúll, innankúpublæðing, heilablóðfall, innanskúmsblæðing (subarachnoid haemorrhage), innanbasts margúll og innanbastsblæðing.

^c M.a. aukið natrínæsipeptíð í heila, skert starfsemi slegla, skert starfsemi vinstri slegils, skert starfsemi hægri slegils, hjartabilun, bráð hjartabilun, langvinn hjartabilun, blóðríkishjartabilun (cardiac failure congestive), hjartavöðvakvilli, blóðríkishjartavöðvakvilli (congestive cardiomyopathy), þanbilstruflanir, minnkað útfall frá sleglum og sleglabilun, bilun í vinstri slegli, bilun í hægri slegli og vanhreyfni slegla.

^d Blæðingar í meltingarfærum og miðtaugakerfi undanskildar, greint er frá þessum aukaverkunum undir meltingarfærum og taugakerfi.

^e M.a. lyfjaútpot, hörundsroði, regnbogaroðasótt, blóðríkisroði, skinnflagningsútbrot, útbreidd roðapot, útbrot á kynfærum, hitaútbrot, hrynigrjón (milia), svitabólur, graftarbólusóri, útbrot, roðaútbrot (rash erythematous), útbrot í hársliðri, útbreidd útbrot, dílaútbrot, dröfnuðruútbrot (maculo-papular), örðu útbrot (papular), kláðaútbrot, graftarbólur, vessablöðruútbrot, húðflögnun, erting í húð, eitrunarútpot, vessablöðruofsakláði, æðabólguútbrot.

^f Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um einstök tilfelli Stevens-Johnson heilkennis. Ekki var unnt að ákvarða hvort þessar aukaverkanir í húð og slímu tengdust SPRYCEL beint eða lyfjum sem gefin voru samhliða.

^g Stoðkerfisverkur sem greint var frá meðan á meðferð stóð eða eftir að henni lauk.

^h Tíðni algeng í rannsóknum hjá börnum.

- ⁱ Þyngdarafllsbjúgur, staðbundinn bjúgur, bjúgur í útlimum.
- ^j Tárubjúgur, augnbjúgur, augnþroti, bjúgur í augnlokum, andlitsbjúgur, bjúgur í vörum, sjónudepilsbjúgur, bjúgur í munni, bjúgur í augntótt, bjúgur í kringum augntótt, andlitsþroti.
- ^k Of mikill vökví, vökvasöfnun, bjúgur í meltingarfærum, allsherjar bjúgur, þroti í útlimum, bjúgur, bjúgur vegna hjartasjúkdóms, útfæði nýrahjúps, bjúgur í kjölfar aðgerða, bjúgur í innnyflum.
- ^l Þroti í kynfærum, bjúgur á skurðstað, bjúgur í kynfærum, bjúgur í getnaðarlim, þroti í getnaðarlim, bjúgur í pung, þroti í húð, þroti í eistum, þroti í sköpum og leggöngum.
- * Sjá nánar kaflann „Valdar aukaverkanir“

Lýsing á völdum aukaverkunar

Mergbæling

Meðferð með SPRYCEL tengist blóðleysi, dauftykningafæð og blóðflagnafæð. Þetta kemur fyrir fram og er algengara hjá sjúklingum með langt gengið CML eða Ph+ ALL en hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa (sjá kafla 4.4).

Blæðingar

Greint var frá lyfjatengdum blæðingum sem aukaverkun allt frá punktblæðingum og blóðnösnum til 3. eða 4. gráðu blæðinga frá meltingarvegi og miðtaugakerfi hjá sjúklingum sem fengu SPRYCEL (sjá kafla 4.4).

Vökvasöfnun

Ýmsar aukaverkanir eins og vökvasöfnun í brjóstholi, lungnabjúgur og vökvasöfnun í gollurshúsi með eða án yfirborðsbjúgs má lýsa sameiginlega sem „vökvasöfnun“. Í rannsókninni með sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa, eftir a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni, fólu aukaverkanir vegna vökvasöfnunar tengdri dasatinib í sér vökvasöfnun í brjóstholi (28%), yfirborðsbjúg (14%), lungnaháþrýsting (5%), allsherjar bjúg (4%) og vökvasöfnun í gollurshúsi (4%). Hjartabilun/skert hjartastarfsemi og lungnabjúgur sást hjá < 2% sjúklinganna.

Uppsöfnuð tíðni fyrir vökvasöfnun í brjóstholi (allar gráður) sem tengd var dasatinib var með tímanum 10% eftir 12 mánuði, 14% eftir 24 mánuði, 19% eftir 36 mánuði, 24% eftir 48 mánuði og 28% eftir 60 mánuði. Í heildina fengu 46 sjúklingar á meðferð með dasatinib endurtekna vökvasöfnun í brjóstholi. 17 sjúklingar fengu 2 aðskildar aukaverkanir, 6 sjúklingar fengu 3 aukaverkanir, 18 sjúklingar fengu 4 til 8 aukaverkanir og 5 sjúklingar fengu > 8 tilvik vökvasöfnunar í brjósthol. Tími (miðgildi) þar til fyrsta 1. eða 2. gráðu vökvasöfnun í brjóstholi tengd dasatinib kom fram var 114 vikur (á bilinu: 4 til 299 vikur). Minna en 10% sjúklinga með vökvasöfnun í brjóstholi var með alvarlega (3. eða 4. gráðu) vökvasöfnun í brjóstholi tengda dasatinib. Tími (miðgildi) þar til fyrsta tilvik dasatinib tengdrar vökvasöfnunar í brjóstholi af gráðu ≥ 3 var 175 vikur (á bilinu 114 til 274 vikur). Tími (miðgildi) sem vökvasöfnun í brjóstholi (allar gráður) tengd dasatinib varði var 283 dagar (~40 vikur).

Vökvasöfnun í brjóstholi var yfirleitt afturkræf og hægt að meðhöndla með því að gera hlé á SPRYCEL meðferð og gefa þvagræsilyf eða aðra viðeigandi stuðningsmeðferð (sjá kafla 4.2 og 4.4). Af þeim sjúklingum sem fengu meðferð með dasatinib og lyfjatengda vökvasöfnun í brjóstholi (n=73) var gert hlé á skömmtun hjá 45 (62%) og skammtar voru minnkaðir hjá 30 (41%). Því til viðbótar fengu 34 (47%) þvagræsilyf, 23 (32%) fengu barkstera og 20 (27%) fengu bæði barkstera og þvagræsilyf. Níu sjúklingar (12%) voru meðhöndlaðir með brjóstholásátungu. Sex prósent sjúklinga í meðferð með dasatinib hættu meðferð vegna lyfjatengdrar vökvasöfnunar í brjóstholi.

Vökvasöfnun í brjóstholi skerti ekki getu sjúklinga til að bregðast við meðferð. Á meðal þeirra sjúklinga sem fengu meðferð með dasatinib og voru með vökvasöfnun í brjóstholi náðu 96% cCCyR, 82% náðu MMR og 50% náðu MR4.5 þrátt fyrir rof á meðferð og skammtaaðlaganir.

Sjá kafla 4.4 fyrir nánari upplýsingar um sjúklinga með CML í stöðugum fasa og langt gengið CML eða Ph+ ALL.

Greint hefur verið frá iðrakirnisbrjósti (chylothorax) hjá sjúklingum með vökvasöfnun í brjóstholi. Í nokkrum tilvikum gekk iðrakirnisbrjóst til baka þegar notkun dasatinibs var hætt, hlé gert á meðferð eða skammtar minnkaðir en yfirleitt var viðbótar meðferð einnig nauðsynleg.

Lungnaháþrýstingur

Greint hefur verið frá lungnaháþrýstingi (for-háraða (pre-capillary) lungnaháþrýstingi staðfestum með hægri hjartapræðingu) í tengslum við dasatinib. Í þessum tilvikum var greint frá lungnaháþrýstingi eftir að dasatinib meðferð var hafin m.a. eftir meira en árs meðferð. Sjúklingar sem fengu

lungnaháprýsting meðan á meðferð með dasatinibi stóð fengu oft önnur lyf samhliða eða voru með aðra sjúkdóma til viðbótar undirliggjandi illkynja sjúkdómi. Batamerki varðandi blóðflæði og klíniska þætti hafa sést hjá sjúklingum með lungnaháprýsting sem fengu dasatinib, eftir að meðferð með dasatinubi hafði verið hætt.

Lenging á QT bili

Í III. stigs rannsókninni á sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa var einn sjúklingur (< 1%) af þeim sem höfðu fengið SPRYCEL með QTcF > 500 msek eftir a.m.k. 12 mánaða eftirfylgni (sjá kafla 4.4). Ekki var greint frá viðbótarsjúklingum með QTcF > 500 msek, eftir a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni.

Í fimm II. stigs klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem voru ónæmir fyrir eða þoldu ekki fyrri meðferð með imatinibi voru endurtekin hjartarafrit tekin við upphaf meðferðar og meðan á meðferðinni stóð á fyrirfram ákveðnum tíma og greind hjá 865 sjúklingum sem fengu 70 mg af SPRYCEL tvisvar á dag. QT bil var leiðrétt samkvæmt hjartsláttartíðni með Fridericia aðferð. Á 8. degi var meðaltals breyting QTcF bils 4-6 msek miðað við upphafsgildi, mælt eftir lyfjatöku, efra 95% öryggisbil var < 7 msek. Af þeim 2.182 sjúklingum sem voru ónæmir fyrir eða þoldu ekki fyrri meðferð með imatinibi og fengu SPRYCEL í klínískum rannsóknum var greint frá QTc lengingu sem aukaverkun hjá 15 (1%). Hjá tuttugu og einum sjúklingi (1%) var QTcF > 500 msek (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir á hjarta

Fylgjast á náð með sjúklingum með áhættuþætti fyrir eða sögu um hjartasjúkdóm með tilliti til einkenna skertrar hjartastarfsemi, meta þá og veita viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.4).

Endurvirkjun lifrabólgu B

Í tengslum við BCR-ABL týrosínkínasahemla hefur verið greint frá endurvirkjun lifrabólgu B. Sum tilvik enduðu í bráðri lifrabilun eða svæsinni lifrabólgu sem leiddi til lifrarígræðslu eða dauða (sjá kafla 4.4).

Í skammtarannsókn (dose-optimisation study) í III. stigs rannsókn á sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem voru ónæmir fyrir eða þoldu ekki fyrri meðferð með imatinibi (meðferðarlengd (miðgildi) var 30 mánuðir) var tíðni vökvasöfnunar í brjóstholi og hjartabilunar/skertrar hjartastarfsemi minni hjá sjúklingum sem fengu 100 mg SPRYCEL einu sinn á dag miðað við hjá þeim sem fengu 70 mg SPRYCEL tvisvar á dag. Einnig var sjaldnar greint frá mergbælingu hjá hópnum sem fékk meðferð með 100 mg einu sinni á dag (sjá óeðlilegar rannsóknaniðurstöður hér fyrir neðan). Lengd meðferðar (miðgildi) hjá hópnum sem fékk 100 mg einu sinni á sólarhring var 37 mánuðir (á bilinu 1-91 mánuðir). Uppsöfnuð tíðni valdra aukaverkana sem greint var frá í hópnum sem fékk 100 mg einu sinni á sólarhring sem ráðlagðan upphafsskammt er sýnd í töflu 6a.

Tafla 6a: Valdar aukaverkanir sem greint var frá í skammtarannsókn (dose-optimisation study) í III. stigs rannsókn (CML í stöðugum fasa sem þolir ekki eða er ónæmt fyrir imatinibi)^a

	Minnst 2 ára eftirfylgni		Minnst 5 ára eftirfylgni		Minnst 7 ára eftirfylgni	
	Allar gráður	Gráða 3/4	Allar gráður	Gráða 3/4	Allar gráður	Gráða 3/4
Aukaverkanir	Hlutfall (%) sjúklinga					
Niðurgangur	27	2	28	2	28	2
Vökvæðun	34	4	42	6	48	7
Yfirborðsbjúgur	18	0	21	0	22	0
Vökvæðun í brjóstholi	18	2	24	4	28	5
Almennur bjúgur	3	0	4	0	4	0
Vökvæðun í gollurshúsi	2	1	2	1	3	1
Lungnaháþrýstingur	0	0	0	0	2	1
Blæðingar	11	1	11	1	12	1
Blæðing frá meltingarvegi	2	1	2	1	2	1

^a Niðurstöður sem greint var frá úr skammtarannsókn í III. stigs rannsókn úr hópi sem fékk ráðlagðan upphafsskammt 100 mg einu sinni á sólarhring (n=165)

Í skammtarannsókn (dose-optimisation study) í III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með langt gengið CML og Ph+ ALL, var meðferðarlengdin (miðgildi) 14 mánuðir fyrir CML í hröðunarfasa, 3 mánuðir fyrir CML í kyrringafasa, 4 mánuðir fyrir eitelfrumufasa CML og 3 mánuðir fyrir Ph+ ALL. Valdar aukaverkanir sem greint var frá við ráðlagða upphafsskammtinn 140 mg einu sinni á sólarhring eru sýndar í töflu 6b. Skammturinn 70 mg tvisvar á sólarhring var einnig rannsakaður. Meðferð með 140 mg einu sinni á sólarhring hafði sambærilega verkun og meðferð með 70 mg tvisvar á sólarhring, en öryggi var heppilegra.

Tafla 6b: Valdar aukaverkanir sem greint var frá í skammtarannsókn (dose-optimisation study) í III. stigs rannsókn: Langt gengið CML og Ph+ ALL^a

140 mg einu sinni á dag n = 304		
	Allar gráður	Gráða 3/4
Aukaverkanir	Hlutfall (%) sjúklinga	
Niðurgangur	28	3
Vökvæðun	33	7
Yfirborðsbjúgur	15	< 1
Vökvæðun í brjóstholi	20	6
Almennur bjúgur	2	0
Hjartabilun/skert hjartastarfsemi ^b	1	0
Vökvæðun í gollurshúsi	2	1
Lungnabjúgur	1	1
Blæðingar	23	8
Blæðing frá meltingarvegi	8	6

^a Niðurstöður sem greint var frá úr skammtarannsókn í III. stigs rannsókn eftir 2 ára eftirfylgni úr hópi sem fékk ráðlagðan upphafsskammt 140 mg einu sinni á sólarhring (n=304).

^b M.a. skert starfsemi slegla, hjartabilun, blóðríkishjartabilun (cardiac failure congestive), hjartavöðvakvilli, blóðríkishjartavöðvakvilli, (congestive cardiomyopathy), þanbilstruflanir, minnkað útfall frá sleglum og sleglabilun.

Að auki voru tvær rannsóknir með samtals 161 barni með Ph+ ALL þar sem SPRYCEL var gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð. Í lykilrannsókninni fengu 106 sjúklingar á barnsaldri SPRYCEL ásamt samfelldri krabbameinslyfjameðferð. Í stuðningsrannsókn með 55 sjúklingum á barnsaldri fengu 35 SPRYCEL ásamt ósamfelldri krabbameinslyfjameðferð (meðferð í tvær vikur síðan hlé í eina til

tvær vikur) og 20 fengu SPRYCEL ásamt samfelldri krabbameinslyfjameðferð. Hjá 126 börnum með Ph+ ALL sem fengu samfellda meðferð með SPRYCEL var miðgildi meðferðarlengdar 23,6 mánuðir (á bilinu 1,4 til 33 mánuðir).

Af þeim 126 börnum með Ph+ ALL sem fengu samfellda meðferð komu aukaverkanir fram hjá 2 (1,6%) sem varð til þess að meðferð var hætt. Aukaverkanir sem komu fram í þessum tveimur rannsóknnum með börnum með tíðninni $\geq 10\%$ hjá sjúklingum sem fengu samfellda meðferð eru sýndar í töflu 7. Athygli er vakin á því að greint var frá fleiðruvökva hjá 7 (5,6%) sjúklingum í þessum hópi og þess vegna nær taflan ekki yfir þá.

Tafla 7: Aukaverkanir sem greint var frá hjá $\geq 10\%$ barna með Ph+ ALL sem fengu samfellda meðferð með SPRYCEL ásamt krabbameinslyfjameðferð (N=126)^a

Aukaverkun	Hlutfall (%) sjúklinga	
	Allar gráður	Gráða 3/4
Daufkyrningafæð með hita	27,0	26,2
Ógleði	20,6	5,6
Uppköst	20,6	4,8
Kviðverkur	14,3	3,2
Niðurgangur	12,7	4,8
Hiti	12,7	5,6
Höfuðverkur	11,1	4,8
Minnkuð matarlyst	10,3	4,8
Þreyta	10,3	0

^a Í lykilrannsókninni fengu 24 af 106 sjúklingum mixtúru a.m.k. einu sinni, þar af fengu 8 eingöngu mixtúru.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Blóðmynd

Í III. stigs rannsókn á sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa sem fengu SPRYCEL var greint frá eftirfarandi óeðlilegum blóðgildum af 3. eða 4. gráðu: daufkyrningafæð (21%), blóðflagnafæð (19%) og blóðleysi (10%) eftir a.m.k. 12 mánaða eftirfylgni. Eftir a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni var uppsöfnuð tíðni daufkyrningafæðar 29%, blóðflagnafæðar 22% og blóðleysis 13%.

Sjúklingar með nýlega greint CML í stöðugum fasa sem fengu SPRYCEL og mergbælingu af 3 eða 4. gráðu, náðu sér yfirleitt eftir stutt skammtahlé og/eða skammtalækkun. Meðferð var alfarið hætt hjá 1,6% sjúklinga eftir a.m.k. 12 mánaða eftirfylgni. Eftir a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni var uppsöfnuð tíðni meðferðarrofs vegna 3. eða 4. gráðu mergbælingar 2,3%.

Hjá sjúklingum með CML sem voru ónæmir fyrir eða þöldu ekki fyrri meðferð með imatinibi, var undantekningarlaust greint frá frumufæð (blóðflagnafæð, daufkyrningafæð og blóðleysi). Hins vegar var einnig greinilegt að tilvik frumufæðar fóru eftir því hve langt sjúkdómurinn var genginn. Tíðni óeðlilegra blóðgilda af 3. og 4. gráðu er sýnd í töflu 8.

Tafla 8: Óeðlileg blóðgildi af 3. eða 4. gráðu hjá sjúklingum sem eru ónæmir fyrir eða þola ekki fyrri meðferð með imatinibi samkvæmt CTC í klínískum rannsóknum^a

	Stöðugur fasi (n= 165) ^b	Hröðunarfasi (n= 157) ^c	Kyrningafasi (n= 74) ^c	Eitilfrumufasi og Ph+ ALL (n= 168) ^c
	Hlutfall (%) sjúklinga			
Blóðgildi				
Daufkyrningafæð	36	58	77	76
Blóðflagnafæð	23	63	78	74
Blóðleysi	13	47	74	44

^a Niðurstöður sem greint var frá úr skammtarannsókn í III. stigs rannsókn eftir 2 ára eftirfylgni.

^b Niðurstöður úr rannsókn CA180-034 við ráðlagðan upphafsskammt 100 mg einu sinni á sólarhring.

^c Niðurstöður úr rannsókn CA180-035 við ráðlagðan upphafsskammt 140 mg einu sinni á sólarhring.

CTC gráður: daufkyrningafæð (gráða 3 $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$, gráða 4 $< 0,5 \times 10^9/l$); blóðflagnafæð (gráða 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, gráða 4 $< 25 \times 10^9/l$); blóðleysi (blóðrauði gráða 3 $\geq 65 - < 80$ g/l, gráða 4 < 65 g/l).

Frumufæð af 3 eða 4. gráðu hjá sjúklingum sem fengu 100 mg einu sinni á dag var svipuð eftir 2 ár og 5 ár m.a. daufkyrningafæð (35% á móti 36%), blóðflagnafæð (23% á móti 24%) og blóðleysi (13% á móti 13%).

Sjúklingar sem fengu 3. eða 4. gráðu mergbælingu náðu sér yfirleitt eftir stutt skammtahlé og/eða skammtalækkun og meðferð var alfarið hætt hjá 5% sjúklinga. Flestir sjúklinganna héldu meðferðinni áfram án frekari mergbælingar.

Lífefnafræði

Í rannsókn á sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa var greint frá 3. eða 4. stigs fosfatskorti í blóði hjá 4% sjúklinga sem fengu SPRYCEL og hækkun af gráðu 3 eða 4 á transamínasa, kreatíníni og bilirubíni hjá $\leq 1\%$ sjúklinga eftir a.m.k. 12 mánaða eftirfylgni. Eftir a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni var uppsöfnuð tíðni 3. eða 4. gráðu fosfatskorts í blóði 7%, 3. eða 4. gráðu hækkun kreatíníns og bilirubíns var 1% og 3. eða 4. gráðu hækkun transamínasa hélst 1%. Í engu tilviki var meðferð með SPRYCEL hætt vegna þessara lífefnagilda.

Eftirfylgni í 2 ár

Greint var frá 3 eða 4 gráðu hækkun á transamínasa eða bilirubíni hjá 1% sjúklinga með CML í stöðugum fasa (ónæmir eða þola ekki imatinib), en greint var frá aukinni tíðni hækkunar úr 1 í 7% hjá sjúklingum með langt gengið CML og Ph+ ALL. Yfirleitt tókst að bregðast við henni með því að minnka skammt eða rjúfa meðferð. Í skammtarannsókn (dose-optimisation study) í III. stigs rannsókn á CML í stöðugum fasa var greint frá hækkun transamínasa eða bilirubíns af gráðu 3 eða 4 hjá $\leq 1\%$ sjúklinga með sambærilega lágrí tíðni hjá þessum fjórum meðferðarhópum. Í III stigs skammtarannsókn (dose-optimisation study) hjá sjúklingum með langt gengið CML og Ph+ ALL var greint frá hækkun transamínasa eða bilirubíns af gráðu 3 eða 4 hjá 1% til 5% sjúklinga í öllum meðferðarhópum.

Tímabundið lágt kalsíumgildi af 3. eða 4. gráðu kom fram á einhverjum tímapunkti meðferðarinnar hjá u.þ.b. 5% sjúklinga sem fengu SPRYCEL- og voru með eðlilegt kalsíumgildi í upphafi meðferðar. Engin tengsl voru á milli minnkaðs kalsíum og klínískra einkenna. Sjúklingar sem fengu kalsíumlækkun af 3. eða 4. gráðu náðu sér oftast eftir uppótarmeðferð með kalsíum til inntöku. Greint var frá kalsíum-, kalíum- og fosfatlækkun í blóði af gráðu 3 eða 4 hjá sjúklingum með CML (allir fasar) en með aukinni tíðni hjá sjúklingum með CML eða Ph+ ALL í eitilfrumufasa eða kyrningafasa. Greint var frá 3. eða 4. gráðu hækkun á kreatíníni hjá $< 1\%$ sjúklinga með CML í stöðugum fasa og í aukinni tíðni frá 1 til 4% hjá sjúklingum með langt gengið CML.

Börn

Öryggi SPRYCEL við einlyfjameðferð hjá börnum með Ph+ CML-CP var sambærilegt öryggi hjá fullorðnum. Öryggi SPRYCEL þegar það er gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð börnum með Ph+ ALL var í samræmi við þekkt öryggi SPRYCEL hjá fullorðnum og áætluð áhrif krabbameinslyfjameðferðar fyrir utan minni tíðni fleiðrúvökva hjá börnum miðað við hjá fullorðnum.

Í rannsóknum hjá börnum með CML er tíðni frávíka í rannsóknaniðurstöðum í samræmi við þekkt gildi hjá fullorðnum.

Í rannsóknum á ALL hjá börnum var tíðni óeðlilegra rannsóknaniðurstæða í samræmi við þekkt rannsóknagildi hjá fullorðnum í tengslum við brátt hvítblæði hjá sjúklingum sem fengu grunnkrabbameinslyfjameðferð.

Sérstakir hópar

Þótt öryggi SPRYCEL hjá öldruðum sé svipað og hjá þeim sem yngri eru, eru meiri líkur á að sjúklingar sem eru 65 ára og eldri fái algengar aukaverkanir eins og þreytu, vökvasöfnun í brjóstholi, mæði, hósta, blæðingar í neðri hluta meltingarvegar, truflun á matarlyst og séu líklegri til að fá sjaldgæfari aukaverkanir eins og þaninn kvið, sundl, vökvasöfnun í gollurshúsi, hjartabilun og þyngdartap og því skal fylgjast náið með þeim (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Reynsla af ofskömmtn SPRYCEL í klínískum rannsóknum takmarkast við örfá tilvik. Greint var frá mestu ofskömmtn, sem var 280 mg á dag í eina viku, hjá tveimur sjúklingum og hjá báðum varð marktæk fækkun blóðflagna. Þar sem dasatinib tengist 3. eða 4. gráðu mergbælingu (sjá kafla 4.4) skal fylgjast náið með sjúklingum sem taka inn meira en ráðlagðan skammt með tilliti til mergbælingar og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: ætlishefjandi lyf, prótein kínasa hemill ATC-flokkur: L01EA02

Lyfhrif

Dasatinib hamlar virki BCR-ABL kínasa og kínasa í SRC fjölskyldunni ásamt fjölda annarra sérhæfðra ætlis tengdra/valdandi kínasa þar með talin c-KIT, ephrín (EPH) kínasa viðtaka og PDGFR viðtaka. Dasatinib er öflugur, undir nanomólarskala hemill á BCR-ABL kínasa með virkni við styrkleikann 0,6-0,8 nM. Það binst bæði óvirkum og virkum byggingarformum BCR-ABL ensímsins.

Verkunarháttur

In vitro er dasatinib virkt á hvítblæðis-frumulínur sem sýna breytilega imatinib næma og ónæma sjúkdómsmynd. Þessar rannsóknir sem ekki eru klínískar (nonclinical) sýna að dasatinib getur yfirunnið imatinib þol af völdum BCR-ABL yfirtjáningar, stökkbreytingar í kinasahneppi BCR-ABL, virkjun á sambærilegum merkjaferlum (alternate signaling pathways) með þátttöku SRC kínasa fjölskyldunnar (LYN, HCK) og yfirtjáningu fjöllyfjaónæmisgens. Auk þess hindrar dasatinib SRC kínasa fjölskylduna við þéttu sem er undir nanomólarskala.

Í aðskildum *in vivo* rannsóknum, þar sem notuð voru CML músalíkan, hindraði dasatinib framgang CML yfir í blasta fasa og lengdi líf músa sem í hafði verið sáð CML frumulínum úr sjúklingum og látnar vaxa á mismunandi stöðum, m.a í miðtaugakerfi.

Klínísk verkun og öryggi

Í I. stigs rannsóknum kom blóðgildasvörun (hematological response) og litningasvörun (cytogenetic response) fram í öllum fösum CML og í Ph+ ALL hjá fyrstu 84 sjúklingunum sem fengu meðferð og var fylgt eftir í 27 mánuði. Svörunin entist vel í öllum fösum CML og Ph+ ALL.

Fjórar, einarma, opnar II. stigs rannsóknir voru framkvæmdar til að meta öryggi og verkun dasatinibs hjá sjúklingum með CML í stöðugum, hröðuðum eða kynningafasa (myeloid blast phase), sem voru annaðhvort ónæmir fyrir eða þöndu ekki imatinib. Ein slembivals rannsókn án samanburðar var gerð hjá sjúklingum í stöðugum fasa, þar sem fyrsta meðferð með 400 eða 600 mg af imatinib skilaði ekki árangri. Upphafsskammtur dasatinibs var 70 mg tvisvar á dag. Skammtabreytingar voru leyfðar til að auka virkni og hafa stjórn á eiturverkunum (sjá kafla 4.2).

Í tveimur slembivals, opnum III. stigs rannsóknum á virkni dasatinibs var samanburður gerður á gjöf dasatinibs þegar það er gefið einu sinni á dag og tvisvar á dag. Einnig var ein opin, slembivals, III. stigs samanburðarrannsókn með dasatinibi gerð á fullorðnum sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa.

Virkni dasatinibs er byggð á blóðgildasvörun (hematological response) og litningasvörun (cytogenetic response).

Varanleiki svörunar og mat á tíðni lifunar veita viðbótar vísbendingar um klínískan ávinning dasatinibs.

Alls voru 2.712 sjúklingar metnir í klínískum rannsóknum, af þeim voru 23% ≥ 65 ára og 5% ≥ 75 ára.

CML í stöðugum fasa - nýlega greint

Opin, alþjóðleg, fjölsetra, slembivals, III. stigs samanburðarrannsókn var gerð á fullorðnum sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa. Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort SPRYCEL 100 mg einu sinni á dag eða imatinib 400 mg einu sinni á dag.

Aðalendapunktur var tíðni staðfestrar fullkominnar litningasvörunar (cCCyR) innan 12 mánaða.

Aukaviðmið voru m.a. lengd staðfestrar fullkominnar litningasvörunar (varanleiki svörunar), tími að staðfestri fullkominni litningasvörun, tíðni meiriháttar sameindasvörunar (MMR), tími að meiriháttar sameindasvörun, lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) og heildarlifun (OS). Aðrar niðurstöður varðandi virkni voru m.a. tíðni fullkominnar litningasvörunar (CCyR) og fullkominnar sameindasvörunar (CMR). Rannsóknin er yfirstandandi.

Alls var 519 sjúklingum slembiraðað í meðferðarhópa: 259 í SPRYCEL hóp og 260 í imatinib hóp. Við upphaf meðferðar var gott jafnvægi hjá hópnum varðandi eiginleika, með tilliti til aldurs (aldur (miðgildi) var 46 ár hjá SPRYCEL hópnum þar sem 10% sjúklinga var 65 ára eða eldri og 49 ára hjá imatinib hópnum þar sem 11% sjúklinga var 65 ára eða eldri), kyns (44% konur hjá SPRYCEL hópnum og 37% hjá imatinib hópnum) og kynstofni (51% af hvítum kynstofni og 42% af asískum kynstofni hjá SPRYCEL hópnum og 55% af hvítum kynstofni og 37% af asískum kynstofni hjá imatinib hópnum). Við upphaf meðferðar var dreifing Hasfordstiga svipuð hjá hópnum sem fékk SPRYCEL (lítill áhætta: 33%, meðal áhætta 48%, mikil áhætta: 19%) og hópnum sem fékk imatinib (lítill áhætta: 34%, meðal áhætta 47%, mikil áhætta: 19%).

Við eftirfylgni í a.m.k 12 mánuði voru 85% sjúklinga sem var slembiraðað í SPRYCEL hóp og 81% sjúklinga sem var slembiraðað í imatinib hóp enn meðhöndlaðir samkvæmt fyrsta meðferðarvalkosti. Meðferðarrof innan 12 mánaða vegna versnunar sjúkdóms var hjá 3% sjúklinga sem fengu SPRYCEL og 5% sjúklinga sem fengu imatinib.

Við eftirfylgni sem var a.m.k. 60 mánuðir voru 60% sjúklinga sem var slembiraðað í SPRYCEL hóp og 63% sjúklinga sem var slembiraðað í imatinib hóp enn meðhöndlaðir samkvæmt fyrsta meðferðarvalkosti. Meðferðarrof innan 60 mánaða vegna versnunar sjúkdóms var hjá 11% sjúklinga sem fengu SPRYCEL og 14% sjúklinga sem fengu imatinib.

Niðurstöður virkni eru sýndar í töflu 9. Tölfræðilega marktækt stærri hluti sjúklinga í SPRYCEL hópnum náðu staðfestri fullkominni litningasvörun samanborið við sjúklinga í imatinib hópnum, fyrstu 12 mánuði meðferðar. Virkni SPRYCEL sást alltaf hjá mismunandi undirflokkum, þ.m.t. aldur, kyn og Hasfordstig við upphaf meðferðar.

Tafla 9: Niðurstöður virkni úr III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa

	SPRYCEL n= 259	imatinib n= 260	p-gildi
Svörunartíðni (95% CI)			
Litningasvörun			
innan 12 mánaða			
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)	—
innan 24 mánaða			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	—
CCyR ^b	87,3%	82,3%	—
innan 36 mánaða			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	—
CCyR ^b	88,0%	83,5%	—
innan 48 mánaða			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	—
CCyR ^b	87,6%	83,8%	—
innan 60 mánaða			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	—
CCyR ^b	88,0%	83,8%	—
Meiriháttar sameindasvörun^c			
12 mánuðir	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p< 0,00003*
24 mánuðir	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	—
36 mánuðir	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	—
48 mánuðir	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	—
60 mánuðir	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0,0021
Áhættuhlutfall (HR)			
innan 12 mánaða (99,99% CI)			
Tími að cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Tími að MMR	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
Varanleiki svörunar cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
innan 24 mánaða (95% CI)			
Tími að cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		—
Tími að MMR	1,69 (1,34-2,12)		—
Varanleiki svörunar cCCyR	0,77 (0,55-1,10)		—
innan 36 mánaða (95% CI)			
Tími að cCCyR	1,48 (1,22-1,80)		—
Tími að MMR	1,59 (1,28-1,99)		—
Varanleiki svörunar cCCyR	0,77 (0,53-1,11)		—
innan 48 mánaða (95% CI)			
Tími að cCCyR	1,45 (1,20-1,77)		—
Tími að MMR	1,55 (1,26-1,91)		—
Varanleiki svörunar cCCyR	0,81 (0,56-1,17)		—
innan 60 mánaða (95% CI)			
Tími að cCCyR	1,46 (1,20-1,77)		p=0,0001
Tími að MMR	1,54 (1,25-1,89)		p<0,0001
Varanleiki svörunar cCCyR	0,79 (0,55-1,13)		p=0,1983

^a Staðfest fullkomin litningasvörun (cCCyR) er skilgreind sem svörun sem kemur fram í tvö skipti í röð (með a.m.k. 28 dagar millibili).

^b Fullkomin litningasvörun (CCyR) er byggð á einu mati á litningasvörun í beinmerg.

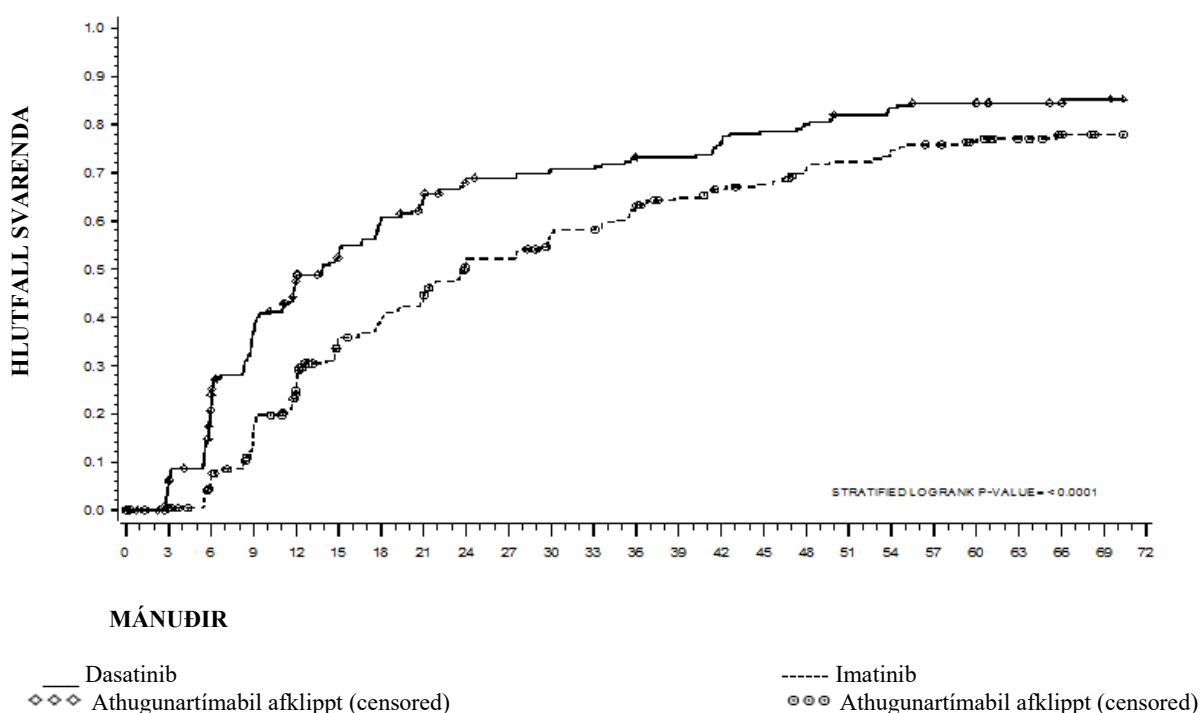
^c Meiriháttar sameindasvörun (á hvaða tímapunkti sem er) var skilgreint sem hlutfall BCR-ABL af RQ-PCR ≤ 0,1% í útæðablóðsýnum staðlað samkvæmt alþjóðlegum mælikvarða. Þetta er stighækkandi tíðni sem sýnir lágmarks eftirfylgni innan skilgreindra tímamarka.

*Aðlagð Hasford stigakerfi og tölfraðilegu marktæki við fyrirfram skilgreint nafngildi við marktökustig.
CI = öryggisbil

Eftir 60 mánaða eftirfylgni var tími (miðgildi) að staðfestri fullkominni litningasvörun (cCCyR) hjá sjúklingum sem höfðu fengið staðfesta fullkomna litningasvörun 3,1 mánuður hjá SPRYCEL hópnum og 5,8 mánuðir hjá imatinib hópnum. Tími (miðgildi) að meiriháttar sameindasvörun (MMR) eftir 60 mánaða eftirfylgni hjá sjúklingum sem fengu meiriháttar sameindasvörun var 9,3 mánuðir hjá SPRYCEL hópnum og 15,0 mánuðir hjá imatinib hópnum. Þetta var í samræmi við niðurstöður eftir 12, 24 og 36 mánuði.

Tími að MMR er sýndur myndrænt á mynd 1. Tími að MMR var markvisst styttri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dasatinib samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með imatinib.

Mynd 1: Kaplan-Meier mat á tíma að meiriháttar sameindasvörun (MMR)

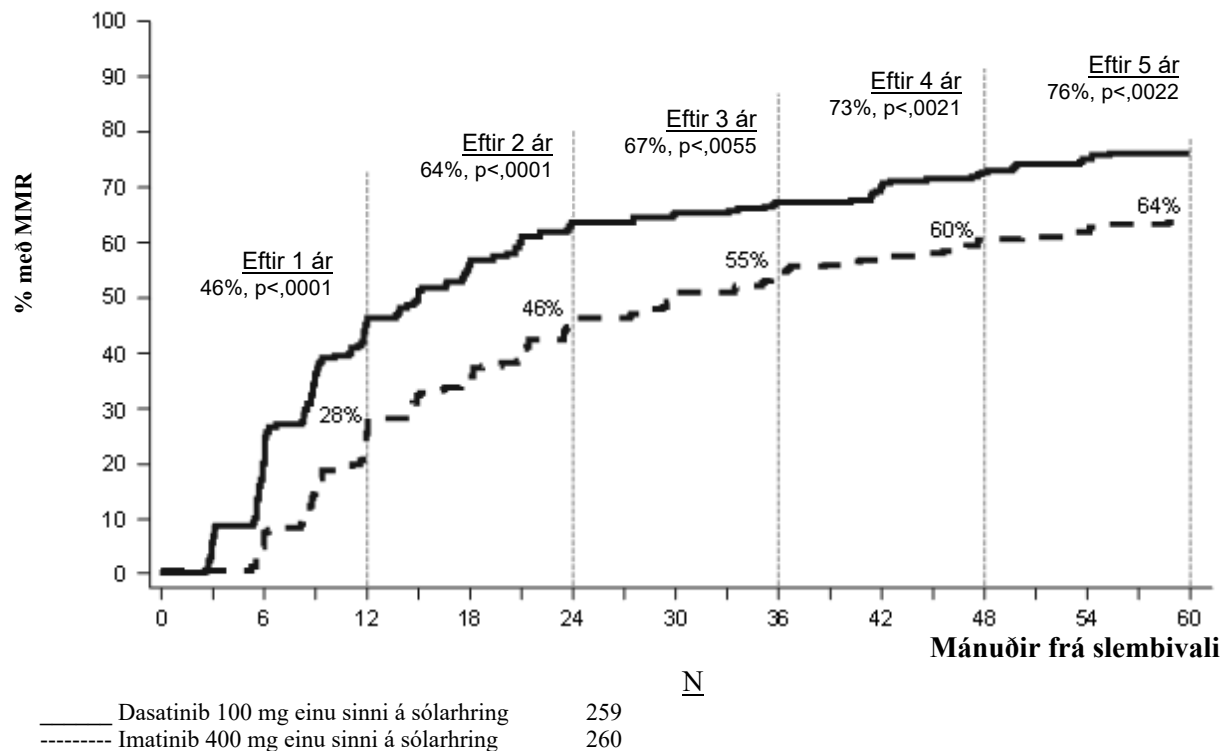


HÓPUR	# SVARENDUR/ # SLEMBIVAL	ÁHÆTTUHLUTFALL(95% CI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib fremra imatinibi		1,54 (1,25 – 1,89)

Tíðni staðfestrar fullkominnar litningasvörunar (cCCyR) hjá SPRYCEL hópnum innan 3 mánaða (54%), 6 mánaða (70%), 9 mánaða (75%), 24 mánaða (80%), 36 mánaða (83%), 48 mánaða (83%) og 60 mánaða (83%) og imatinib hópnum innan 3 mánaða (30%), 6 mánaða (56%), 9 mánaða (63%), 24 mánaða (74%), 36 mánaða (77%), 48 mánaða (79%) og 60 mánaða (79%) var í samræmi við aðalendapunkt. Tíðni meiriháttar sameindasvörunar (MMR) hjá SPRYCEL hópnum innan 3 mánaða (8%), 6 mánaða (27%), 9 mánaða (39%), 12 mánaða (46%), 24 mánaða (64%), 36 mánaða (67%), 48 mánaða (73%) og 60 mánaða (76%) og imatinib hópnum innan 3 mánaða (0,4%), 6 mánaða (8%) og 9 mánaða (18%), 12 mánaða (28%), 24 mánaða (46%), 36 mánaða (55%), 48 mánaða (60%) og 60 mánaða (64%) var einnig í samræmi við aðalendapunkt.

Tíðni meiriháttar sameindasvörunar (MMR) við ákveðna tímapunkta er sýnd myndrænt á mynd 2. Tíðni MMR var markvisst hærri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dasatinib samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með imatinib.

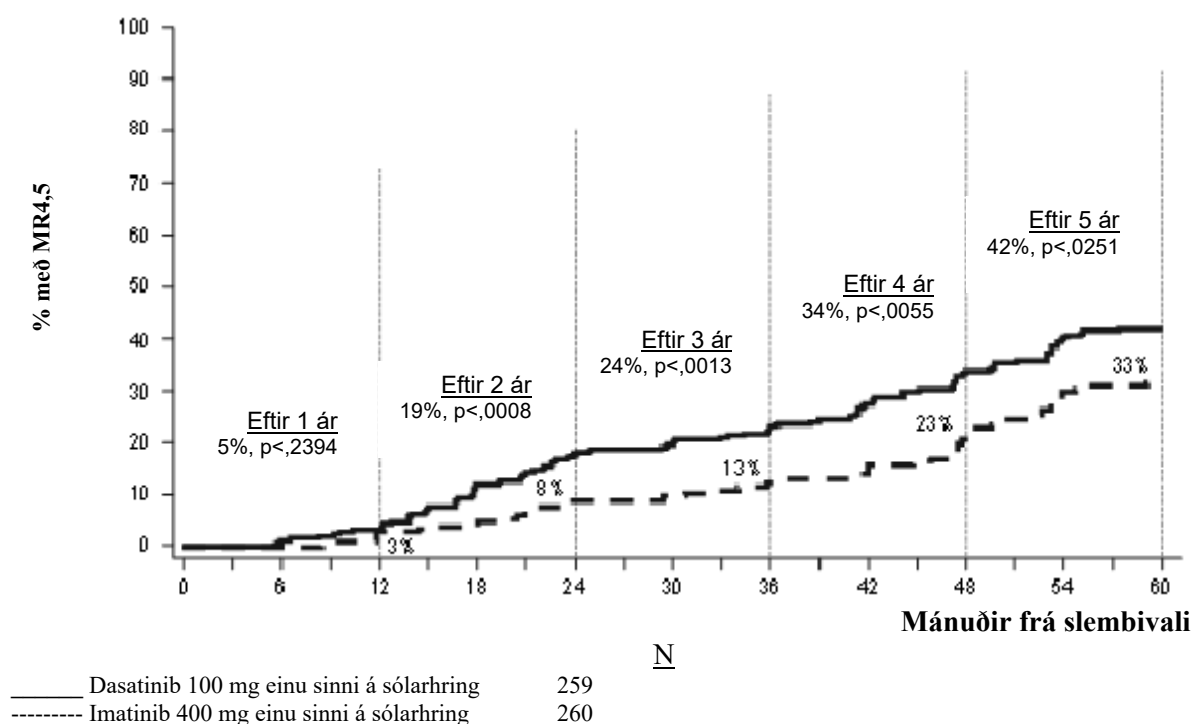
Mynd 2: MMR tíðni eftir tíma - Allir slembivaldir sjúklingar í III. stigs rannsókn á sjúklingum sem voru nýgreindir með CML í stöðugum fasa



Hlutfall sjúklinga með hlutfall BCR-ABL $\leq 0,01\%$ (4 log minnkun) á hvaða tíma sem er, var hærri hjá sjúklingum í SPRYCEL hópnum samanborið við imatinib hópinn (54,1% á móti 45%). Hlutfall sjúklinga sem voru með hlutfall BCR-ABL $\leq 0,0032\%$ (4,5 log minnkun) á hvaða tíma sem er, var hærri hjá sjúklingum í SPRYCEL hópnum samanborið við imatinib hópinn (44% á móti 34%).

Tíðni MR4,5 eftir tíma er sýnd myndrænt á mynd 3. Tíðni MR4,5 var markviss hærri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dasatinib samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með imatinib.

Mynd 3: MR4,5 tíðni eftir tíma - Allir slembivaldir sjúklingar í III. stigs rannsókn á sjúklingum sem voru nýgreindir með CML í stöðugum fasa



Tíðni meiriháttar sameindasvörunar á hvaða tíma sem er, í hvorum áhættuhóp, ákvarðað samkvæmt Hasford stigakerfi var meiri í SPRYCEL hópnum samanborið við imatinib hópinn (lítill áhætta: 90% og 69%; miðlungsáhætta: 71% og 65%; mikil áhætta: 67% og 54%, hjá hvorum hóp).

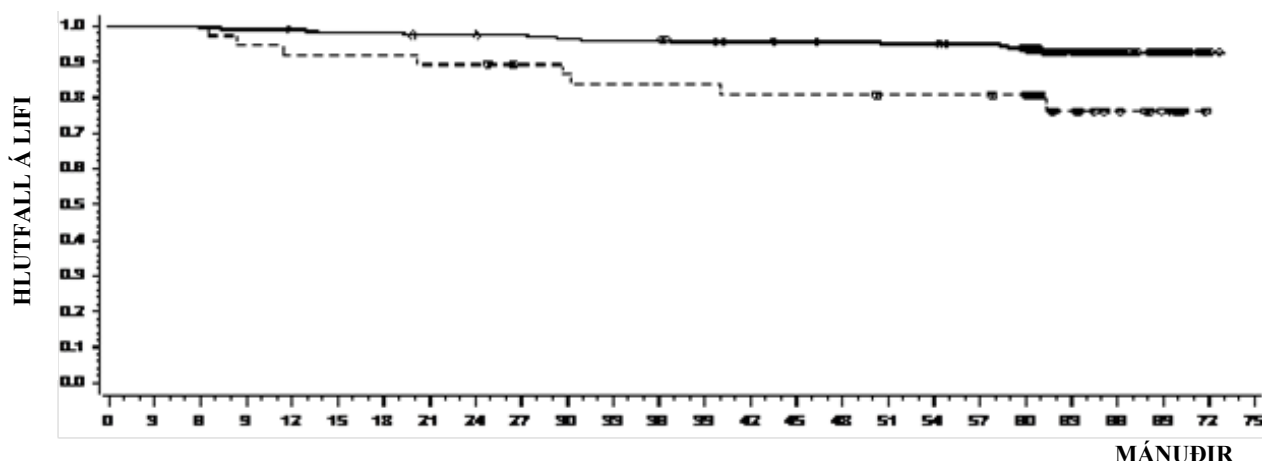
Samkvæmt viðbótargreiningu náðu fleiri sjúklingar sem fengu meðferð með dasatinibi (84%) skjótri sameindasvörun (skilgreint sem magn BCR-ABL $\leq 10\%$ á 3 mánuðum) samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með imatinibi (64%). Hjá sjúklingum sem náðu skjótri sameindasvörun var minni hættu á umbreytingu, hærra hlutfall lifunar án versunar sjúkdóms (PFS) og hærra hlutfall heildarlifunar (OS), eins og sýnt er í töflu 10.

Tafla 10: Dasatinib sjúklingar með BCR-ABL $\leq 10\%$ og $> 10\%$ á 3 mánuðum

	Sjúklingar með BCR-ABL $\leq 10\%$ á 3 mánuðum	Sjúklingar með BCR-ABL $> 10\%$ á 3 mánuðum
Dasatinib N = 235		
Fjöldi sjúklinga (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Umbreyting á 60 mánuðum, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Hlutfall PFS á 60 mánuðum (95% CI)	92,0% (89,6; 95,2)	73,8% (52,0; 86,8)
Hlutfall OS á 60 mánuðum (95% CI)	93,8% (89,3; 96,4)	80,6% (63,5; 90,2)

Hlutfall heildarlifunar við ákveðna tímamark er sýnt myndrænt á mynd 4. Tíðni heildarlifunar var markvisst hærri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dasatinibi og náðu BCR-ABL gildi ≤ 10 eftir 3 mánuði heldur en hjá sjúklingum sem náðu því ekki.

Mynd 4: Graf (landmark plot) sem sýnir heildarlifun fyrir dasatinib eftir BCR-ABL gildum ($\leq 10\%$ eða $> 10\%$) eftir 3 mánuði í III. stigs rannsókn á sjúklingum sem eru nýgreindir með CML í stöðugum fasa



Sjúklingar í hættu

$\leq 10\%$	198	198	197	196	195	193	193	191	191	190	188	187	187	184	182	181	180	179	179	177	171	96	54	29	3	0
$> 10\%$	37	37	37	35	34	34	34	33	33	31	30	29	29	29	28	28	28	27	27	27	26	15	10	6	0	0

$\leq 10\%$

◆◆◆ Athugunartímabil afklípt (censored)

----- $> 10\%$

●●● Athugunartímabil afklípt (censored)

HÓPUR # DAUÐSFÖLL / # Sjúkl. (Land Patient)

MÍÐGILDI (95% CI)

ÁHÆTTUHLUTFALL (95% CI)

$\leq 10\%$ 14/198

(. - .)

$> 10\%$ 8/37

(. - .)

0,29

(0,12 – 0,69)

Framvinda sjúkdómsins var skilgreind sem aukning á hvítum blóðkornum þrátt fyrir viðeigandi meðferðarstjórnun, skortur á fullkominni blóðsvörun (CHR), ekki fullkominni litningasvörun (CyR) eða fullkominni litningasvörun (CCyR), versnun í hröðunarfasa eða bráðafasa eða dauðsfall. Áætluð tíðni 60 mánaða lifunar án versnunar var 88,9% (CI: 84% - 92,4%) hjá bæði dasatinib hópnum og hjá imatinib hópnum. Eftir 60 mánuði varð umbreyting í hröðunarfasa eða í bráðafasa hjá færri sjúklingum sem fengu dasatinib ($n=8$; 3%) miðað við imatinib hópinn ($n=15$; 5,8%). Hjá sjúklingum sem fengu dasatinib var áætluð tíðni 60 mánaða lifunar 90,9% (CI: 86,6% - 93,8%) og 89,6% (CI: 85,2% - 92,8%) hjá sjúklingum sem fengu imatinib. Enginn munur var á heildarlifun (HR 1,01, 95% CI: 0,58-1,73, $p=0,9800$) og lifun án versnunar (HR 1,00, 95% CI: 0,58-1,72, $p=0,9998$) á milli dasatinib og imatinib.

Hjá þeim sjúklingum þar sem greint var frá versnun sjúkdóms eða að hætta þyrfti meðferð með dasatinibi eða imatinibi var gerð BCR-ABL raðgreining á blóðsýni sjúklinga, þegar þau voru fyrir hendi. Tíðni stökkbreytinga var svipuð hjá báðum meðferðarhópnum. Stökkbreytingarnar hjá dasatinib hópnum voru T315I, F317I/L og V299L. Annað stökkbreytniróf kom fram hjá imatinib hópnum. Dasatinib virðist ekki vera virkt gegn T315I stökkbreytingu, byggt á *in vitro* niðurstöðum.

Stöðugur fasi (chronic phase) CML - ónæmi eða óþol eftir fyrri meðferð með imatinibi

Tvær klínískar rannsóknir voru gerðar á sjúklingum sem voru ónæmir fyrir eða þöldu ekki imatinibi; aðalendapunktur virkni (primary efficacy endpoint) þessara rannsókna var meiriháttar litningasvörun (Major Cytogenic Response (MCyR)).

Rannsókn 1

Opin, slembivals, fjölsetra rannsókn, án samanburðar, var gerð á sjúklingum sem höfðu upphaflega fengið meðferð með 400 eða 600 mg af imatinibi, sem ekki hafði borið árangur. Þeim var slembiraðað (2:1) annaðhvort í meðferð með dasatinibi (70 mg tvisvar á dag) eða imatinibi (400 mg tvisvar á dag). Gefinn var kostur á skipta yfir í hinn meðferðararminn ef fram komu vísbendingar um versnun sjúkdóms eða óþol sem ekki var hægt að ráða við með skammtabreytingum. Fyrsti endapunktur var meiriháttar litningasvörun eftir 12 vikur. Fyrirliggjandi eru niðurstöður frá 150 sjúklingum: 101 hafði

verið slembiraðað í dasatinib hópinn og 49 í imatinib hópinn (enginn þeirra svaraði imatinibi). Tími (miðgildi) frá sjúkdómsgreiningu að slembiröðun var 64 mánuðir hjá dasatinib hópnum og 52 mánuðir hjá imatinib hópnum. Allir sjúklingarnir fengu viðamikla meðferð fyrir (formeðhöndlaðir). Fyrir náðist fullkomin blóðsvörun (CHR) hjá 93% af heildarfjölda sjúklinganna. Fyrir náðist meiriháttar litningasvörun (MCyR) við imatinibi hjá 28% sjúklinganna sem voru í dasatinib hópnum og 29% þeirra sem voru í imatinib hópnum.

Meðferðarlengd (miðgildi) var 23 mánuðir hjá þeim sem voru á dasatinibi (44% sjúklinganna voru meðhöndlaðir í > 24 mánuði) og 3 mánuðir hjá þeim sem voru á imatinibi (10% sjúklinganna voru meðhöndlaðir í > en 24 mánuði). Níutíu og þrjú % sjúklinga í dasatinib hópnum og 82% sjúklinga í imatinib hópnum náðu fullkominni blóðsvörun áður en skipt var um meðferð (cross-over).

Eftir 3 mánuði varð meiriháttar litningasvörun tíðari hjá dasatinib hópnum (36%) en í imatinib hópnum (29%). Athygli vakti að hjá 22% sjúklinganna í dasatinib hópnum var fullkomin litningasvörun (CCyR) en aðeins 8% náðu fullkominni litningasvörun í imatinib hópnum. Við lengri meðferð og eftirfylgni (miðgildi 24 mánuðir) náðist meiriháttar litningasvörun hjá 53% þeirra sem fengu dasatinib (fullkomin litningasvörun hjá 44%) og 33% þeirra sem fengu imatinib (fullkomin litningasvörun hjá 18%) fyrir víxlun. Hjá þeim sjúklingum sem höfðu fengið imatinib 400 mg áður en þeir tóku þátt í rannsókninni náðist meiriháttar litningasvörun hjá 61% sjúklinga í dasatinib hópnum og hjá 50% í imatinib hópnum.

Byggt á Kaplan-Meier mati var hlutfall sjúklinga sem viðhélt meiriháttar litningasvörun í eitt ár, 92% (95% CI: [85%-100%]) fyrir dasatinib (fullkomin litningasvörun 97%, 95% CI: [92%-100%]) og 74% (95% CI: [49%-100%]) fyrir imatinib (fullkomin litningasvörun 100%). Hlutfall sjúklinga sem viðhélt meiriháttar litningasvörun í 18 mánuði var 90% (95% CI: [82%-98%]) fyrir dasatinib (fullkomin litningasvörun 94%, 95% CI: [87%-100%]) og 74% (95% CI: [49%-100%]) fyrir imatinib (fullkomin litningasvörun 100%).

Byggt á Kaplan-Meier mati var hlutfall sjúklinga með lifun án versnunar í eitt ár 91% (95% CI: [85%-97%]) fyrir dasatinib og 73% (95% CI: [54%-91%]) fyrir imatinib. Hlutfall sjúklinga með lifun án versnunar í 2 ár var 86% (95% CI: [78%-93%]) fyrir dasatinib og 65% (95% CI: [43%-87%]) fyrir imatinib.

Í heild brást meðferð hjá 43% sjúklinga í dasatinib hópnum og hjá 82% sjúklinga í imatinib hópnum, meðferðarrestur er skilgreindur sem versnun sjúkdóms eða skipt yfir í hinn meðferðarhópinn (engin svörun, óþol fyrir rannsóknarlyfinu o.s. frv.).

Tíðni meiriháttar sameindasvörunar (skilgreint sem BCR-ABL/viðmið umritana (control transcripts) ≤ 0,1% af RQ-PCR í útæðablóðsýnum) áður en meðferð var víxlað var 29% fyrir dasatinib og 12% fyrir imatinib.

Rannsókn 2

Opin, einarma, fjölsetra rannsókn var gerð á sjúklingum sem svöruðu ekki eða voru með óþol fyrir imatinibi (þ.e. sjúklingar sem fengu verulegar eiturvekanir meðan á meðferð með imatinibi stóð, sem útilokuðu frekari meðferð).

Alls fengu 387 sjúklingar 70 mg af dasatinibi tvisvar á dag (288 sem svöruðu ekki meðferð og 99 með óþol). Tími (miðgildi) frá sjúkdómsgreiningu þar til meðferð hófst var 61 mánuður. Meirihluti sjúklinganna (53%) hafði áður fengið meðferð með imatinibi í meira en 3 ár. Flestir þeirra sjúklinga sem svöruðu ekki meðferð (72%) höfðu fengið > 600 mg af imatinibi. Auk imatinibs höfðu 35% sjúklinganna áður fengið frumueyðandi lyfjameðferð, 65% höfðu áður fengið interferon og 10% höfðu áður fengið stofnfrumuígræðslu. Þrjátíu og átta % voru með stökkbreytingar við upphaf meðferðar sem vitað er að auka á ónæmi imatinibs. Meðferðarlengd (miðgildi) með dasatinib var 24 mánuðir og voru 51% meðhöndlaðir í > 24 mánuði. Niðurstöður virkni eru sýndar í töflu 11. Meiriháttar litningasvörun náðist hjá 55% sjúklinga sem svöruðu ekki imatinibi og 82% sjúklinga sem voru með óþol fyrir imatinibi. Eftir að fylgst hafði verið með sjúklingunum í að lágmarki 24 mánuði hafði aðeins 21 af þeim 240 sjúklingum sem höfðu náð meiriháttar litningasvörun versnað og miðgildi tímalengdar sem meiriháttar litningasvörun varir ekki náðst.

Byggt á Kaplan-Meier mati viðhéldu 95% (95% CI: [92%-98%]) sjúklinga meiriháttar litningasvörun í 1 ár og 88% (95% CI: [83%-93%]) viðhéldu meiriháttar litningasvörun í 2 ár. Hlutfall sjúklinga sem viðhélt fullkominni litningasvörun í 1 ár var 97% (95% CI: [94%-99%]) og 90% í 2 ár (95% CI: [86%-95%]). Fjörtíu og tvö % sjúklinga sem svöruðu ekki imatinibi og höfðu ekki náð meiriháttar litningasvörun með imatinibi (n= 188) náðu meiriháttar litningasvörun með dasatinibi. Fjörutíu og fimm mismunandi BCR-ABL stökkbreytingar voru hjá 38% sjúklinga sem skráðir voru í rannsóknina. Fullkomin blóðsvörun (complete haematologic response) eða meiriháttar litningasvörun var náð hjá sjúklingum sem voru með ýmsar BCR-ABL stökkbreytingar sem tengdust ónæmi fyrir imatinibi, nema T315I. Tíðni meiriháttar litningasvörunar eftir 2 ár var svipuð hvort sem sjúklingarnir höfðu verið með BCR-ABL stökkbreytingu (63%), P-loop stökkbreytingu (61%) eða án stökkbreytinga (62%) við upphaf rannsóknarinnar.

Á meðal þeirra sjúklinga sem svöruðu ekki imatinibi var tíðni lifunar án versunar metin 88% (95% CI: [84%-92%]) eftir 1 ár og 75% (95% CI: [69%-81%]) eftir 2 ár. Hjá sjúklingum sem voru með óþol fyrir imatinibi var tíðni lifunar án versunar metin 98% (95% CI: [95%-100%]) eftir 1 ár og 94% (95% CI: [88%-99%]) eftir 2 ár.

Tíðni meiriháttar sameindasvörunar eftir 24 mánuði var 45% (35% hjá þeim sem svöruðu ekki imatinibi og 74% hjá þeim sem voru með óþol fyrir imatinibi).

Hröðunarfasi (accelerated phase) CML

Opin, einarma, fjölsetra rannsókn var gerð á sjúklingum sem þoldu ekki eða svöruðu ekki imatinibi. Alls fengu 174 sjúklingar 70 mg dasatinib tvisvar á dag (161 svaraði ekki og 13 voru með óþol fyrir imatinibi). Tími (miðgildi) frá sjúkdómsgreiningu þar til meðferð hófst var 82 mánuðir. Miðgildi meðferðarlengdar með dasatinib var 14 mánuðir og voru 31% sjúklinganna meðhöndlaðir í > 24 mánuði. Tíðni meiriháttar sameindasvörunar (metin hjá 41 sjúklingi með fullkomna litningasvörun) var 46% eftir 24 mánuði. Frekari niðurstöður um virkni eru sýndar í töflu 11.

Kyrningafasi (myeloid blast phase) CML

Opin, einarma, fjölsetra rannsókn var gerð á sjúklingum sem þoldu ekki eða svöruðu ekki imatinibi. Alls fengu 109 sjúklingar 70 mg dasatinib tvisvar á dag (99 svöruðu ekki og 10 voru með óþol fyrir imatinibi). Tími (miðgildi) frá sjúkdómsgreiningu þar til meðferð hófst var 48 mánuðir. Miðgildi meðferðarlengdar með dasatinib var 3,5 mánuðir og voru 12% sjúklinganna meðhöndlaðir í > 24 mánuði. Tíðni meiriháttar sameindasvörunar (metin hjá 19 sjúklingum með fullkomna litningasvörun) var 68% eftir 24 mánuði. Frekari niðurstöður um virkni eru sýndar í töflu 11.

Eitilfrumufasi (lymphoid blast phase) CML og Ph+ ALL

Opin, einarma, fjölsetra rannsókn á sjúklingum í eitilfrumufasa CML eða Ph+ ALL sem svöruðu ekki eða þoldu ekki fyrri meðferð með imatinibi. Alls fengu 48 sjúklingar í eitilfrumufasa CML 70 mg dasatinib tvisvar á dag (42 svöruðu ekki og 6 voru með óþol fyrir imatinibi). Tími (miðgildi) frá sjúkdómsgreiningu þar til meðferð hófst var 28 mánuðir. Miðgildi meðferðarlengdar með dasatinib var 3 mánuðir og voru 2% sjúklinganna meðhöndlaðir í > 24 mánuði. Tíðni meiriháttar sameindasvörunar (allir meðhöndluðu sjúklingarnir 22 sem höfðu fullkomna litningasvörun) var 50% eftir 24 mánuði. Auk þess fengu 46 sjúklingar með Ph+ ALL 70 mg dasatinib tvisvar á dag (44 svöruðu ekki og 2 voru með óþol fyrir imatinibi). Tími (miðgildi) frá sjúkdómsgreiningu þar til meðferð hófst var 18 mánuðir. Miðgildi meðferðarlengdar með dasatinib var 3 mánuðir og voru 7% sjúklinganna meðhöndlaðir í > 24 mánuði. Tíðni meiriháttar sameindasvörunar (allir meðhöndluðu sjúklingarnir 25 sem höfðu fullkomna litningasvörun) var 52% eftir 24 mánuði. Frekari niðurstöður um virkni eru sýndar í töflu 11. Athyglisvert er að meiriháttar blóðsvörun (MaHR) náðist fljótt hjá flestum í eitilfrumufasa CML (hjá flestum innan 35 daga frá fyrsta dasatinib skammti og innan 55 daga hjá sjúklingum með Ph+ ALL).

Tafla 11: Virkni í II. stigs einarma klínískum rannsóknum með SPRYCEL^a

	Stöðugur fasi (n= 387)	Hröðunar- fasi (n= 174)	Kyrninga- fasi (n= 109)	Eitilfrumu- fasi (n= 48)	Ph+ ALL (n= 46)
Blóðsvörun^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)
Varanleiki MaHR (%; Kaplan-Meier mat)					
1 ár	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 ár	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Litningasvörun^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)
Lifun (%; Kaplan-Meier mat)					
Án versnunar					
1 ár	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 ár	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Heildar					
1 ár	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 ár	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Upplýsingarnar í töflunni eru úr rannsóknum þar sem upphafsskammtur var 70 mg tvisvar á dag. Sjá kafla 4.2 fyrir ráðlagðan upphafsskammt.

^a Feitletraðar niðurstöður eru fyrsti endapunktur.

^b Viðmið blóðsvörunar (öll svörun staðfest eftir 4 vikur): Meiriháttar blóðsvörun (MaHR) = fullkomin blóðsvörun (CHR) + engin merki um hvítblæði (NEL).

CHR (CML í stöðugum fasa): hvít blóðkorn $\leq$ ULN rannsóknarstofu, blóðflögur $< 450.000/\text{mm}^3$, hvorki kímfrumur (blasts) né formerglingar (promyelocytes) í útæðablóði, $< 5\%$ merglingar og millimerglingar í útæðablóði, $< 20\%$ blákyrningar (basophils) í útæðablóði og ekkert utan beinmergs.

CHR (langt gengið CML/Ph+ ALL): hvít blóðkorn $\leq$ ULN rannsóknarstofu, ANC $\geq 1.000/\text{mm}^3$, blóðflögur $\geq 100.000/\text{mm}^3$, hvorki kímfrumur né formerglingar í útæðablóði, kímfrumur í beinmerg $\leq 5\%$, $< 5\%$ merglingar og millimerglingar í útæðablóði $< 20\%$ blákyrningar (basophils) í útæðablóði og ekkert utan beinmergs.

Engin merki um hvítblæði (NEL): sömu viðmið og fyrir CHR en ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ og $< 1.000/\text{mm}^3$ eða blóðflögur $\geq 20.000/\text{mm}^3$ og $\leq 100.000/\text{mm}^3$.

^c Viðmið litningasvörunar: fullkomin (0% Ph+ miðstig) eða að hluta ($> 0\%$ -35%). Meiriháttar litningasvörun (MCyR) (0%-35%) sameinar fullkomna svörun og svörun að hluta.

n/a = á ekki við; CI = öryggisbil; ULN = eðlileg efri mörk.

Áhrif meðferðar með dasatinib á niðurstöður beinmergsígræðslu hafa ekki verið metin að fullu.

III. stigs klínískar rannsóknir á sjúklingum með CML í stöðugum fasa, hröðunarfasa eða kyrningafasa og Ph+ ALL sem eru ónæmir fyrir eða þola ekki meðferð með imatinibi

Tvær slembaðar, opnar rannsóknir voru gerðar til þess að meta virkni dasatinibs þegar það er gefið einu sinni á dag samanborið við þegar dasatinib er gefið tvisvar á dag. Niðurstöðurnar hér fyrir neðan eru byggðar á eftirfylgni í að minnsta kosti 2 ár og 7 ár eftir upphaf dasatinib meðferðar.

Rannsókn 1

Rannsókn á CML í stöðugum fasa var fyrsti endapunktur MCyR hjá sjúklingum sem voru ónæmir fyrir imatinibi. Aðal annars stigs endapunktur var MCyR eftir heildar dagsskammt hjá imatinib-ónæmum sjúklingum. Aðrir annars stigs endapunktur voru m.a. lengd MCyR, lifun án versnunar (progression free survival (PFS)) og heildarlifun. Alls voru 670 sjúklingar, þar af voru 497 ónæmir fyrir imatinibi, valdir með slembivali í hópa sem fengu dasatinib 100 mg einu sinni á dag, 140 mg einu sinni á dag, 50 mg tvisvar á dag eða 70 mg tvisvar á dag. Miðgildi meðferðarlengdar hjá öllum sjúklingum sem enn voru á meðferð og með að lágmarki 5 ára eftirfylgni (n=205) var 59 mánuðir (á bilinu 28-66 mánuðir). Miðgildi meðferðarlengdar fyrir alla sjúklinga eftir 7 ára eftirfylgni var 29,8 mánuðir (á bilinu < 1 -92,9 mánuðir).

Virkni náðist í öllum dasatinib meðferðarhópunum, þegar lyfið var gefið einu sinni á dag og sýnir sambærilega virkni (non-inferiority) þegar lyfið er gefið tvisvar á dag þegar miðað er við fyrsta

endapunktur (mismunur á MCyR 1,9%, 95% öryggisbil [-6,8% - 10,6%]), en gjöf 100 mg einu sinni á dag sýndi bætt öryggi og þol. Niðurstöður verkunar eru sýndar í töflum 12 og 13.

Tafla 12: Virkni SPRYCEL í III. stigs skammtarannsókn (dose-optimisation study): CML í stöðugum fasa sem þolir ekki eða er ónæmt fyrir imatinib (niðurstöður eftir 2 ár)^a

Allir sjúklingar	n=167
Imatinib-ónæmir sjúklingar	n=124
Tíðni blóðsvörunar^b (%) (95% CI)	
CHR	92% (86-95)
Litningasvörun^c (%) (95% CI)	
MCyR	
Allir sjúklingar	63% (56-71)
Imatinib-ónæmir sjúklingar	59% (50-68)
CCyR	
Allir sjúklingar	50% (42-58)
Imatinib-ónæmir sjúklingar	44% (35-53)
Meiriháttar sameindasvörun hjá sjúklingum sem ná CCyR^d (%) (95% CI)	
Allir sjúklingar	69% (58-79)
Imatinib-ónæmir sjúklingar	72% (58-83)

^a Greint frá niðurstöðum við ráðlagðan upphafsskammt 100 mg einu sinni á sólarhring.

^b Viðmið blóðsvörunar (öll svörun staðfest eftir 4 vikur): Fullkomið viðmið blóðsvörunar (CHR) (CML í stöðugum fasa): hvít blóðkorn $\leq$ ULN rannsóknarstofu, blóðflögur $< 450.000/\text{mm}^3$, hvorki kímfrumur (blasts) né formerglingar (promyelocytes) í útæðablóði, $< 5\%$ merglingar og millimerglingar í útæðablóði, blákyrningar (basophils) í útæðablóði $< 20\%$ og ekkert utan beinmergs.

^c Viðmið litningasvörunar: fullkomin (0% Ph+ millifasi) eða að hluta ($> 0\%$ –35%). MCyR (0%–35%) sameinar fullkomna svörun eða svörun að hluta til.

^d Viðmið meiriháttar sameindasvörunar: skilgreint sem BCR-ABL/viðmið umritana (control transcripts) $\leq 0,1\%$ af RQ-PCR í útæðablóðsýnum

Tafla 13: Langtímavirkni SPRYCEL í III. stigs skammtarannsókn (dose optimisation study): CML í stöðugum fasa sem þolir ekki eða er ónæmt fyrir imatinib^a

	Lágmarks eftirfylgnitímabil			
	1 ár	2 ár	5 ár	7 ár
Meiriháttar litningasvörun				
Allir sjúklingar	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Imatinib-ónæmir sjúklingar	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Sjúklingar sem þola ekki imatinib	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Lifun án versunar^b				
Allir sjúklingar	90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Imatinib-ónæmir sjúklingar	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Sjúklingar sem þola ekki imatinib	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
Heildarlifun				
Allir sjúklingar	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Imatinib-ónæmir sjúklingar	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Sjúklingar sem þola ekki imatinib	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

^a Greint frá niðurstöðum við ráðlagðan upphafsskammt 100 mg einu sinni á sólarhring.

^b Versnun er skilgreind sem aukning í fjölda hvítra blóðkorna, missir fullkominnar blóðsvörunar (CHR) eða meiriháttar litningasvörunar (MCyR), $\geq 30\%$ aukning á Ph+ í millifasa, staðfestur AP/BP sjúkdómur eða dauði. Lifun án versunar var metin samkvæmt meðferðarákvörðunargreiningu (intent to treat) og sjúklingum var fylgt eftir þangað til tilvik kom upp og önnur meðferð tók við.

Byggt á Kaplan-Meier mati viðhélðu 93% (95% CI: [88%-98%]) sjúklinga sem fengu dasatinib 100 mg einu sinni á dag meiriháttar litningasvörun í 18 mánuði.

Virkni var einnig metin hjá sjúklingum sem þöldu ekki imatinib. Hjá þeim sjúklingum sem fengu 100 mg einu sinni á dag, náðist meiriháttar litningasvörun hjá 77% og fullkomin litningasvörun hjá 67%.

Rannsókn 2

Í rannsókn á langt gengnu CML og Ph+ ALL, var fyrsti endapunktur MaHR (meiri háttar blóðsvörun). Alls 611 sjúklingum var slembiraðað í hópa sem fengu annaðhvort dasatinib 140 mg einu sinni á dag eða 70 mg tvisvar á dag. Miðgildi meðferðarlengdar var u.þ.b. 6 mánuðir (á bilinu 0,03-31 mánuður).

Lyfjagjöf einu sinni á dag sýndi sambærilega virkni (non-inferiority) og lyfjagjöf tvisvar á dag þegar miðað er við fyrsta endapunkt (mismunur MaHR 0,8%; 95% öryggisbil [-7,1% - 8,7%]), en 140 mg einu sinni á dag sýndi hins vegar bætt öryggi og þol.

Tíðni svörunar er sýnd í töflu 14.

Tafla 14: Virkni SPRYCEL í III. stigs skammtarannsókn (dose-optimisation study): Langt gengið CML og Ph+ ALL (niðurstöður eftir 2 ár)^a

	Hröðunarfasi (n= 158)	Kyrningafasi (n= 75)	Eitilfrumufasi (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 Greint frá niðurstöðum við ráðlagðan upphafsskammt 140 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2).

^b Viðmið blóðsvörunar (öll svörun staðfest eftir 4 vikur): meiriháttar blóðsvörun (MaHR) = fullkomin blóðsvörun (CHR) + engin merki um hvítblæði (NEL).

CHR: hvít blóðkorn $\leq$ ULN rannsóknarstofu, ANC $\geq$ 1.000/mm³, blóðflögur $\geq$ 100.000/mm³, hvorki kímfrumur (blasts) né formerglingar (promyelocytes) í útæðablóði, kímfrumur í beinmerg $\leq$ 5%, $<$ 5% merglingar og millimerglingar í útæðablóði $<$ 20% blákyrningar (basophils) í útæðablóði og ekkert utan beinmergs.

Engin merki um hvítblæði (NEL): sömu viðmið og fyrir CHR en ANC $\geq$ 500/mm³ og $<$ 1.000/mm³ eða blóðflögur $\geq$ 20.000/mm³ og $\leq$ 100.000/mm³.

^c MCyR sameinar bæði fullkomna svörun (0% Ph+ millifasi) og svörun að hluta ($>$ 0%-35%).

CI = öryggismörk; ULN = eðlileg efri mörk.

Hjá sjúklingum með CML í hröðunarfasa sem fengu meðferð með 140 mg einu sinni á sólarhring náðust miðgildi MaHR og miðgildi heildarlifunar ekki og miðgildi lifunar án versnunar var 25 mánuðir.

Hjá sjúklingum í kyrningafasa CML sem fengu meðferð með 140 mg einu sinni á sólarhring var miðgildi MaHR 8 mánuðir; miðgildi lifunar án versnunar var 4 mánuðir og miðgildi heildarlifunar var 8 mánuðir. Hjá sjúklingum í eitilfrumufasa CML sem fengu meðferð með 140 mg einu sinni á sólarhring var miðgildi MaHR 5 mánuðir, miðgildi lifunar án versnunar var 5 mánuðir og miðgildi heildarlifunar var 11 mánuðir.

Hjá sjúklingum með Ph+ ALL sem fengu meðferð með 140 mg einu sinni á sólarhring var miðgildi MaHR 5 mánuðir, miðgildi lifunar án versnunar var 4 mánuðir og miðgildi heildarlifunar var 7 mánuðir.

Börn

Börn með CML

Hjá 130 sjúklingum með CML í stöðugum fasa (CML-CP) sem fengu meðferð í tveimur rannsóknum á börnum, I. stigs opin óslembuð rannsókn á skammtastærðum og II. stigs, opin óslembuð rannsókn, höfðu 84 sjúklingar (eingöngu úr II. stigs rannsókninni) nýlega greinst með CML-CP og 46 sjúklingar (17 úr I. stigs rannsókninni og 29 úr II. stigs rannsókninni) voru ónæmir fyrir eða þöldu ekki fyrri

meðferð með imatinibi. Af þessum 130 börnum með CML-CP fengu 97 meðferð með SPRYCEL töflum 60 mg/m² einu sinni á dag (hámarksskammtur 100 mg einu sinni á dag fyrir sjúklinga með mikið líkamsyfirborð). Sjúklingar fengu meðferð þar til sjúkdómurinn tók að versna eða vegna óviðunandi eiturverkana.

Lykilverkunarendapunktur voru: fullkomin litningasvörun (CCyR), meiriháttar litningasvörun (MCyR) og meiriháttar sameindasvörun (MMR). Niðurstöður eru sýndar í töflu 15.

Tafla 15: Verkun SPRYCEL hjá börnum með CML-CP
Heildarsvörun með lágmarks eftirfylgnitímabili

	3 mánuðir	6 mánuðir	12 mánuðir	24 mánuðir
CCyR				
(95% CI)				
Nýgreint (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)
Fyrri imatinibmeðferð (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)				
Nýgreint (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)
Fyrri imatinibmeðferð (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)				
Nýgreint (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)
Fyrri imatinibmeðferð (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 Sjúklingar úr II. stigs rannsókn hjá börnum með nýgreint CML-CP fengu töflur til inntöku

^b Sjúklingar úr I. og II. stigs rannsóknum hjá börnum með CML-CP sem voru ónæm fyrir eða þoldu ekki imatinib, fengu töflur til inntöku

Eftir minnst 7 ára eftirfylgni hjá 17 sjúklingum með CML-CP með ónæmi fyrir eða sem þoldu ekki imatinib í I. stigs rannsókninni hjá börnum var miðgildi PFS 53,6 mánuðir og tíðni OS var 82,4%.

Í II. stigs rannsókninni hjá börnum var hjá sjúklingum sem fengu töflur var mat á tíðni PFS eftir 24 mánuði hjá 51 sjúklingi með nýgreint CML-CP 94,0% (82,6; 98,0), og 81,7% (61,4; 92,0) hjá 29 sjúklingum með CML-CP ónæmum fyrir eða sem þoldu ekki imatinib. Eftir 24 mánaða eftirfylgni var OS hjá nýgreindum sjúklingum 100% og 96,6% hjá sjúklingum sem voru ónæmir fyrir eða þoldu ekki imatinib.

Í II. stigs rannsókninni hjá börnum ágerðist sjúkdómurinn í CML í bráðafasa hjá 1 nýgreindum sjúklingi og 2 sjúklingum ónæmum fyrir eða sem þoldu ekki imatinib.

Þrjátíu og þrjú nýgreind börn með CML-CP fengu 72 mg/m² af SPRYCEL mixtúru. Sá skammtur stendur fyrir 30% minni útsetningu samanborið við ráðlagðan skammt (sjá kafla 5.2. í samantekt á eiginleikum SPRYCEL mixtúruðufti, dreifu). Hjá þessum sjúklingum var CCyR 87,9% [95% CI: (71,8-96,6)] og MMR: 45,5% [95% CI: (28,1-63,6)] eftir 12 mánuði.

Hjá börnum með CML-CP sem fengu dasatinib og höfðu áður fengið imatinib greindust eftirfarandi stökkbreytingar við lok meðferðar: T315A, E255K og F317L. Hins vegar hafði E255K og F317L einnig greinst fyrir meðferð. Engar stökkbreytingar komu fram hjá nýgreindum CML-CP sjúklingum í lok meðferðar.

Börn með ALL

Verkun SPRYCEL ásamt krabbameinslyfjameðferð var metin í lykilrannsókn með börnum eldri en eins árs með nýgreint Ph+ ALL.

Í þessari fjölsetra II. stigs rannsókn með samanburði við eldri gögn þar sem dasatinibi er bætt við hefðbundna krabbameinslyfjameðferð hjá 106 börnum með nýgreint Ph+ ALL, þar af 104 börn með staðfest Ph+ ALL, sem fengu samfellda lyfjagjöf 60 mg/m² sólarhringsskammt af dasatinibi í allt að 24 mánuði ásamt krabbameinslyfjameðferð. Áttatíu og tveir sjúklingar fengu dasatinib töflur eingöngu og 24 sjúklingar fengu dasatinib mixtúru a.m.k. einu sinni, þar af fengu 8 eingöngu mixtúru. Grunnkrabbameinslyfjameðferðin var sú sama og í AIEOP-BFM ALL 2000 rannsókninni (samkvæmt áætlun um hefðbundna fjöllyfjakrabbameinsmeðferð). Aðalverkunarendapunktur var 3-ára tímabil án tilviks (EFS) sem var 65,5% (55,5, 73,7).

Neikvæðnishlutfall m.t.t. greiningar sjúkdómsleifa var 71,7% samkvæmt Ig/TCR endurröðun í lok upprætingartímabils hjá öllum sjúklingum sem fengu meðferð. Þegar þetta hlutfall var byggt á 85 sjúklingum með matshæft Ig/TCR var það metið 89,4%. Neikvæðnishlutfall m.t.t. greiningar sjúkdómsleifa í lok innleiðslutímabils er 66,0% og 84,0% í lok upprætingartímabils samkvæmt frumflæðimælingu.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf dasatinibs voru metin hjá 229 fullorðnum heilbrigðum einstaklingum og hjá 84 sjúklingum.

Frásög

Dasatinib frásogast hratt hjá sjúklingum eftir inntöku, með hámarks þéttni eftir 0,5-3 klst. Eftir inntöku eykst meðal útsetning (AUC_{0-∞}) u.þ.b. í réttu hlutfalli við skammta, miðað við skammta á bilinu 25 mg til 120 mg tvisvar á dag. Meðal lokahelmingunartími dasatinibs er u.þ.b. 5-6 klst. hjá sjúklingum.

Niðurstöður frá heilbrigðum einstaklingum eftir einn 100 mg skammt af dasatinibi til inntöku 30 mínútum eftir fituríka máltíð leiddi í ljós 14% aukningu á meðal AUC fyrir dasatinib. Fitusnauð máltíð 30 mínútum fyrir inntöku dasatinibs leiddi til 21% aukningar á meðal AUC fyrir dasatinib. Þau áhrif fæðu sem komu í ljós sýndu ekki fram á breytingu á útsetningu sem skiptir máli klínískt. Breytileiki á útsetningu fyrir dasatinibi er meiri við fastandi ástand (CV 47%) en eftir fitusnauða máltíð (CV 39%) og fituríka máltíð (CV 32%).

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum var breytileiki á útsetningu fyrir dasatinibi aðallega talinn vera vegna breytileika á aðgengi á milli skipta (CV 44%) og í minna mæli vegna einstaklingsbundins breytileika á aðgengi (CV 30%) og úthreinsun (CV 32%). Ekki er gert ráð fyrir að tilviljunarkenndur breytileiki á útsetningu á milli skipta hafi áhrif á heildarútsetningu og verkun eða öryggi.

Dreifing

Dreifingarrúmmál (apparent volume of distribution) dasatinibs hjá sjúklingum er mikið (2.505 l), frávíksstuðull (coefficient of variation, CV 93%) sem gefur til kynna að lyfið dreifist vel utan æða. *In vitro* rannsóknir leiða í ljós að við klínískt mikilvæga þéttni dasatinibs, var próteinbinding í plasma um það bil 96%.

Umbrot

Hjá mönnum umbrotnar dasatinib mikið þar sem fjöldi ensíma kemur að mismunandi umbrotsefnum. Hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu 100 mg af [¹⁴C]-merktu dasatinibi, kom 29% af geislavirkninni í plasma frá óbreyttu dasatinibi. Plasmabéttni og mæld virkni *in vitro* gaf til kynna að umbrotsefni dasatinibs eru ólíkleg til að skipta miklu máli í lyfjafræði lyfsins. CYP3A4 er aðal ensímið í umbrotum dasatinibs.

Brotthvarf

Meðal lokahelmingunartími dasatinibs er 3 til 5 klst. Meðalúthreinsun efti inntöku er 363,8 l/klst. (CV% 81,3%).

Brotthvarf er aðallega með hægðum og aðallega sem umbrotsefni. Eftir inntöku eins skammts af [¹⁴C]-merktu dasatinibi, hafði u.þ.b. 89% af skammtinum skilist út innan 10 daga og fannst 4% af geislavirkninni í þvagi og 85% í hægðum. Óbreytt dasatinib var 0,1% í þvagi og 19% í hægðum ásamt því sem eftir var af skammtinum sem umbrotsefni.

Skert lifrar- og nýrnastarfsemi

Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf eftir stakan skammt af dasatinibi voru metin hjá 8 einstaklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi sem fengu 50 mg skammt og hjá 5 einstaklingum með alvarlega lifrarskerðingu sem fengu 20 mg skammt og borið saman við sambærilega heilbrigða einstaklinga sem fengu 70 mg skammt af dasatinibi. Meðalgildi C_{max} minnkaði um 47% og AUC um 8% hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi, staðlað að 70 mg skammti, samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi minnkaði meðalgildi C_{max} um 43% og AUC um 28%, staðlað að 70 mg skammti, samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Dasatinib og umbrotsefni þess skiljast út um nýru í mjög litlu magni.

Börn

Lyfjahvörf dasatinibs voru metin hjá 104 börnum með hvítblæði eða föst æxli (72 höfðu fengið töflur og 32 mixtúru).

Í rannsókn á lyfjahvörfum hjá börnum virðist skammtastöðluð útsetning fyrir dasatinibi (C_{avg} , C_{min} og C_{max}) svipuð hjá 21 sjúklingi með CP-CML og 16 sjúklingum með Ph+ ALL.

Lyfjahvörf dasatinibs á töfluformi voru metin hjá 72 börnum með hvítblæði sem höfðu fengið bakslag eða sem svöruðu ekki meðferð, eða með föst æxli við inntöku skammta á bilinu 60 til 120 mg/m² einu sinni á dag og 50 til 110 mg/m² tvisvar á dag. Niðurstöður tveggja rannsókna voru sameinaðar og sýndu að dasatinib frásogast hratt. Meðalgildi T_{max} var á bilinu 0,5 og 6 klst. og meðalhelmingunartími var á bilinu 2 til 5 klst. við alla skammta og hjá öllum aldurshópum. Lyfjahvörf dasatinibs voru í réttu hlutfalli við skammtatengda aukningu á útsetningu hjá börnum. Enginn marktækur munur var á lyfjahvörfum dasatinibs hjá börnum og unglingum. Faldmeðaltal C_{max} , AUC (0-T) og AUC (INF) fyrir skammtastaðlað dasatinib virðist svipað hjá börnum og unglingum við mismunandi skammta. Lyfjavarfahermun byggð á líkani segir fyrir um að búast má við að skammtaleiðbeiningar samkvæmt líkamspýngd sem lýst er fyrir töflu í kafla 4.2 hafi í för með sér svipaða útsetningu og töfluskammtur 60 mg/m². Þetta á að hafa í huga hjá sjúklingum sem skipta úr töflum í mixtúru og öfugt.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í öðrum rannsóknum en klínískum var öryggi dasatinibs metið í fjölda *in vitro* og *in vivo* rannsókna í músum, rottum, öpum og kaninum.

Fyrstu eiturverkanir komu fram í meltingarfærum, blóðmyndandi vefjum og eitlakerfi. Eiturverkanir frá meltingarfærum voru háðar skammti hjá rottum og öpum þar sem þarmarnir voru marklíffæri. Hjá rottum fylgdi minniháttar til væg lækun á gildi rauðra blóðkorna, breytingum á beinmergi; svipaðar breytingar urðu hjá öpum en þó ekki eins tíðar. Eiturverkanir í eitlum hjá rottum samanstóðu af eyðingu eitla, milta og hóstarkirtils og minnkaðri þýngd eitlíffæra. Breytingar í meltingarfærum, blóðmyndandi líffærum og eitlakerfi gengu til baka þegar meðferð var hætt.

Breytingar í nýrum hjá öpum sem fengu allt að 9 mánaða meðferð voru takmarkaðar við aukningu á steinefnaútfellingum í nýrum. Húðblæðing kom fram við bráða einskammta rannsókn hjá öpum en kom ekki fram í rannsóknum með endurteknum skömmtum til inntöku hvorki hjá öpum né rottum. Hjá

rottum hindraði dasatinib samloðun blóðflagna *in vitro* og lengdi blæðingartíma *in vivo*, en framkallaði ekki sjálfsprottna blæðingu.

Virki dasatinibs *in vitro* í hERG og Purkinje þráða prófi gaf til kynna hugsanlega lengingu á endurskautun slegla (QT bil). Samt sem áður komu engar breytingar á QT bili eða hjartarafriti fram í *in vivo* einskammta rannsókn á öpum sem tengdir voru fjarmælum og voru með fulla meðvitund.

Dasatinib olli hvorki stökkbreytingum í *in vitro* bakteríufrumuprófi (Ames próf) né eituráhrifum á erfðaeefni í *in vivo* smákjarnaprófi hjá rottum. Dasatinib olli litningabroti *in vitro* og skiptingu eggfrumna hjá kínahömstrum (chinese hamster ovary (CHO) cells).

Dasatinib hafði hvorki áhrif á frjósemi karl- né kvendýra í hefðbundinni rannsókn á frjósemi og þroska snemma á fósturskeiði hjá rottum, en orsakaði fósturdauða í skömmtum sem samsvöruðu útsetningu hjá mönnum eftir meðferðarskammta. Í rannsóknum á fósturþroska jók dasatinib einnig fósturdauða sem tengdist færri afkvæmum í einum burði hjá rottum sem og breytingar í beinum hjá rottum og kaninum. Þetta kom fram eftir skammta sem höfðu ekki eituráhrif á móður, sem bendir til þess að dasatinib hafi sértæka eiturverkun á æxlun allt frá hreiðrun og allan tímann meðan á líffæramyndun stendur.

Dasatinib framkallaði skammtaháða ónæmisbælingu hjá músum sem unnt var að hafa stjórn á á virkan hátt með því að minnka skammta og/eða breyta skammtaáætlun. Dasatinib veldur ljósnæmi (phototoxic) í *in vitro* neutral red uptake phototoxicity prófi sem gert var á trefjakímfrumum úr músum. Dasatinib taldist ekki valda ljósnæmi *in vivo* eftir eina inngjöf um munn til hárlausra kvenmúsa við útsetningu er nam allt að þrefaldri útsetningu hjá mönnum eftir gjöf á ráðlögðum meðferðarskammti (á grundvelli AUC).

Í rannsókn á rottum, sem stóð í tvö ár, á krabbameinsvaldandi áhrifum, fengu rottur dasatinib til inntöku í skömmtnum 0,3, 1, og 3 mg/kg/sólarhring. Stærsti skammturinn leiddi til útsetningar í plasma (AUC) sem jafngildir venjulega útsetningu hjá mönnum við ráðlagða upphafsskammta á bilinu 100 mg til 140 mg á sólarhring. Tölfræðilega marktæk aukning kom í ljós á samanlögðum tilvikum flögukrabbameins og totuæxlis (papilloma) í legi og leghálsi við stóra skammta hjá kvendýrum og æxlis í blöðruhálskirtli (adenoma) við litla skammta hjá karldýrum. Ekki er ljóst hvaða þýðingu þessar niðurstöður úr rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum hafa fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Mjólkursykureinhýdrat

Örkristallaður sellulósi

Croscarmellos natríum

Hýdroxýprópýlsellulósi

Magnesiumsterat

Filmuhúð

Hýprómellósa

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól 400

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

SPRYCEL 20 mg, SPRYCEL 50 mg, og SPRYCEL 70 mg filmuhúðaðar töflur
Þynnur (ál/ál) (dagatalsþynnur eða rifgataðar stakskammtaþynnur).
HDPE glas með barnaöryggislöki úr polypropýleni.

Askja með 56 filmuhúðuðum töflum í 4 dagatalsþynnum og 14 filmuhúðaðar töflur í hverri þynnu.

Askja með 60 x 1 filmuhúðuðum töflum í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Askja með lyfjaglassi sem inniheldur 60 filmuhúðaðar töflur.

SPRYCEL 80 mg, SPRYCEL 100 mg, og SPRYCEL 140 mg filmuhúðaðar töflur
Þynnur (ál/ál) (rifgataðar stakskammtaþynnur).
HDPE glas með barnaöryggislöki úr polypropýleni.

Askja með 30 x 1 filmuhúðuðum töflum í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Askja með lyfjaglassi sem inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Filmuhúðuðu töflurnar samanstanda af töflukjarna og filmuhúð til að verja heilbrigðisstarfsmenn fyrir virka efni. Mælt með notkun latex eða nítríl hanska þegar farga þarf töflum á viðeigandi hátt sem óvart eru muldar eða brotnar.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

SPRYCEL 20 mg filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/363/004
EU/1/06/363/007
EU/1/06/363/001

SPRYCEL 50 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/06/363/005

EU/1/06/363/008

EU/1/06/363/002

SPRYCEL 70 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/06/363/006

EU/1/06/363/009

EU/1/06/363/003

SPRYCEL 80 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/06/363/013

EU/1/06/363/012

SPRYCEL 100 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/06/363/011

EU/1/06/363/010

SPRYCEL 140 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/06/363/015

EU/1/06/363/014

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. nóvember 2006

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. júlí 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

SPRYCEL 10 mg/ml mixtúruðuft, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt glas af mixtúruðufti, dreifu inniheldur 990 mg af dasatiníbi (sem einhýðrat).

Eftir blöndun inniheldur eitt glas 99 ml af mixtúru, dreifu. Hver ml af mixtúru inniheldur 10 mg af dasatiníbi (sem einhýðrat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver ml af mixtúru inniheldur u.þ.b. 291 mg súkrósa, 2,1 mg natríum, 0,25 mg natríumbensóat, 0,25 mg bensósýru, 0,017 mg benzylalkóhól og <10 ppm brennisteinsdíoxíð (E220).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúruðuft, dreifa.

Hvít eða beinhvít duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

SPRYCEL er ætlað til meðferðar hjá börnum með:

- nýlega greint Fíladelfíulitnings jákvætt langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa (Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia, Ph+ CML-CP) eða Ph+ CML-CP sem eru ónæm fyrir eða þola ekki fyrri meðferð þ.m.t. meðferð með imatiníbi.
- nýgreint Ph+ brátt eítilfrumukrabbamein (acute lymphoblastic leukaemia (ALL)) ásamt krabbameinslyfjameðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í greiningu og meðferð sjúklinga með hvítblæði á að hefja meðferðina.

Skammtar

Skömmtun byggist á líkamsþyngd (sjá töflu 1). Dasatinib er gefið til inntöku einu sinni á dag sem SPRYCEL mixtúruðuft, dreifa eða SPRYCEL filmuhúðaðar töflur (sjá samantekt á eiginleikum SPRYCEL filmuhúðaðar töflur). Skammtinn á að endurreikna á 3 mánaða fresti miðað við breytingar á líkamsþyngd eða oftast ef þörf krefur. Töflurnar eru ekki ætlaðar sjúklingum sem vega minna en 10 kg; hjá þeim sjúklingum á að nota mixtúru. Skammtaaukning eða -lækkun byggist á svörum sjúklings og hversu vel hann þolir lyfið. Reyndsla af meðferð með SPRYCEL hjá börnum yngri en 1 árs er ekki fyrir hendi.

SPRYCEL filmuhúðaðar töflur og SPRYCEL mixtúruðuft, dreifa eru ekki jafngild. Sjúklingar sem geta gleypst töflur og vilja skipta úr SPRYCEL mixtúru í SPRYCEL töflur eða sjúklingar sem geta ekki gleypst töflur og sem vilja skipta úr töflum í mixtúru geta gert það svo framarlega sem réttum skammtaleiðbeiningum fyrir lyfjaformið sé fylgt.

Ráðlagður upphafsskammtur SPRYCEL mixtúru fyrir börn með Ph+ CML-CP eða Ph+ ALL og fullorðna sjúklinga með Ph+ CML-CP sem ekki geta gleypst töflur, er sýndur í töflu 1.

Tafla 1: Skammtar SPRYCEL mixtúru fyrir sjúklinga með Ph+ CML-CP og börn með Ph+ ALL (10 mg/ml mixtúra eftir blöndun)

Líkamsþyngd (kg)	Dagsskammtur, ml (mg)
5 til innan við 10 kg	4 ml (40 mg)
10 til innan við 20 kg	6 ml (60 mg)
20 til innan við 30 kg	9 ml (90 mg)
30 til innan við 45 kg	10.5 ml (105 mg)
a.m.k. 45 kg	12 ml (120 mg)

Skammtur mixtúrunnar hefur ekki verið ákvarðaður hjá fullorðnum sjúklingum með CML eða Ph+ ALL í hröðunarfasa, kynningabráðafasa eða eitilfrumubráðafasa (langt gengið).

Meðferðarlengd

Í klínískum rannsóknum var meðferð með SPRYCEL hjá fullorðnum með Ph+ CML-CP, hröðunarfasa, kynningabráðafasa eða eitilfrumubráðafasa (langt gengið), CML eða Ph+ ALL og börnum með Ph+ CML-CP haldið áfram þar til sjúkdómurinn tók að versna eða sjúklingurinn þoldi meðferðina ekki lengur. Áhrif þess að stöðva meðferð eftir að litninga- eða sameindasvörun [þ.m.t. fullkominni litningasvörun (cytogenetic response (CcyR)), meiriháttar sameindasvörun (major molecular response (MMR)) og MR4,5] er náð, á langtímahorfur sjúkdómsins, hafa ekki verið könnuð.

Í klínískum rannsóknum var gjöf SPRYCEL samfelld hjá börnum með Ph+ ALL, þar sem því var bætt við röð hefðbundinna krabbameinslyfja, í að hámarki tvö ár. Hjá sjúklingum sem fengu stofnfrumuígræðslu í kjölfarið má gefa SPRYCEL í eitt ár til viðbótar eftir ígræðslu.

Til þess að fá ráðlagðan skammt er SPRYCEL faanlegt sem 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg og 140 mg filmuhúðaðar töflur og mixtúrudoft, dreifa (10 mg/ml dreifa eftir blöndun). Skammtaaukning eða lækun byggist á svörun sjúklings og hversu vel hann þolir lyfið.

Skammtaaukning

Eftirfarandi skammtaaukning sem sýnd er í töflu 2 er ráðlögð hjá börnum með Ph+ CML-CP sem þola meðferðina þegar blóðsvörun, litningasvörun og sameindasvörun hefur ekki náðst við ákveðin tímamörk samkvæmt gildandi meðferðarleiðbeiningum.

Tafla 2: Skammtaaukning hjá sjúklingum með Ph+ CML-CP

	Skammtur (hámarksskammtur á dag)	
	Upphafsskammtur	Skammtaaukning
Mixtúrudoft, dreifa	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)

Ekki er mælt með skammtaaukningu hjá börnum með Ph+ ALL þar sem SPRYCEL er gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð hjá þessum sjúklingum.

Breyting á skömmtum vegna aukaverkana

Mergbæling

Í klínískum rannsóknum var tekist á við mergbælingu með skammtahléi, skammtalækkun eða meðferðinni var hætt. Blóðgjöf (blóðflögur eða rauð blóðkorn) var beitt eftir því sem við á. Vaxtarþættir blóðfrumna (hematopoietic growth factors) voru gefnir sjúklingum með viðvarandi mergbælingu.

Leiðbeiningar um skammtaölgun hjá börnum með CML-CP eru teknar saman í töflu 3. Leiðbeiningar fyrir börn með Ph+ ALL sem fá einnig krabbameinslyfjameðferð eru í sérstakri efnisgrein á eftir töflunni.

Tafla 3: Skammtaaðlögun vegna daufkyrningafæðar og blóðflagnafæðar hjá börnum með Ph+ CML-CP

1. Við viðvarandi frumufæð lengur en í 3 vikur á að athuga hvort frumufæð tengist hvítblæði (mergsog/vefjasýni (marrow aspirate/biopsy)).	Skammtur (hámarksskammtur á dag)		
	Upphaflegur byrjunarskammtur	Skammtar minnkaðir um eitt skammtaþrep	Skammtar minnkaðir um tvö skammtaþrep
2. Ef frumufæð tengist ekki hvítblæði, skal hætta meðferðinni þar til ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ og blóðflögur $\geq 75 \times 10^9/l$. Síðan skal hefja meðferð aftur með upphaflegum byrjunarskammti eða minnkuðum skammti.	Mixtúrduft, dreifa	4 ml (40 mg)	3 ml (30 mg)
		6 ml (60 mg)	5 ml (50 mg)
		9 ml (90 mg)	7 ml (70 mg)
		10,5 ml (105 mg)	9 ml (90 mg)
		12 ml (120 mg)	10 ml (100 mg)
3. Ef frumufæð kemur aftur fram á að endurtaka mergsog/vefjasýni og hefja meðferð á ný með minni skammti.			2 ml (20 mg)
			4 ml (40 mg)
			6 ml (60 mg)
			7 ml (70 mg)
			8 ml (80 mg)

ANC = heildar daufkyrningafjöldi.

Ef ≥ 3 . gráðu daufkyrningafæð eða blóðflagnafæð kemur aftur fram meðan á algjörrri blóðfræðilegri svörun stendur hjá börnum með Ph+ CML-CP á að gera hlé á meðferð með SPRYCEL og hefja má meðferð á ný með minni skammti. Skammta á að minnka tímabundið við meðalalvarlega frumufæð og koma á sjúkdómshléi eftir þörfum.

Hjá börnum með Ph+ ALL er skammtaaðlögun ekki ráðlögð ef 1. til 4. stigs eiturveirkeranir á blóðmynd koma fram. Ef daufkyrningafæð og/eða blóðflagnafæð verða til þess að meira en 14 daga töf verður á næstu fjöllyfjagjöf á að gera hlé á meðferð með SPRYCEL og hefja síðan meðferð á ný á sama skammtabili um leið og næsta fjöllyfjagjöf hefst. Ef daufkyrningafæð og/eða blóðflagnafæð er viðvarandi og næstu fjöllyfjagjöf er seinkað um 7 daga til viðbótar á að meta beinmerg með tilliti til frumumagns og hlutfalls kímfrumna. Ef frumumagn í merg er $<10\%$ á að gera hlé á meðferð með SPRYCEL þangað til ANC $>500/\mu l$ ($0,5 \times 10^9/l$) þá má hefja meðferð á ný með fullum skammti. Ef frumumagn í merg $>10\%$ má íhuga hvort hefja eigi meðferð með SPRYCEL á ný.

Aukaverkanir sem ekki tengjast blóðmynd

Ef meðalalvarleg aukaverkun af 2. gráðu, sem tengist ekki blóðmynd, kemur fram við notkun dasatinibs, skal gera hlé á meðferð þar til aukaverkunin er horfin eða ástandið orðið eins og við upphaf meðferðar. Hefja skal meðferð að nýju með sama skammti þegar aukaverkun kemur fram í fyrsta skipti en minnka skammt ef um endurtekna aukaverkun er að ræða. Ef alvarleg aukaverkun af 3. eða 4. gráðu sem ekki tengist blóðmynd kemur fram við notkun dasatinibs verður að gera hlé á meðferð þar til búið er að yfirvinna aukaverkunina. Þá má hefja meðferð að nýju með minni skammti eins og við á eftir alvarleika aukaverkunarinnar. Hjá börnum með CML-CP með aukaverkanir sem

ekki tengjast blóðmynd á að fylgja ráðleggingum um skammtaminnkun vegna aukaverkana á blóð sem lýst er hér á undan. Hjá börnum með Ph+ ALL með aukaverkanir sem ekki tengjast blóðmynd á að minnka skammta um eitt skammtþrep ef nauðsyn krefur samkvæmt leiðbeiningum um skammtaminnkun fyrir aukaverkanir á blóðmynd sem lýst er hér á undan.

Vökvasöfnun í brjóstholi

Ef vökvasöfnun í brjóstholi greinist skal gera hlé á dasatinibgjöf þar til sjúklingur hefur verið skoðaður, er einkennalaus eða eins og við upphaf meðferðar. Íhuga skal meðferð með þvagræsilyfjum eða barksterum eða hvorutveggja samtímis ef aukaverkunin hefur ekki lagast á u.þ.b. tæpri viku (sjá kafla 4.4 og 4.8). Þegar búið er að yfirvinna aukaverkun sem kemur fram í fyrstu meðferðarlotu skal íhuga að hefja meðferð að nýju með sama skammti af dasatinibi. Þegar búið er að yfirvinna aukaverkun sem kemur fram í næstu meðferðarlotu, skal hefja meðferð að nýju með dasatinibi með næstu skammtastærð fyrir neðan. Þegar búið er að yfirvinna alvarlega aukaverkun (af 3. eða 4. gráðu) er hægt að hefja meðferð að nýju með minni skammti eins og við á eftir alvarleika aukaverkunarinnar.

Minnkun skammta við samhliða notkun öflugra CYP3A4 hemla

Forðast á notkun öflugra CYP3A4 hemla og greipaldinsafa samhliða SPRYCEL (sjá kafla 4.5). Ef hægt er ætti að velja aðra meðferð samhliða sem er án eða með lágmarksensímhömlun. Ef nauðsynlegt er að gefa SPRYCEL ásamt öflugum CYP3A4 hemli á að íhuga að minnka skammta í:

- 40 mg daglega fyrir sjúklinga sem fá 140 mg SPRYCEL töflu daglega.
- 20 mg daglega fyrir sjúklinga sem fá 100 mg SPRYCEL töflu daglega.
- 20 mg daglega fyrir sjúklinga sem fá 70 mg SPRYCEL töflu daglega.

Hjá sjúklingum sem fá SPRYCEL 60 mg eða 40 mg daglega á að íhuga hlé á skömmtum SPRYCEL þar til notkun CYP3A4 hemils er hætt eða skipta í minni skammt með mixtúru. Gera á ráð fyrir u.þ.b. einnar viku útskolunartímabili eftir að notkun hemils er hætt áður en notkun SPRYCEL er hafin á ný.

Gert er ráð fyrir að minnkaðir skammtar SPRYCEL aðlagi flatarmál undir kúrfu (AUC) að því bili sem var án CYP3A4 hemla; þó eru klínískar upplýsingar ekki fyrirbyggjandi við þessa skammtaæðlögum hjá sjúklingum sem fá öfluga CYP3A4 hemla. Ef SPRYCEL þolist ekki eftir að skammtar hafa verið minnkaðir á að hætta notkun öflugra CYP3A4 hemilsins eða gera hlé á notkun SPRYCEL þar til notkun hemilsins hefur verið hætt. Gera á ráð fyrir u.þ.b. einnar viku útskolunartímabili eftir að notkun hemilsins er hætt áður en skammtur SPRYCEL er aukinn.

Leiðbeiningar um minnkun skammta hjá börnum þegar nauðsynlegt er að gefa SPRYCEL mixtúru ásamt öflugum CYP3A4 hemli eru í töflu 4.

Tafla 4: Minnkun skammta við samhliða notkun öflugra CYP3A4 hemla hjá sjúklingum á barnsaldri

Líkamsþyngd (kg)	Skammtur	
	Upphaflegur byrjunarskammtur	Skammtaminnkun
Mixtúruduft, dreifa		
5 til innan við 10	4 ml (40 mg)	1 ml (10 mg)
10 til innan við 20	6 ml (60 mg)	1 ml (10 mg)
20 til innan við 30	9 ml (90 mg)	2 ml (20 mg)
30 til innan við 45	10,5 ml (105 mg)	2 ml (20 mg)
a.m.k. 45	12 ml (120 mg)	2,5 ml (25 mg)

Sérstakir hópar

Aldraðir

Enginn marktækur aldurstengdur munur á lyfjahvörfum hefur komið fram hjá þessum sjúklingum í klínískum rannsóknum. Engar sértækar ráðleggingar um skammta eru nauðsynlegar fyrir aldraða.

Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar með vægt skerta, meðalskerta eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi geta fengið ráðlagðan upphafsskammt. Samt sem áður á að nota SPRYCEL með varúð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á SPRYCEL hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með kreatínín í sermi > 3-föld eðlileg efri mörk voru útilokaðir frá rannsókn á sjúklingum með nýgreint CML í stöðugum fasa og sjúklingar með kreatínín í sermi > 1,5-föld eðlileg efri mörk voru útilokaðir frá rannsóknum á sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem voru ónæmir fyrir eða þöldu ekki fyrri meðferð með imatinibi). Þar sem úthreinsun dasatinibs og umbrotsefna þess er < 4% er ekki gert ráð fyrir minnkaðri heildarúthreinsun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Lyfjagiöf

Gefa á SPRYCEL til inntöku. Það má taka með mat eða án og þær á alltaf að taka á sama tíma sólarhrings, annaðhvort að morgni eða að kvöldi (sjá kafla 5.2). Mixtúruna á ekki að taka með greipaldini eða greipaldinsafa (sjá kafla 4.5). Tilbúna mixtúru má blanda út í mjólk, jógúrt, epladjús eða eplamauk.

Fyrir nánari upplýsingar um blöndun lyfsins og lyfjagiöf ásamt notkunarleiðbeiningum, sjá kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Klínískt mikilvægar milliverkanir

Dasatinib er hvarfefni og hemill fyrir cytochrome P450 (CYP) 3A4. Því eru milliverkanir við lyf sem gefin eru samtímis og umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 eða breyta virkni þess hugsanlegar (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun dasatinibs og lyfja eða efna sem eru öflugir CYP3A4 hemlar (t.d. ketoconazol, itraconazol, erythromycin, clarithromycin, ritonavir, telithromycin, greipaldinsafi) getur aukið útsetningu fyrir dasatinibi. Því er ekki mælt með samhliða notkun dasatinibs og öflugra CYP3A4 hemla (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun dasatinibs og lyfja sem hvetja CYP3A4 (t.d. dexamethason, phenytoin, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital eða náttúrulega sem innihalda *Hypericum perforatum*, einnig þekkt sem jóhannesarjurt) getur dregið marktækt úr útsetningu fyrir dasatinibi, sem hugsanlega eykur hættu á meðferðarbresti. Því ætti að velja önnur lyf, sem ekki eru eins öflugir CYP3A4 virkjar samhliða notkun dasatinibs (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun dasatinibs og hvarfefna CYP3A4 getur aukið útsetningu fyrir hvarfefnum CYP3A4. Því þarf að gæta varúðar þegar dasatinib er gefið samhliða hvarfefnum CYP3A4 með þröngt skammtabil, eins og astemizol, terfenadin, cisaprið, pimozið, kinidin, bepridil eða ergotalkalóíða (ergotamin, dihydroergotamin) (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun dasatinibs og histamín-2 (H₂) viðtakablokka (t.d. famotidin), prótónpumpuhemla (t.d. omeprazol) eða álhýdroxíð/magnesiumhýdroxíð getur dregið úr útsetningu fyrir dasatinibi. Því er ekki mælt með notkun H₂ viðtakablokka og prótónpumpuhemla, og lyf sem innihalda álhýdroxíð/magnesiumhýdroxíð á að gefa minnst 2 klst. fyrir eða 2 klst. eftir gjöf dasatinibs (sjá kafla 4.5).

Sérstakir hópar

Samkvæmt niðurstöðum byggðum á rannsókn á lyfjahvörfum með stökum skammti geta sjúklingar með vægt skerta, meðalskerta eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi fengið ráðlagðan upphafsskammt

(sjá kafla 5.2). Vegna takmarkana í þessari klínísku rannsókn er ráðlagt að gæta varúðar þegar dasatinib er gefið sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Mikilvægar aukaverkanir

Mergbæling

Meðferð með dasatinibi tengist blóðleysi, dauðfyrningafæð og blóðflagnafæð. Þetta kemur fyrir og oftast fram hjá sjúklingum með langt gengið CML eða Ph+ ALL en hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa. Hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið CML eða Ph+ ALL sem fá dasatinib sem einlyfjameðferð, þarf að gera heildar blóðkornatalningu vikulega fyrstu 2 mánuðina og síðan á mánaðarfresti eða samkvæmt klínísku ástandi. Hjá fullorðnum sjúklingum og börnum með CML í stöðugum fasa þarf að gera heildar blóðkornatalningu á tveggja vikna fresti í 12 vikur, síðan á þriggja mánaða fresti eða þegar klínískar vísbendingar gefa tilefni til. Hjá börnum með Ph+ ALL sem fá dasatinib ásamt krabbameinslyfjameðferð á að gera heildar blóðkornatalningu fyrir hverja lotu krabbameinslyfja og eins og við á klínískt. Meðan á upprætingarmeðferð með krabbameinslyfjum stendur á að gera heildar blóðkornatalningu á 2 daga fresti fram að bata (sjá kafla 4.2 og 4.8). Mergbæling gengur yfirleitt til baka og yfirleitt með því að hætta meðferð með dasatinib tímabundið eða með því að minnka skammta.

Blæðingar

Hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa (n=548) kom 3. eða 4. gráðu blæðing fram hjá 5 sjúklingum (1%) sem fengu dasatinib. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með langt gengið CML sem fengu ráðlagðan skammt af SPRYCEL (n=304) komu alvarlegar blæðingar í miðtaugakerfi fram hjá 1% sjúklinga. Eitt tilvik var banvænt og tengdist almennum viðmiðum varðandi eiturrhrif (common toxicity criteria (CTC)) blóðflagnafæð af 4. gráðu. Blæðingar frá meltingarvegi af 3. eða 4. gráðu komu fram hjá 6% sjúklinga með langt gengið CML og yfirleitt var meðferðarhlé nauðsynlegt sem og blóðgjöf. Aðrar 3. eða 4. gráðu blæðingar komu fram hjá 2% sjúklinga með langt gengið CML. Yfirleitt tengdust þessar aukaverkanir með blæðingum blóðflagnafæð af 3. eða 4. gráðu (sjá kafla 4.8). Auk þess bendir *in vitro* og *in vivo* greining á blóðflögum til þess að SPRYCEL hafi tímabundin áhrif á virkni blóðflagna.

Gæta skal varúðar ef sjúklingar þurfa að taka lyf sem hamla starfsemi blóðflagna eða segavarnalyf.

Vökvasöfnun

Dasatinib tengist vökvasöfnun. Í III. stigs klínískri rannsókn á sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa var greint frá 3. eða 4. gráðu vökvasöfnun hjá 13 sjúklingum (5%) í dasatinib-hópnum og hjá tveimur sjúklingum (1%) í imatinib-hópnum, eftir a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni (sjá kafla 4.8). Meðal allra sjúklinga með CML í stöðugum fasa sem fengu meðferð með SPRYCEL kom alvarleg vökvasöfnun fram hjá 32 sjúklingum (6%) sem fengu ráðlagða skammta af SPRYCEL (n=548). Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með langt gengið CML eða Ph+ ALL sem fengu SPRYCEL í ráðlögðum skömmtum (n=304) var greint frá 3. eða 4. gráðu vökvasöfnun hjá 8% sjúklinga, m.a. var greint frá 3. eða 4. gráðu vökvasöfnun í brjóstholi hjá 7% og í gollurshúsi hjá 1%. Hjá þessum sjúklingum var greint frá 3. eða 4. gráðu lungnabjúg hjá 1% sjúklinga og lungnaháþrýstingi hjá 1% sjúklinga.

Sjúklinga með einkenni sem benda til vökvasöfnunar í brjóstholi eins og mæði eða þurran hósta á að meta með lungnamynd. Við 3. eða 4. gráðu vökvasöfnun í brjóstholi getur brjóstholásátunga verið nauðsynleg eða súrefnismeðferð. Yfirleitt er ráðin bót á aukaverkunum vegna vökvasöfnunar með stuðningsaðgerðum eins og þvagræsingu og stuttum meðferðarlotum með sterum (sjá kafla 4.2 og 4.8). Meiri líkur eru á vökvasöfnun í brjóstholi, mæði, hósta, vökvasöfnun í gollurshúsi og hjartabilun hjá sjúklingum 65 ára og eldri heldur en hjá þeim sem eru yngri og því skal fylgjast náið með þeim. Einnig hefur verið greint frá iðrakirnissbrjósti (chylothorax) hjá sjúklingum með vökvasöfnun í brjóstholi (sjá kafla 4.8).

Lungnaháþrýstingur

Greint hefur verið frá lungnaháþrýstingi (for-háræða (pre-capillary) lungnaháþrýstingi staðfestum með hægri hjartapræðingu) í tengslum við dasatinib meðferð (sjá kafla 4.8). Í þessum tilvikum var greint frá lungnaháþrýstingi eftir að dasatinib meðferð var hafin m.a. eftir meira en árs meðferð.

Sjúklinga á að meta með tilliti til einkenna undirliggjandi hjarta- og lungnasjúkdóms áður en dasatinib meðferð er hafin. Gera á hjartaómskoðun við upphaf meðferðar hjá sjúklingum með einkenni hjartasjúkdóms og hugsanlega hjá sjúklingum með áhættuþætti varðandi hjarta- og lungnasjúkdóm. Ef mæði og þreyta koma fram eftir að meðferð er hafin á að meta sjúklingana með tilliti til algengra orsaka m.a. fleiðrúvökva, lungnabjúgs, blóðleysis eða íferðar í lungum. Í samræmi við leiðbeiningar um meðhöndlun aukaverkana sem tengjast ekki blóðmynd (sjá kafla 4.2) á að minnka skammt dasatinibs eða gera hlé á meðferð meðan á matinu stendur. Ef engin skýring finnst eða ef bati lætur á sér standa þótt skammtar hafi verið minnkaðir eða hlé gert á meðferð þarf að íhuga sjúkdómsgreininguna lungnaháþrýsting. Rannsóknir gerðar til greiningar eiga að vera í samræmi við hefðbundnar verklagsreglur. Við staðfestingu á lungnaháþrýstingi á að hætta meðferð með dasatinibi fyrir fullt og allt. Eftirfylgni á að vera í samræmi við hefðbundnar verklagsreglur. Batamerki varðandi blóðflæði og klíniska þætti hafa sést hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting sem fengu dasatinib, eftir að meðferð með dasatinubi hafði verið hætt.

Lenging á QT bili

Niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum benda til að dasatinib geti hugsanlega lengt endurskautun í slegli (QT bil) (sjá kafla 5.3). Hjá 258 sjúklingum sem fengu dasatinib og 258 sjúklingum sem fengu imatinib, með a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni, í III. stigs rannsókn á sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa var greint frá lengingu á QTc bili sem aukaverkun hjá einum sjúklingi (< 1%) í hvorum hóp. Breyting (miðgildi) á QTcF miðað við upphafsgildi var 3,0 msek hjá sjúklingum sem fengu dasatinib samanborið við 8,2 msek hjá sjúklingum sem fengu imatinib. Hjá einum sjúklingi (< 1%) í hvorum hóp var QTcF > 500 msek. Hjá 865 sjúklingum með hvítblæði sem fengu dasatinib í II. stigs klínískum rannsóknum varð meðaltalsbreyting á QTc bili miðað við upphafsgildi, út frá Fridericia aðferð (QTcF) 4 - 6 msek. 95% bil milli vikmarka fyrir allar meðaltalsbreytingar miðað við upphafsgildi var < 7 msek. (sjá kafla 4.8).

Af þeim 2.182 sjúklingum sem voru ónæmir fyrir eða þoldu ekki fyrri meðferð með imatinibi og fengu dasatinib í klínískum rannsóknum var greint frá QTc lengingu sem aukaverkun hjá 15 (1%). Hjá 21 þessara sjúklinga (1%) var QTcF > 500 msek.

Gæta skal varúðar þegar dasatinib er gefið sjúklingum sem eru með eða geta fengið lengingu á QTc. Þetta gildir m.a. um sjúklinga með kalíum- eða magnesíumskort, sjúklinga með meðfædda lengingu á QTc, sjúklinga sem taka lyf við hjartsláttaróreglu eða önnur lyf sem valda QT lengingu og sjúklinga með háan heildarskammt eftir háskammta antracyclin meðferð. Áður en dasatinib er gefið á að leiðrétta kalíum- eða magnesíumskort.

Aukaverkanir á hjarta

Dasatinib var rannsakað í slembivals klínískri rannsókn með 519 sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa og í þeim hópi voru sjúklingar með sögu um hjartasjúkdóm. Greint var frá hjartabilun/truflun á hjartastarfsemi, vökvæðun í gollurshúsi, hjartsláttaróreglu, hjartsláttarónotum, QT lengingu og hjartadrepri (þ.m.t. banvænu) hjá sjúklingum sem fengu dasatinib. Aukaverkanir á hjarta voru algengari hjá sjúklingum með áhættuþætti eða sögu um hjartasjúkdóm. Fylgjast á náið með sjúklingum með áhættuþætti (t.d. háþrýsting, blóðfituhækkun, sykursýki) eða sögu um hjartasjúkdóm (t.d. kransæðavíkkun, staðfestur kransæðasjúkdómur) með tilliti til klínískra einkenna truflaðrar hjartastarfsemi t.d. brjóstverkur, mæði og svitamyndun.

Við þessar klínísku vísbendingar eða einkenni er læknum ráðlagt að gera hlé á gjöf dasatinibs og hugleiða nauðsyn þess að hefja aðra CML-sértæka meðferð. Þegar einkennin hafa gengið til baka skal meta virkni áður en byrjað er aftur á meðferð með dasatinibi. Halda má meðferðinni áfram með upphaflegum dasatinib skammti ef aukaverkanirnar voru vægar/í meðallagi alvarlegar (≤ 2 . gráðu) en byrja með næsta skammt fyrir neðan ef aukaverkanirnar voru alvarlegar (≥ 3 . gráðu) (sjá kafla 4.2). Fylgjast skal reglulega með sjúklingum sem halda áfram meðferð.

Sjúklingar með ómeðhöndlaða eða greinilega hjarta- og æðasjúkdóma tóku ekki þátt í klínísku rannsóknunum.

Segaöræðakvilli

BCR-ABL týrosínkínasahemlar hafa verið tengdir segaöræðakvilla m.a. í einstaka tilvikaskýrslum fyrir SPRYCEL (sjá kafla 4.8). Ef niðurstöður rannsókna eða klínískar niðurstöður sem tengjast segaöræðakvilla koma fram hjá sjúklingi sem fær SPRYCEL á að hætta meðferð með SPRYCEL og gera ítarlegt mat með tilliti til segaöræðakvilla þ.m.t. ákvarða ADAMTS13 virkni og and-ADAMTS13-mótefni. Ef gildi and-ADAMTS13-mótefnis er hækkað ásamt lítilli ADAMTS13 virkni á ekki að hefja meðferð með SPRYCEL á ný.

Endurvirkjun á lifrabólgu B

Endurvirkjun lifrabólgu B veirusýkingar (HBV) hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem bera í sér veiruna þegar þeim hafa verið gefnir BCR-ABL týrosínkínasahemlar. Sum tilvik enduðu með bráðri lifrabilun eða svæsinni lifrabólgu sem leiddi til lifrarígræðslu eða dauða.

Prófa á fyrir lifrabólgu B veirusýkingu áður en meðferð með SPRYCEL er hafin. Leita skal álits sérfræðings í lifrarsjúkdómum og meðferð lifrabólgu B áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum sem greinast sermisjávæðir við lifrabólgu B (að meðtöldum þeim sem eru með virkan sjúkdóm) og hjá þeim sem greinast með lifrabólgu B veirusýkingu meðan á meðferð stendur. Hjá sjúklingum sem bera lifrabólgu B veiru og þurfa á meðferð með SPRYCEL að halda skal fylgjast náið með einkennum virkrar lifrabólgu B sýkingar yfir allt meðferðartímabilið og í nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.8).

Áhrif á vöxt og þroska hjá börnum

Í rannsóknum á SPRYCEL hjá börnum með Ph+ CML-CP sem eru ónæm fyrir/pola ekki imatinib, og eftir minnst 2 ára meðferð hjá börnum með Ph+ CML-CP sem höfðu ekki fengið meðferð áður var greint frá meðferðartengdum aukaverkunum sem tengdust beinvexti og þroska hjá 6 (4,6%) sjúklingum, þar af var ein alvarleg (vaxtarhömlun, 3. gráðu). Þessi 6 tilvik fólu í sér seinkaða beingervingu vaxtarlína, beinrýrð, vaxtarhömlun og brjóstastækkun hjá körlum (sjá kafla 5.1). Erfitt er að túlka þessar niðurstöður með hliðsjón af langvinnum sjúkdómi eins og CML og krefst langtíma eftirfylgni.

Í rannsóknum hjá börnum með nýgreint Ph+ ALL sem fengu SPRYCEL ásamt krabbameinslyfjameðferð var greint frá meðferðartengdum aukaverkunum í tengslum við beinvöxt og þroska eftir að hámarki 2 ára meðferð hjá 1 (0,6%) sjúklingi. Um beinrýrð af 1. gráðu var að ræða.

Vaxtarskerðing hefur komið fram hjá börnum sem hafa fengið meðferð með SPRYCEL í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Eftir að hámarki 2 ára meðferð varð vart við tilhneigingu til lækkunar á áætlaðri líkamshæð, í sama mæli og við krabbameinslyfjameðferð eingöngu, en án áhrifa á áætlaða þyngd og líkamsþyngdarstuðul og engin tengsl komu fram við frávík á hormónastarfsemi eða aðrar rannsóknarbreytur. Ráðlagt er að fylgjast með beinvexti og þroska hjá sjúklingum á barnsaldri.

Hjálparefni

Natríum

Lyfið inniheldur 2,1 mg af natríum í hverjum ml af SPRYCEL mixtúru. Í 16 ml hámarksskammti mixtúrunnar á dag jafngildir það 1,7% af ráðlögðum hámarksdagsskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO).

Súkrósi

SPRYCEL mixtúrudoft, dreifa inniheldur u.þ.b. 0,29 g/ml af súkrósa eftir blöndun við vatn. Í ráðlögðum skömmtum af SPRYCEL mixtúru handa börnum eru 1,17 g af súkrósa í 40 mg af dasatiníbi og 4,37 g af súkrósa í 150 mg af dasatiníbi. Sykursjúkir þurfa að hafa það í huga. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrósa-ísómaltaþurrð, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið. Getur skemmt tennur.

Bensósýra og bensóat

Lyfið inniheldur 0,25 mg af bensósýru í hverjum ml af mixtúru og 0,25 mg af natríumbensóati í hverjum ml af mixtúru.

Bensósýra/bensósalt getur aukið á gulu (gulnun húðar og augna) nýbura (allt að 4 vikna).

Bensýlalkóhól

SPRYCEL inniheldur 0,017 mg bensýlalkóhól í hverjum ml af mixtúru. Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Fylgjast á með sjúklingum yngri en 3 ára m.t.t. einkenna frá öndunarfærum.

SPRYCEL ætti ekki að nota á meðgöngu nema meðferð með dasatinibi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar (sjá kafla 4.6). Ráðleggja á þunguðum konum eða konum sem geta orðið þungaðar um hugsanlega hættu fyrir fóstur vegna dasatinibs og hjálparefnisins bensýlalkóhóls sem getur safnast upp í líkamanum og valdið blóðsýringu.

Gæta á varúðar hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi vegna hættu á uppsöfnun bensýlalkóhóls og blóðsýringu.

Brennisteinsdíoxíð (E220)

Getur í undantekningartilvikum valdið ofnæmisviðbrögðum og berkjukrampa.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Virk efni sem geta aukið plasmabéttni dasatinibs

Rannsóknir *in vitro* gefa til kynna að dasatinib sé hvarfefni CYP3A4. Samhliða notkun dasatinibs og lyfja eða efna sem eru öflugir CYP3A4 hemlar (t.d. ketoconazol, itraconazol, erythromycin, clarithromycin, ritonavir og telithromycin, greipaldinsafi) geta aukið útsetningu fyrir dasatinibi. Því er ekki mælt með samhliðanotkun dasatinibs og öflugra, altækra CYP3A4 hemla (sjá kafla 4.2).

Binding dasatinibs við plasmaprótein við klíniska þéttni er u.þ.b. 96%, byggt á í *in vitro* rannsóknum. Engar rannsóknir hafa verið gerðar til þess að meta milliverkanir dasatinibs við önnur próteinbundin lyf. Hvaða klínísku þýðingu hugsanlegur útruðningur (displacement) hefði er ekki þekkt.

Virk efni sem geta dregið úr plasmabéttni dasatinibs

Þegar dasatinib var gefið eftir 8 daglega kvöldskammta af 600 mg rifampicin, sem er öflugur CYP3A4 örvi, minnkaði AUC fyrir dasatinib um 82%. Önnur lyf sem örva CYP3A4 (t.d. dexamethason, phenytoin, carbamazepin, pheno-barbital eða náttúrulyf sem innihalda *Hypericum perforatum*, einnig þekkt sem Jóhannesarjurt) geta einnig aukið umbrot og dregið úr þéttni dasatinibs. Því er ekki mælt með samhliða notkun öflugra CYP3A4 örva og dasatinibs. Því á að nota önnur lyf með minni virkni á ensím hjá sjúklingum sem nota rifampicin eða aðra CYP3A4 örva. Heimilt er að nota dexamethason sem er vægur CYP3A4 örvi samhliða dasatinibi; gert er ráð fyrir að AUC fyrir dasatinib minnki um u.þ.b. 25% þegar dexamethason er notað samhliða og ólíklegt er að það skipti máli klínískt.

Histamín-2 viðtakablokkar og prótónpumpuhemlar

Langtímabæling á seytingu magasýru með H₂ viðtakablokkum eða prótónpumpuhemlum (t.d. famotidin og omeprazol) eru líkleg til að draga úr útsetningu fyrir dasatinibi. Í einskammtarannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum minnkaði útsetning fyrir dasatinibi um 61% eftir famotidin gjöf 10 klst. fyrir gjöf á einum skammti af SPRYCEL. Í rannsókn á 14 heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu stakan 100 mg skammt af SPRYCEL 22 klst. eftir 4 daga meðferð með 40 mg omeprazoli við jafnvægi, minnkaði AUC fyrir dasatinib um 43% og C_{max} fyrir dasatinib um 42%. Því skal hugleiða notkun sýrubindandi lyfja í stað H₂ viðtakablokka eða prótónpumpuhemla hjá sjúklingum sem fá SPRYCEL meðferð (sjá kafla 4.4).

Sýrubindandi lyf

Niðurstöður aðrar en klínískar sýna að leysni dasatinibs er háð sýrustigi. Samhliða notkun sýrubindandi lyfja sem innihalda álhýdroxíð/magnesíumhýdroxíð og SPRYCEL minnkaði AUC um 55% eftir stakan skammt af SPRYCEL og C_{max} um 58%. Samt sem áður komu engar marktækar breytingar á þéttni dasatinibs eða útsetningu eftir gjöf sýrubindandi lyfja 2 klst. fyrir stakan skammt af SPRYCEL í ljós. Því má gefa sýrubindandi lyf allt að 2 klst fyrir eða 2 klst. eftir gjöf SPRYCEL (sjá kafla 4.4).

Plasmabéttni eftirfarandi virkra efna getur breyst fyrir tilstilli dasatinibs

Samhliða notkun dasatinibs og hvarfefnis CYP3A4 getur aukið útsetningu fyrir hvarfefnum CYP3A4. Í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu stakan 100 mg skammt af dasatinibi jókst AUC um 20% og C_{max} um 37% fyrir simvastatin sem er þekkt hvarfefni CYP3A4. Ekki er hægt að útiloka meiri áhrif eftir endurtekna skammta dasatinibs. Því þarf að gæta varúðar þegar hvarfefni CYP3A4 sem vitað er að eru með þröngt skammtabil (t.d. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoizid, kinidin, bepridil eða ergotalkalóíðar [ergotamin, dihydroergotamin]) eru gefin sjúklingum sem fá dasatinib (sjá kafla 4.4).

In vitro niðurstöður benda til hugsanlegrar hættu á milliverkunum við CYP2C8 hvarfefni, eins og glitazóna.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Bæði karlar og konur sem stunda kynlíf og eru á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur.

Meðganga

Samkvæmt reynslu af notkun lyfsins hjá mönnum er grunur um að dasatinib valdi meðfæddri vansköpun þ.m.t. miðtaugakerfisgöllum og skaðlegum lyfjafræðilegum áhrifum á fóstur ef það er notað á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3). SPRYCEL ætti ekki að nota á meðgöngu nema meðferð með dasatinibi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar. Ef SPRYCEL er notað á meðgöngu verður að upplýsa sjúklinginn um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

Ófullnægjandi/takmarkaðar upplýsingar eru um útskilnað dasatinibs í brjóstamjólki hjá mönnum og dýrum. Eðlis- og efnafræðilegar upplýsingar og fánlegar niðurstöður varðandi lyfhrif/eiturefnafræði dasatinibs benda til útskilnaðar í brjóstamjólki og ekki er hægt að útiloka hættu fyrir brjóstmylking. Hætta ætti brjóstgjöf meðan á meðferð með SPRYCEL stendur.

Þungaðar konur og konur með barn á brjósti eiga að forðast útsetningu fyrir SPRYCEL mixtúrdufti, dreifu.

Frjósemi

Í dýrarrannsóknum hafði meðferð með dasatinibi engin áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenrottum (sjá kafla 5.3). Læknar og aðrir heilbrigðisstarfsmenn eiga að veita körlum á viðeigandi aldri ráðgjöf vegna hugsanlegra áhrifa SPRYCEL á frjósemi og getur ráðgjöfin falið í sér varðveislu á sæði.

4.7 Áhrif á hækni til aksturs og notkunar véla

SPRYCEL hefur lítil áhrif á hækni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinginn um að aukaverkanir eins og svimi eða þokusýn geta gert vart við sig meðan á meðferð með dasatinibi stendur. Því skal gæta varúðar við akstur eða notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Upplýsingarnar hér á eftir endurspeglar útsetningu fyrir SPRYCEL sem einlyfjameðferð við alla skammta sem prófaðir voru í klínískum rannsóknum (N=2.900) þ.m.t. hjá 324 fullorðnum sjúklingum með nýgreint CML í stöðugum fasa, 2.388 fullorðnum sjúklingum með CML eða Ph+ ALL í stöðugum fasa eða langt gengið, sem eru ónæmir eða þola ekki imatinib, og hjá 188 börnum.

Hjá 2.712 fullorðnum sjúklingum með annaðhvort CML í stöðugum fasa, langt gengið CML eða Ph+ ALL var miðgildi meðferðarlengdar 19,2 mánuðir (á bilinu 0 til 93,2 mánuðir). Í slembaðri rannsókn hjá sjúklingum með nýgreint CML í stöðugum fasa var miðgildi meðferðarlengdar u.þ.b 60 mánuðir. Miðgildi meðferðarlengdar hjá 1.618 fullorðnum sjúklingum, allir með CML í stöðugum fasa var 29 mánuðir (á bilinu 0 til 92,9 mánuðir). Miðgildi meðferðarlengdar hjá 1.094 fullorðnum sjúklingum, allir með langt gengið CML eða Ph+ ALL var 6,2 mánuðir (á bilinu 0 til 93,2 mánuðir). Hjá 188 sjúklingum í rannsókn hjá börnum var miðgildi meðferðarlengdar 26,3 mánuðir (á bilinu 0 til 99,6 mánuðir). Í undirhópi 130 barna með CML í stöðugum fasa sem fengu SPRYCEL var miðgildi meðferðarlengdar 42,3 mánuðir (á bilinu 0,1 til 99,6 mánuðir).

Meirihluti sjúklinganna sem meðhöndlaðir voru með SPRYCEL fengu aukaverkanir á einhverjum tímapið. Af þeim 2.712 sjúklingum sem fengu meðferð með SPRYCEL fengu 520 (19%) aukaverkanir sem leiddu til þess að meðferð var hætt.

Heildaröryggi SPRYCEL hjá börnum með Ph+ CML-CP var svipað og hjá fullorðnum án tillits til lyfjaforms, fyrir utan gollurshússvökva, fleiðruvökva, lungnabjúg eða lungnaháþrýsting sem ekki var greint frá hjá börnum. Af 130 börnum með CML-CP, sem fengu SPRYCEL fengu 2 (1,5%) aukaverkanir sem urðu til þess að hætta þurfti meðferð.

Samantekt aukaverkana sett upp í töflu

Greint var frá eftirfarandi aukaverkunum, að undanskildum óeðlilegum rannsóknaniðurstöðum, hjá sjúklingum sem fengu SPRYCEL sem einlyfjameðferð í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu (tafla 5). Þessar aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum eftir markaðssetningu). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 5: Samantekt aukaverkana

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
<i>Mjög algengar</i>	sýking (m.a. af völdum sýkla, veira, sveppa og ósértækar)
<i>Algengar</i>	lungnabólga (þ.m.t. af völdum baktería (sýkla), veira og sveppa), sýking/bólga í efri öndunarvegi, herpes veirusýking (þ.m.t. cytómegalóveira - CMV), sýking vegna garnar- og ristilbólgu, sýklasótt (þ.m.t. sjaldgæf tilfelli sem geta verið banvæn)
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	endurvirkjun á lifrabólgu B
Blód og eitlar	
<i>Mjög algengar</i>	mergbæling (þ.m.t. blóðleysi, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð)
<i>Algengar</i>	daufkyrningafæð með hita
<i>Sjaldgæfar</i>	eitlastækkun, eitilfrumnafæð
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	rauðkornakímfrumnafæð (pure red cell aplasia)
Önæmiskerfi	
<i>Sjaldgæfar</i>	ofnæmisviðbrögð (m.a. rósahnútar (erythema nodosum))
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	bráðaofnæmislost
Innkirtlar	
<i>Sjaldgæfar</i>	vanvirkni skjaldkirtils
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	ofvirkni skjaldkirtils, skjaldkirtilsbólga
Efnaskipti og næring	
<i>Algengar</i>	truflun á matarlyst ^a , aukið þvagefni í blóði
<i>Sjaldgæfar</i>	æxlislýsuheilkenni, ofþornun, albúmínþrestur, kólesterólhækkun
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	sykursýki

Geðræn vandamál	
<i>Algengar</i>	þunglyndi, svefnleysi
<i>Sjaldgæfar</i>	kviði, ringlun, óstöðugt geðslag, minnkuð kynhvöt
Taugakerfi	
<i>Mjög algengar</i>	höfuðverkur
<i>Algengar</i>	taugakvilli (þ.m.t. taugakvilli í útlimum), sundl, bragðtruflun, svefnhöfgi
<i>Sjaldgæfar</i>	blæðing í miðtaugakerfi ^{*b} , yfirlið, skjálfti, minnisleysi, jafnvægistruflanir
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	heilablóðfall, skammvinnt blóðþurrðarkast, krampar, sjóntaugarþroti, lömum andlitstaugar, vitglöp, ósamhæfðar hreyfingar
Augu	
<i>Algengar</i>	sjónvandamál (m.a. sjóntruflanir, þokusýn, minnkuð sjónskerpa), augnþurrkur
<i>Sjaldgæfar</i>	sjónskerðing, tárubólga, ljósfælni, aukin táraseyting
Eyru og völundarhús	
<i>Algengar</i>	eyrnasuð
<i>Sjaldgæfar</i>	heyrnarleysi, svimi
Hjarta	
<i>Algengar</i>	hjärtabilun/skert hjartastarfsemi ^{*c} , vökvasöfnun í gollurshúsi*, hjartsláttartruflanir (þ.m.t. hraðtaktur), hjartsláttarónot
<i>Sjaldgæfar</i>	hjártadrep (þ.m.t. banvænt)*, lenging QT-bils á hjartalínuriti*, gollurshússbólga, hjartsláttartruflanir í slegli (m.a. hraðtaktur), hjartaöng, hjartastækkun, óeðlilegar T-bylgjur á hjartalínuriti, aukið trópónín
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	hægri hjartabilun (cor pulmonale), hjartavöðvabólga, brátt kransæðaheilkenni, hjartastopp, lenging PR-bils á hjartalínuriti, kransæðasjúkdómur, fleiðru- og gollursbólga
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	gáttatif/gáttaflökt
Æðar	
<i>Mjög algengar</i>	blæðingar ^{*d}
<i>Algengar</i>	háþrýstingur, húðroði
<i>Sjaldgæfar</i>	Lágþrýstingur, segabláæðabólga, segamyndun
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	segamyndun í djúplægri bláæð, blóðreksstífla, marmarahúð (livedo reticulares)
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	segaöræðakvilli
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
<i>Mjög algengar</i>	vökvasöfnun í brjóstholi*, mæði
<i>Algengar</i>	lungnabjúgur*, lungnaháþrýstingur*, lungnaíferð, lungnabólga, hósti
<i>Sjaldgæfar</i>	lungnaháþrýstingur, berkjukrampi, astmi, iðrakirnisbrjóst (chylothorax)*
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	lungnasegarek, bráð andnauð
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	millivefsbjúgbólga lungna
Meltingarfæri	
<i>Mjög algengar</i>	niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkur
<i>Algengar</i>	blæðingar í meltingarvegi*, ristilbólga (m.a. neutropenic colitis), magabólga, slímhimnubólga (m.a. slímbólga/munnbólga), meltingartruflanir, þaninn kviður, hægðatregða, breytingar á mjúkvef í munni
<i>Sjaldgæfar</i>	Brisbólga (þ.m.t. bráð brisbólga), sár í efri meltingarvegi, vélindisbólga, skínuholsvökvi*, sprungur í endaparmi, kyngingarerfiðleikar, vélindabakflæðissjúkdómur
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	próteintap (protein-losing gastroenteropathies), garnastífla, bakraufarfistill
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	banvæn blæðing í meltingarvegi*
Lifur og gall	
<i>Sjaldgæfar</i>	lifrabólga, gallblöðrubólga, gallstífla
Húð og undirhúð	
<i>Mjög algengar</i>	húðútbrot ^e
<i>Algengar</i>	skalli, húðbólga (þ.m.t. exem), kláði, þrymlabólur, þurr húð, ofsakláði, ofsvitnun

<i>Sjaldgæfar</i>	daufkyrninga húðsjúkdómur (neutrophilic dermatosis), aukið ljósnæmi, mislitun í húð, spikfellsbólga (panniculitis), sár, bólur, breyting á nögglum, handa-fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome), breyting á hári
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Hvítornasundrandi æðabólga, bandvefsmýndun í húð
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	Stevens-Johnson heilkenni ^f
Stoðkerfi og bandvefur	
<i>Mjög algengar</i>	verkur í stoðkerfi ^g
<i>Algengar</i>	liðverkur, vöðvaverkur, vöðvamáttleysi, stífleiki í stoðkerfi, vöðvakrampi
<i>Sjaldgæfar</i>	rákvöðvalýsa, beindrep, bólga í vöðvum, sínarbólga, liðbólga
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	seinkuð beingerving vaxtarlína, ^h vaxtarhömlun ^h
Nýru og þvagfæri	
<i>Sjaldgæfar</i>	skert nýrnastarfsemi (þ.m.t. nýrnabilun), tíð þvaglát, prótein í þvagi
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	nýrungaheilkenni
Meðganga, sængurlega og burðarmál	
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	fósturlát
Æxlunarfæri og brjóst	
<i>Sjaldgæfar</i>	brjóstastækkun hjá körlum, tíðatruflanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
<i>Mjög algengar</i>	bjúgur í útlimum ⁱ , þreyta, hiti, búgur í andliti ^j
<i>Algengar</i>	þróttleysi, verkur, brjóstverkur, útbreiddur búgur ^{*k} , hrollur
<i>Sjaldgæfar</i>	lasleiki, annar yfirborðslægur búgur ^l
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	truflanir á göngulagi
Rannsóknaniðurstöður	
<i>Algengar</i>	þyngdarminnkun, þyngdaraukning
<i>Sjaldgæfar</i>	aukinn kreatínfosfókínasi í blóði, aukinn gamma-glútamýltransferasi
Áverkar,eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
<i>Algengar</i>	Mar

^a M.a. minnkuð matarlyst, metkast fljótt, aukin matarlyst.

^b M.a. blæðing í miðtaugakerfi, margúll í heila, heilablæðing, utanbasts margúll, innankúpublæðing, heilablóðfall, innanskúmsblæðing (subarachnoid haemorrhage), innanbasts margúll og innanbastsblæðing.

^c M.a. aukið natrínæsipeptíð í heila, skert starfsemi slegla, skert starfsemi vinstri slegils, skert starfsemi hægri slegils, hjartabilun, bráð hjartabilun, langvinn hjartabilun, blóðríkishjartabilun (cardiac failure congestive), hjartavöðvakvilli, blóðríkishjartavöðvakvilli (congestive cardiomyopathy), þanbilstruflanir, minnkað útfall frá sleglum og sleglabilun, bilun í vinstri slegli, bilun í hægri slegli og vanhreyfni slegla.

^d Blæðingar í meltingarfærum og miðtaugakerfi undanskildar, greint er frá þessum aukaverkunum undir meltingarfærum og taugakerfi.

^e M.a. lyfjaútpot, hörundsroði, regnbogaroðasótt, blóðríkisroði, skinnflagningsútbrot, útbreidd roðaþot, útbrot á kynfærum, hitaútbrot, hyrnigrjón (milia), svitabólur, graftarbólusóri, útbrot, roðaútbrot (rash erythematous), útbrot í hárslíðri, útbreidd útbrot, dílaútbrot, dröfnuörðuútbrot (maculo-papular), örðu útbrot (papular), kláðaútbrot, graftarbólur, vessablöðruútbrot, húðflögnun, erting í húð, eitrunarútpot, vessablöðruofsakláði, æðabólguútbrot.

^f Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um einstök tilfelli Stevens-Johnson heilkennis. Ekki var unnt að ákvarða hvort þessar aukaverkanir í húð og slímu tengdust SPRYCEL beint eða lyfjum sem gefin voru samhliða.

^g Stoðkerfisverkur sem greint var frá meðan á meðferð stóð eða eftir að henni lauk.

^h Tíðni algeng í rannsóknum hjá börnum.

ⁱ Þyngdaraflsbjúgur, staðbundinn búgur, búgur í útlimum.

^j Tárubjúgur, augnbjúgur, augnþroti, búgur í augnlokum, andlitsbjúgur, búgur í vörum, sjónudepilsbjúgur, búgur í munni, búgur í augntótt, búgur í kringum augntótt, andlitsþroti.

^k Of mikill vökví, vökvasöfnun, búgur í meltingarfærum, allsherjar búgur, þroti í útlimum, búgur, búgur vegna hjartasjúkdóms, útfæði nýrahjúps, búgur í kjölfar aðgerða, búgur í innnyflum.

^l Þroti í kynfærum, búgur á skurðstað, búgur í kynfærum, búgur í getnaðarlim, þroti í getnaðarlim, búgur í pung, þroti í húð, þroti í eistum, þroti í sköpum og leggöngum.

^{*} Sjá nánar kaflann „Valdar aukaverkanir“

Lýsing á völdum aukaverkunar

Mergbæling

Meðferð með SPRYCEL tengist blóðleysi, dauðfyrningafæð og blóðflagnafæð. Þetta kemur fyrir fram og er algengara hjá sjúklingum með langt gengið CML eða Ph+ ALL en hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa (sjá kafla 4.4).

Blæðingar

Greint var frá lyfjatengdum blæðingum sem aukaverkun allt frá punktblæðingum og blóðnösnum til 3. eða 4. gráðu blæðinga frá meltingarvegi og miðtaugakerfi hjá sjúklingum sem fengu SPRYCEL (sjá kafla 4.4).

Vökvæðun

Ýmsar aukaverkanir eins og vökvæðun í brjóstholi, lungnabjúgur og vökvæðun í gollurshúsi með eða án yfirborðsbjúgs má lýsa sameiginlega sem „vökvæðun“. Í rannsókninni með sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa, eftir a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni, fólu aukaverkanir vegna vökvæðunar tengdri dasatinib í sér vökvæðun í brjóstholi (28%), yfirborðsbjúg (14%), lungnaháþrýsting (5%), allsherjar bjúg (4%) og vökvæðun í gollurshúsi (4%). Hjartabilun/skert hjartastarfsemi og lungnabjúgur sást hjá < 2% sjúklinganna.

Uppsöfnuð tíðni fyrir vökvæðun í brjóstholi (allar gráður) sem tengd var dasatinib var með tímanum 10% eftir 12 mánuði, 14% eftir 24 mánuði, 19% eftir 36 mánuði, 24% eftir 48 mánuði og 28% eftir 60 mánuði. Í heildina fengu 46 sjúklingar á meðferð með dasatinib endurtekna vökvæðun í brjóstholi. 17 sjúklingar fengu 2 aðskildar aukaverkanir, 6 sjúklingar fengu 3 aukaverkanir, 18 sjúklingar fengu 4 til 8 aukaverkanir og 5 sjúklingar fengu > 8 tilvik vökvæðunar í brjósthol.

Tími (miðgildi) þar til fyrsta 1. eða 2. gráðu vökvæðun í brjóstholi tengd dasatinib kom fram var 114 vikur (á bilinu 4 til 299 vikur). Minna en 10% sjúklinga með vökvæðun í brjóstholi var með alvarlega (3. eða 4. gráðu) vökvæðun í brjóstholi tengda dasatinib. Tími (miðgildi) þar til fyrsta tilvik dasatinib tengdrar vökvæðunar í brjóstholi af gráðu ≥ 3 var 175 vikur (á bilinu 114 til 274 vikur). Tími (miðgildi) sem vökvæðun í brjóstholi (allar gráður) tengd dasatinib varði var 283 dagar (~40 vikur).

Vökvæðun í brjóstholi var yfirleitt afturkræf og hægt að meðhöndla með því að gera hlé á SPRYCEL meðferð og gefa þvagræsilyf eða aðra viðeigandi stuðningsmeðferð (sjá kafla 4.2 og 4.4). Af þeim sjúklingum sem fengu meðferð með dasatinib og lyfjatengda vökvæðun í brjóstholi (n=73) var gert hlé á skömmtun hjá 45 (62%) og skammtar voru minnkaðir hjá 30 (41%). Því til viðbótar fengu 34 (47%) þvagræsilyf, 23 (32%) fengu barkstera og 20 (27%) fengu bæði barkstera og þvagræsilyf. Níu sjúklingar (12%) voru meðhöndlaðir með brjóstholásátungu.

Sex prósent sjúklinga í meðferð með dasatinib hættu meðferð vegna lyfjatengdrar vökvæðunar í brjóstholi.

Vökvæðun í brjóstholi skerti ekki getu sjúklinga til að bregðast við meðferð. Á meðal þeirra sjúklinga sem fengu meðferð með dasatinib og voru með vökvæðun í brjóstholi náðu 96% cCCyR, 82% náðu MMR og 50% náðu MR4.5 þrátt fyrir rof á meðferð og skammtaaðlaganir.

Sjá kafla 4.4 fyrir nánari upplýsingar um sjúklinga með CML í stöðugum fasa og langt gengið CML eða Ph+ ALL.

Greint hefur verið frá iðrakirnisbrjósti (chylothorax) hjá sjúklingum með vökvæðun í brjóstholi. Í nokkrum tilvikum gekk iðrakirnisbrjóst til baka þegar notkun dasatinibs var hætt, hlé gert á meðferð eða skammtar minnkaðir en yfirleitt var viðbótar meðferð einnig nauðsynleg.

Lungnaháþrýstingur

Greint hefur verið frá lungnaháþrýstingi (for-háraða (pre-capillary) lungnaháþrýstingi staðfestum með hægri hjartapræðingu) í tengslum við dasatinib. Í þessum tilvikum var greint frá lungnaháþrýstingi eftir að dasatinib meðferð var hafin m.a. eftir meira en árs meðferð. Sjúklingar sem fengu lungnaháþrýsting meðan á meðferð með dasatinibi stóð fengu oft önnur lyf samhliða eða voru með aðra sjúkdóma til viðbótar undirliggjandi illkynja sjúkdómi. Batamerki varðandi blóðflæði og klíniska þætti hafa sést hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting sem fengu dasatinib, eftir að meðferð með dasatinubi hafði verið hætt.

Lenging á QT bili

Í III. stigs rannsókninni á sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa var einn sjúklingur (< 1%) af þeim sem höfðu fengið SPRYCEL með QTcF > 500 msek eftir a.m.k. 12 mánaða eftirfylgni (sjá kafla 4.4). Ekki var greint frá viðbótarsjúklingum með QTcF > 500 msek, eftir a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni.

Í fimm II. stigs klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem voru ónæmir fyrir eða þöldu ekki fyrri meðferð með imatinibi voru endurtekin hjartarafrit tekin við upphaf meðferðar og meðan á meðferðinni stóð á fyrirfram ákveðnum tíma og greind hjá 865 sjúklingum sem fengu 70 mg af SPRYCEL tvisvar á dag. QT bil var leiðrétt samkvæmt hjartsláttartíðni með Fridericia aðferð. Á 8. degi var meðaltals breyting QTcF bils 4-6 msek miðað við upphafsgildi, mælt eftir lyfjatöku, efra 95% öryggisbil var < 7 msek. Af þeim 2.182 sjúklingum sem voru ónæmir fyrir eða þöldu ekki fyrri meðferð með imatinibi og fengu SPRYCEL í klínískum rannsóknum var greint frá QTc lengingu sem aukaverkun hjá 15 (1%). Hjá tuttugu og einum sjúklingi (1%) var QTcF > 500 msek (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir á hjarta

Fylgjast á náð með sjúklingum með áhættuþætti fyrir eða sögu um hjartasjúkdóm með tilliti til einkenna skertrar hjartastarfsemi, meta þá og veita viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.4).

Endurvirkjun lifrabólgu B

Í tengslum við BCR-ABL týrosínkínasahemla hefur verið greint frá endurvirkjun lifrabólgu B. Sum tilvik enduðu í bráðri lifrabilun eða svæsinni lifrabólgu sem leiddi til lifrarígræðslu eða dauða (sjá kafla 4.4).

Í skammtarannsókn (dose-optimisation study) í III. stigs rannsókn á sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem voru ónæmir fyrir eða þöldu ekki fyrri meðferð með imatinibi (meðferðarlengd (miðgildi) var 30 mánuðir) var tíðni vökvasöfnunar í brjóstholi og hjartabilunar/skertrar hjartastarfsemi minni hjá sjúklingum sem fengu 100 mg SPRYCEL einu sinn á dag miðað við hjá þeim sem fengu 70 mg SPRYCEL tvisvar á dag. Einnig var sjaldnar greint frá mergbælingu hjá hópnum sem fékk meðferð með 100 mg einu sinni á dag (sjá óeðlilegar rannsóknaniðurstöður hér fyrir neðan). Lengd meðferðar (miðgildi) hjá hópnum sem fékk 100 mg einu sinni á sólarhring var 37 mánuðir (á bilinu 1-91 mánuðir). Uppsöfnuð tíðni valdra aukaverkana sem greint var frá í hópnum sem fékk 100 mg einu sinni á sólarhring sem ráðlagðan upphafsskammt er sýnd í töflu 6a.

Tafla 6a: Valdar aukaverkanir sem greint var frá í skammtarannsókn (dose-optimisation study) í III. stigs rannsókn (CML í stöðugum fasa sem þolir ekki eða er ónæmt fyrir imatinibi)^a

	Minnst 2 ára eftirfylgni		Minnst 5 ára eftirfylgni		Minnst 7 ára eftirfylgni	
	Allar gráður	Gráða 3/4	Allar gráður	Gráða 3/4	Allar gráður	Gráða 3/4
Aukaverkanir	Hlutfall (%) sjúklinga					
Niðurgangur	27	2	28	2	28	2
Vökvasöfnun	34	4	42	6	48	7
Yfirborðsbjúgur	18	0	21	0	22	0
Vökvasöfnun í brjóstholi	18	2	24	4	28	5
Almennur bjúgur	3	0	4	0	4	0
Vökvasöfnun í gollurshúsi	2	1	2	1	3	1
Lungnaháprýstingur	0	0	0	0	2	1
Blæðingar	11	1	11	1	12	1
Blæðing frá meltingarvegi	2	1	2	1	2	1

^a Niðurstöður sem greint var frá úr skammtarannsókn í III. stigs rannsókn úr hópi sem fékk ráðlagðan upphafsskammt 100 mg einu sinni á sólarhring (n=165)

Í skammtarannsókn (dose-optimisation study) í III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með langt gengið CML og Ph+ ALL, var meðferðarlengdin (miðgildi) 14 mánuðir fyrir CML í hröðunarfasa, 3 mánuðir fyrir CML í kyrningafasa, 4 mánuðir fyrir eítílfrumufasa CML og 3 mánuðir fyrir Ph+ ALL. Valdar aukaverkanir sem greint var frá við ráðlagða upphafsskammtinn 140 mg einu sinni á sólarhring eru sýndar í töflu 6b. Skammturinn 70 mg tvisvar á sólarhring var einnig rannsakaður. Meðferð með 140 mg einu sinni á sólarhring hafði sambærilega verkun og meðferð með 70 mg tvisvar á sólarhring, en öryggi var heppilegra.

Tafla 6b: Valdar aukaverkanir sem greint var frá í skammtarannsókn (dose-optimisation study) í III. stigs rannsókn: Langt gengið CML og Ph+ ALL^a

140 mg einu sinni á dag n = 304		
	Allar gráður	Gráða 3/4
Aukaverkanir	Hlutfall (%) sjúklinga	
Niðurgangur	28	3
Vökvasöfnun	33	7
Yfirborðsbjúgur	15	< 1
Vökvasöfnun í brjóstholi	20	6
Almennur bjúgur	2	0
Hjartabilun/skert	1	0
hjartastarfsemi ^b		
Vökvasöfnun í gollurshúsi	2	1
Lungnabjúgur	1	1
Blæðingar	23	8
Blæðing frá meltingarvegi	8	6

^a Niðurstöður sem greint var frá úr skammtarannsókn í III. stigs rannsókn eftir 2 ára eftirfylgni úr hópi sem fékk ráðlagðan upphafsskammt 140 mg einu sinni á sólarhring (n=304).

^b M.a. skert starfsemi slegla, hjartabilun, blóðríkishjartabilun (cardiac failure congestive), hjartavöðvakvilli, blóðríkishjartavöðvakvilli, (congestive cardiomyopathy), þanbilstruflanir, minnkað útfall frá sleglum og sleglabilun.

Að auki voru tvær rannsóknir með samtals 161 barni með Ph+ ALL þar sem SPRYCEL var gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð. Í lykilrannsókninni fengu 106 sjúklingar á barnsaldri SPRYCEL ásamt samfelldri krabbameinslyfjameðferð. Í stuðningsrannsókn með 55 sjúklingum á barnsaldri fengu 35 SPRYCEL ásamt ósamfelldri krabbameinslyfjameðferð (meðferð í tvær vikur síðan hlé í eina til tvær vikur) og 20 fengu SPRYCEL ásamt samfelldri krabbameinslyfjameðferð. Hjá 126 börnum með Ph+ ALL sem fengu samfellda meðferð með SPRYCEL var miðgildi meðferðarlengdar 23,6 mánuðir (á bilinu 1,4 til 33 mánuðir).

Af þeim 126 börnum með Ph+ ALL sem fengu samfellda meðferð komu aukaverkanir fram hjá 2 (1,6%) sem varð til þess að meðferð var hætt. Aukaverkanir sem komu fram í þessum tveimur rannsóknum með börnum með tíðninni $\geq 10\%$ hjá sjúklingum sem fengu samfellda meðferð eru sýndar í töflu 7. Athygli er vakin á því að greint var frá fleiðruvökva hjá 7 (5,6%) sjúklingum í þessum hópi og þess vegna nær taflan ekki yfir þá.

Tafla 7: Aukaverkanir sem greint var frá hjá $\geq 10\%$ barna með Ph+ ALL sem fengu samfellda meðferð með SPRYCEL ásamt krabbameinslyfjameðferð (N=126)^a

Aukaverkun	Hlutfall (%) sjúklinga	
	Allar gráður	Gráða 3/4
Daufkynningafæð með hita	27,0	26,2
Ógleði	20,6	5,6
Uppköst	20,6	4,8
Kviðverkur	14,3	3,2
Niðurgangur	12,7	4,8
Hiti	12,7	5,6
Höfuðverkur	11,1	4,8
Minnkuð matarlyst	10,3	4,8
Þreyta	10,3	0

^a Í lykilrannsókninni fengu 24 af 106 sjúklingum mixtúru a.m.k. einu sinni, þar af fengu 8 eingöngu mixtúru.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Blóðmynd

Í III. stigs rannsókn á sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa sem fengu SPRYCEL var greint frá eftirfarandi óeðlilegum blóðgildum af 3. eða 4. gráðu: daufkynningafæð (21%), blóðflagnafæð (19%) og blóðleysi (10%) eftir a.m.k. 12 mánaða eftirfylgni. Eftir a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni var uppsöfnuð tíðni daufkynningafæðar 29%, blóðflagnafæðar 22% og blóðleysis 13%.

Sjúklingar með nýlega greint CML í stöðugum fasa sem fengu SPRYCEL og mergbælingu af 3. eða 4. gráðu, náðu sér yfirleitt eftir stutt skammtahlé og/eða skammtalækkun. Meðferð var alfarið hætt hjá 1,6% sjúklinga eftir a.m.k. 12 mánaða eftirfylgni. Eftir a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni var uppsöfnuð tíðni meðferðarrofs vegna 3. eða 4. gráðu mergbælingar 2,3%.

Hjá sjúklingum með CML sem voru ónæmir fyrir eða þöldu ekki fyrri meðferð með imatinibi, var undantekningarlaust greint frá frumufæð (blóðflagnafæð, daufkynningafæð og blóðleysi). Hins vegar var einnig greinilegt að tilvik frumufæðar fóru eftir því hve langt sjúkdómurinn var genginn. Tíðni óeðlilegra blóðgilda af 3. og 4. gráðu er sýnd í töflu 8.

Tafla 8: Óeðlileg blóðgildi af 3. eða 4. gráðu hjá sjúklingum sem eru ónæmir fyrir eða þola ekki fyrri meðferð með imatinibi samkvæmt CTC í klínískum rannsóknum^a

	Stöðugur fasi (n= 165) ^b	Hröðunarfasi (n= 157) ^c	Kyrningarfasi (n= 74) ^c	Eitilfrumufasi og Ph+ ALL (n= 168) ^c
Hlutfall (%) sjúklinga				
Blóðgildi				
Daufkynningafæð	36	58	77	76
Blóðflagnafæð	23	63	78	74
Blóðleysi	13	47	74	44

^a Niðurstöður sem greint var frá úr skammtarannsókn í III. stigs rannsókn eftir 2 ára eftirfylgni.

^b Niðurstöður úr rannsókn CA180-034 við ráðlagðan upphafsskammt 100 mg einu sinni á sólarhring.

^c Niðurstöður úr rannsókn CA180-035 við ráðlagðan upphafsskammt 140 mg einu sinni á sólarhring.

CTC gráður: daufkynningafæð (gráða 3 $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$, gráða 4 $< 0,5 \times 10^9/l$); blóðflagnafæð (gráða 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, gráða 4 $< 25 \times 10^9/l$); blóðleysi (blóðrauði gráða 3 $\geq 65 - < 80$ g/l, gráða 4 < 65 g/l).

Frumufæð af 3. eða 4. gráðu hjá sjúklingum sem fengu 100 mg einu sinni á dag var svipuð eftir 2 ár og 5 ár m.a. daufkynningafæð (35% á móti 36%), blóðflagnafæð (23% á móti 24%) og blóðleysi (13% á móti 13%).

Sjúklingar sem fengu 3. eða 4. gráðu mergbælingu náðu sér yfirleitt eftir stutt skammtahlé og/eða skammtalækkun og meðferð var alfarið hætt hjá 5% sjúklinga. Flestir sjúklinganna héldu meðferðinni áfram án frekari mergbælingar.

Lífefnafræði

Í rannsókn á sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa var greint frá fosfatskortum í blóði hjá 4% sjúklinga sem fengu SPRYCEL og hækkun af gráðu 3 eða 4 á transamínasa, kreatíníni og bilirubíni hjá $\leq 1\%$ sjúklinga eftir a.m.k. 12 mánaða eftirfylgni. Eftir a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni var uppsöfnuð tíðni 3. eða 4. gráðu fosfatskorts í blóði 7%, 3. eða 4. gráðu hækkun kreatíníns og bilirubíns var 1% og 3. eða 4. gráðu hækkun transamínasa hélst 1%. Í engu tilviki var meðferð með SPRYCEL hætt vegna þessara lífefnagilda.

Eftirfylgni í 2 ár

Greint var frá 3 eða 4 gráðu hækkun á transamínasa eða bilirubíni hjá 1% sjúklinga með CML í stöðugum fasa (ónæmir eða þola ekki imatinib), en greint var frá aukinni tíðni hækkunar úr 1 í 7% hjá sjúklingum með langt gengið CML og Ph+ ALL. Yfirleitt tókst að bregðast við henni með því að minnka skammt eða rjúfa meðferð. Í skammtarannsókn (dose-optimisation study) í III. stigs rannsókn á CML í stöðugum fasa var greint frá hækkun transamínasa eða bilirubíns af gráðu 3 eða 4 hjá $\leq 1\%$ sjúklinga með sambærilega lágrí tíðni hjá þessum fjórum meðferðarhópum. Í III stigs skammtarannsókn (dose-optimisation study) hjá sjúklingum með langt gengið CML og Ph+ ALL var greint frá hækkun transamínasa eða bilirubíns af gráðu 3 eða 4 hjá 1% til 5% sjúklinga í öllum meðferðarhópum.

Tímabundið lágt kalsíumgildi af 3. eða 4. gráðu kom fram á einhverjum tímamarki meðferðarinnar hjá u.þ.b. 5% sjúklinga sem fengu SPRYCEL- og voru með eðlilegt kalsíumgildi í upphafi meðferðar. Engin tengsl voru á milli minnkaðs kalsíum og klínískra einkenna. Sjúklingar sem fengu kalsíumlækkun af 3. eða 4. gráðu náðu sér oftast eftir uppótarmeðferð með kalsíum til inntöku. Greint var frá kalsíum-, kalíum- og fosfatlækkun í blóði af gráðu 3 eða 4 hjá sjúklingum með CML (allir fasar) en með aukinni tíðni hjá sjúklingum með CML eða Ph+ ALL í eitilfrumufasa eða kynningafasa. Greint var frá 3 eða 4. gráðu hækkun á kreatíníni hjá $< 1\%$ sjúklinga með CML í stöðugum fasa og í aukinni tíðni frá 1 til 4% hjá sjúklingum með langt gengið CML.

Börn

Öryggi SRYCEL við einlyfjameðferð hjá börnum með Ph+ CML-CP var sambærilegt öryggi hjá fullorðnum.

Öryggi SPRYCEL þegar það er gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð börnum með Ph+ ALL var í samræmi við þekkt öryggi SPRYCEL hjá fullorðnum og áætluð áhrif krabbameinslyfjameðferðar fyrir utan minni tíðni fleiðruvökva hjá börnum miðað við hjá fullorðnum.

Í rannsóknum hjá börnum með CML er tíðni frávika í rannsóknaniðurstöðum í samræmi við þekkt gildi hjá fullorðnum.

Í rannsóknum á ALL hjá börnum var tíðni óeðlilegra rannsóknaniðurstaðna í samræmi við þekkt rannsóknagildi hjá fullorðnum í tengslum við brátt hvítblæði hjá sjúklingum sem fengu grunnkrabbameinslyfjameðferð.

Sérstakir hópar

Þótt öryggi SPRYCEL hjá öldruðum sé svipað og hjá þeim sem yngri eru, eru meiri líkur á að sjúklingar sem eru 65 ára og eldri fái algengar aukaverkanir eins og þreytu, vökvasöfnun í brjóstholi, mæði, hósta, blæðingar í neðri hluta meltingarvegar, truflun á matarlyst og séu líklegri til að fá sjaldgæfari aukaverkanir eins og þaninn kvið, sundl, vökvasöfnun í gollurshúsi, hjartabilun og þyngdartap og því skal fylgjast náið með þeim (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Reynsla af ofskömmtun SPRYCEL í klínískum rannsóknum takmarkast við örfá tilvik. Greint var frá mestu ofskömmtun, sem var 280 mg á dag í eina viku, hjá tveimur sjúklingum og hjá báðum varð marktæk fækkun blóðflagna. Þar sem dasatinib tengist 3. eða 4. gráðu mergbælingu (sjá kafla 4.4) skal fylgjast náið með sjúklingum sem taka inn meira en ráðlagðan skammt með tilliti til mergbælingar og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf, prótein kínasa hemill ATC-flokkur: L01EA02

Lyfhrif

Dasatinib hamlar virki BCR-ABL kínasa og kínasa í SRC fjölskyldunni ásamt fjölda annarra sérhæfðra æxlis tengdra/valdandi kínasa þar með talin c-KIT, ephrín (EPH) kínasa viðtaka og PDGFR viðtaka. Dasatinib er öflugur, undir nanomólarskala hemill á BCR-ABL kínasa með virkni við styrkleikann 0,6-0,8 nM. Það binst bæði óvirkum og virkum byggingarformum BCR-ABL ensímsins.

Verkunarháttur

In vitro er dasatinib virkt á hvítblæðis-frumúlínur sem sýna breytilega imatinib næma og ónæma sjúkdómsmynd. Þessar rannsóknir sem ekki eru klínískar (nonclinical) sýna að dasatinib getur yfirunnið imatinib þol af völdum BCR-ABL yfirtjáningar, stökkbreytingar í kinasahneppi BCR-ABL, virkjun á sambærilegum merkjaferlum (alternate signaling pathways) með þátttöku SRC kínasa fjölskyldunnar (LYN, HCK) og yfirtjáningu fjöllyfjaónæmisgens. Auk þess hindrar dasatinib SRC kínasa fjölskylduna við þéttni sem er undir nanomólarskala.

Í aðskildum *in vivo* rannsóknum, þar sem notuð voru CML músalíkan, hindraði dasatinib framgang CML yfir í blasta fasa og lengdi líf músa sem í hafði verið sáð CML frumúlínur úr sjúklingum og látnar vaxa á mismunandi stöðum, m.a í miðtaugakerfi.

Klínísk verkun og öryggi

Í I. stigs rannsóknum kom blóðgildasvörun (hematological response) og litningasvörun (cytogenetic response) fram í öllum fösum CML og í Ph+ ALL hjá fyrstu 84 sjúklingunum sem fengu meðferð og var fylgt eftir í 27 mánuði. Svörunin entist vel í öllum fösum CML og Ph+ ALL.

Fjórar, einarma, opnar II. stigs rannsóknir voru framkvæmdar til að meta öryggi og verkun dasatinibs hjá sjúklingum með CML í stöðugum, hröðuðum eða kyrningafasa (myeloid blast phase), sem voru annaðhvort ónæmir fyrir eða þöldu ekki imatinib. Ein slembivals rannsókn án samanburðar var gerð hjá sjúklingum í stöðugum fasa, þar sem fyrsta meðferð með 400 eða 600 mg af imatinib skilaði ekki árangri. Upphafsskammtur dasatinibs var 70 mg tvisvar á dag. Skammtabreytingar voru leyfðar til að auka virkni og hafa stjórn á eiturvekunum (sjá kafla 4.2).

Í tveimur slembivals, opnum III. stigs rannsóknum á virkni dasatinibs var samanburður gerður á gjöf dasatinibs þegar það er gefið einu sinni á dag og tvisvar á dag. Einnig var ein opin, slembivals, III. stigs samanburðarrannsókn með dasatinibi gerð á fullorðnum sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa.

Virkni dasatinibs er byggð á blóðgildasvörun (hematological response) og litningasvörun (cytogenetic response).

Varanleiki svörunar og mat á tíðni lifunar veita viðbótar vísbendingar um klínískan ávinning dasatinibs.

Alls voru 2.712 sjúklingar metnir í klínískum rannsóknum, af þeim voru 23% ≥ 65 ára og 5% ≥ 75 ára.

CML í stöðugum fasa - nýlega greint

Opin, alþjóðleg, fjölsetra, slembivals, III. stigs samanburðarrannsókn var gerð á fullorðnum sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa. Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort SPRYCEL 100 mg einu sinni á dag eða imatinib 400 mg einu sinni á dag. Aðalendapunktur var tíðni staðfestrar fullkominnar litningasvörunar (cCCyR) innan 12 mánaða. Aukaviðmið voru m.a. lengd staðfestrar fullkominnar litningasvörunar (varanleiki svörunar), tími að staðfestri fullkominni litningasvörun, tíðni meiriháttar sameindasvörunar (MMR), tími að meiriháttar sameindasvörun, lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) og heildarlifun (OS). Aðrar niðurstöður varðandi virkni voru m.a. tíðni fullkominnar litningasvörunar (CCyR) og fullkominnar sameindasvörunar (CMR). Rannsóknin er yfirstandandi.

Alls var 519 sjúklingum slembiraðað í meðferðarhópa: 259 í SPRYCEL hóp og 260 í imatinib hóp. Við upphaf meðferðar var gott jafnvægi hjá hópunum varðandi eiginleika, með tilliti til aldurs (aldur (miðgildi) var 46 ár hjá SPRYCEL hópnum þar sem 10% sjúklinga var 65 ára eða eldri og 49 ára hjá imatinib hópnum þar sem 11% sjúklinga var 65 ára eða eldri), kyns (44% konur hjá SPRYCEL hópnum og 37% hjá imatinib hópnum) og kynstofni (51% af hvítum kynstofni og 42% af asískum kynstofni hjá SPRYCEL hópnum og 55% af hvítum kynstofni og 37% af asískum kynstofni hjá imatinib hópnum). Við upphaf meðferðar var dreifing Hasfordstiga svipuð hjá hópnum sem fékk SPRYCEL (lítil áhætta: 33%, meðal áhætta 48%, mikil áhætta: 19%) og hópnum sem fékk imatinib (lítil áhætta: 34%, meðal áhætta 47%, mikil áhætta: 19%).

Við eftirfylgni sem var a.m.k. 12 mánuðir voru 85% sjúklinga sem var slembiraðað í SPRYCEL hóp og 81% sjúklinga sem var slembiraðað í imatinib hóp enn meðhöndlaðir samkvæmt fyrsta meðferðarvalkosti. Meðferðarrof innan 12 mánaða vegna versnunar sjúkdóms var hjá 3% sjúklinga sem fengu SPRYCEL og 5 sjúklinga sem fengu imatinib.

Við eftirfylgni sem var a.m.k. 60 mánuðir voru 60% sjúklinga sem var slembiraðað í SPRYCEL hóp og 63% sjúklinga sem var slembiraðað í imatinib hóp enn meðhöndlaðir samkvæmt fyrsta meðferðarvalkosti. Meðferðarrof innan 60 mánaða vegna versnunar sjúkdóms var hjá 11% sjúklinga sem fengu SPRYCEL og 14% sjúklinga sem fengu imatinib.

Niðurstöður virkni eru sýndar í töflu 9. Tölfræðilega marktækt stærri hluti sjúklinga í SPRYCEL hópnum náðu staðfestri fullkominni litningasvörun samanborið við sjúklinga í imatinib hópnum, fyrstu 12 mánuði meðferðar. Virkni SPRYCEL sást alltaf hjá mismunandi undirflokkum, þ.m.t. aldur, kyn og Hasfordstig við upphaf meðferðar.

Tafla 9: Niðurstöður virkni úr III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa

	SPRYCEL n= 259	imatinib n= 260	p-gildi
Svörunartíðni (95% CI)			
Litningasvörun			
innan 12 mánaða			
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)	—
innan 24 mánaða			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	—
CCyR ^b	87,3%	82,3%	—
innan 36 mánaða			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	—
CCyR ^b	88,0%	83,5%	—
innan 48 mánaða			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	—
CCyR ^b	87,6%	83,8%	—
innan 60 mánaða			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	—
CCyR ^b	88,0%	83,8%	—
Meiriháttar sameindasvörun^c			
12 mánuðir	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p< 0,00003*
24 mánuðir	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	—
36 mánuðir	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	—
48 mánuðir	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	—
60 mánuðir	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0,0021
Áhættuhlutfall (HR)			
innan 12 mánaða (99,99% CI)			
Tími að cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Tími að MMR	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
Varanleiki svörunar cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
innan 24 mánaða (95% CI)			
Tími að cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		—
Tími að MMR	1,69 (1,34-2,12)		—
Varanleiki svörunar cCCyR	0,77 (0,55-1,10)		—
innan 36 mánaða (95% CI)			
Tími að cCCyR	1,48 (1,22-1,80)		—
Tími að MMR	1,59 (1,28-1,99)		—
Varanleiki svörunar cCCyR	0,77 (0,53-1,11)		—
innan 48 mánaða (95% CI)			
Tími að cCCyR	1,45 (1,20-1,77)		—
Tími að MMR	1,55 (1,26-1,91)		—
Varanleiki svörunar cCCyR	0,81 (0,56-1,17)		—
innan 60 mánaða (95% CI)			
Tími að cCCyR	1,46 (1,20-1,77)		p=0,0001
Tími að MMR	1,54 (1,25-1,89)		p<0,0001
Varanleiki svörunar cCCyR	0,79 (0,55-1,13)		p=0,1983

^a Staðfest fullkomin litningasvörun (cCCyR) er skilgreind sem svörun sem kemur fram í tvö skipti í röð (með a.m.k. 28 dagar millibili).

^b Fullkomin litningasvörun (CCyR) er byggð á einu mati á litningasvörun í beinmerg.

^c Meiriháttar sameindasvörun (á hvaða tímapunkti sem er) var skilgreint sem hlutfall BCR-ABL af RQ-PCR ≤ 0,1% í útæðablóðsýnum staðlað samkvæmt alþjóðlegum mælikvarða. Þetta er stighækkandi tíðni sem sýnir lágmarks eftirfylgni innan skilgreindra tímamarka.

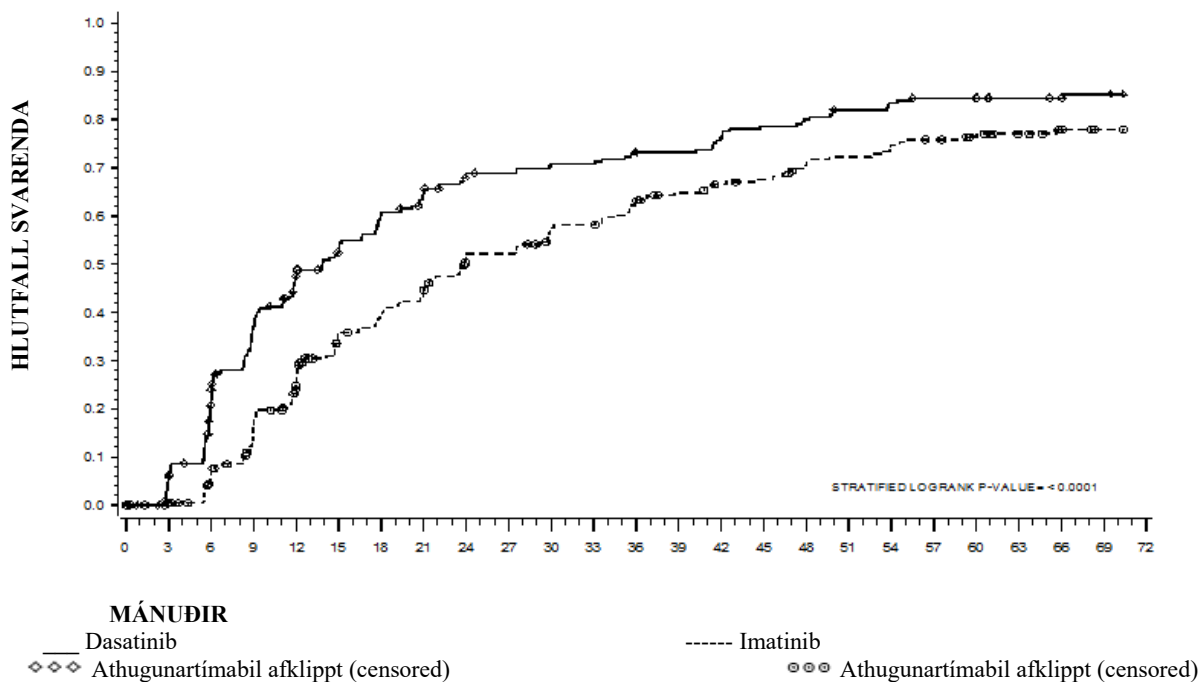
*Aðlagð Hasford stigakerfi og tölfræðilegu marktæki við fyrirfram skilgreint nafngildi við marktökustig.

CI = öryggisbil

Eftir 60 mánaða eftirfylgni var tími (miðgildi) að staðfestri fullkominni litningasvörun (cCCyR) hjá sjúklingum sem höfðu fengið staðfesta fullkomna litningasvörun 3,1 mánuður hjá SPRYCEL hópnum og 5,8 mánuðir hjá imatinib hópnum. Tími (miðgildi) að meiriháttar sameindasvörun (MMR) eftir 60 mánaða eftirfylgni hjá sjúklingum sem fengu meiriháttar sameindasvörun var 9,3 mánuðir hjá SPRYCEL hópnum og 15,0 mánuðir hjá imatinib hópnum. Þetta var í samræmi við niðurstöður eftir 12, 24 og 36 mánuði.

Tími að meiriháttar sameindasvörun (MMR) er sýndur myndrænt á mynd 1. Tími að meiriháttar sameindasvörun (MMR) var markvisst styttri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dasatinib samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með imatinib.

Mynd 1: Kaplan-Meier mat á tíma að meiriháttar sameindasvörun (MMR)

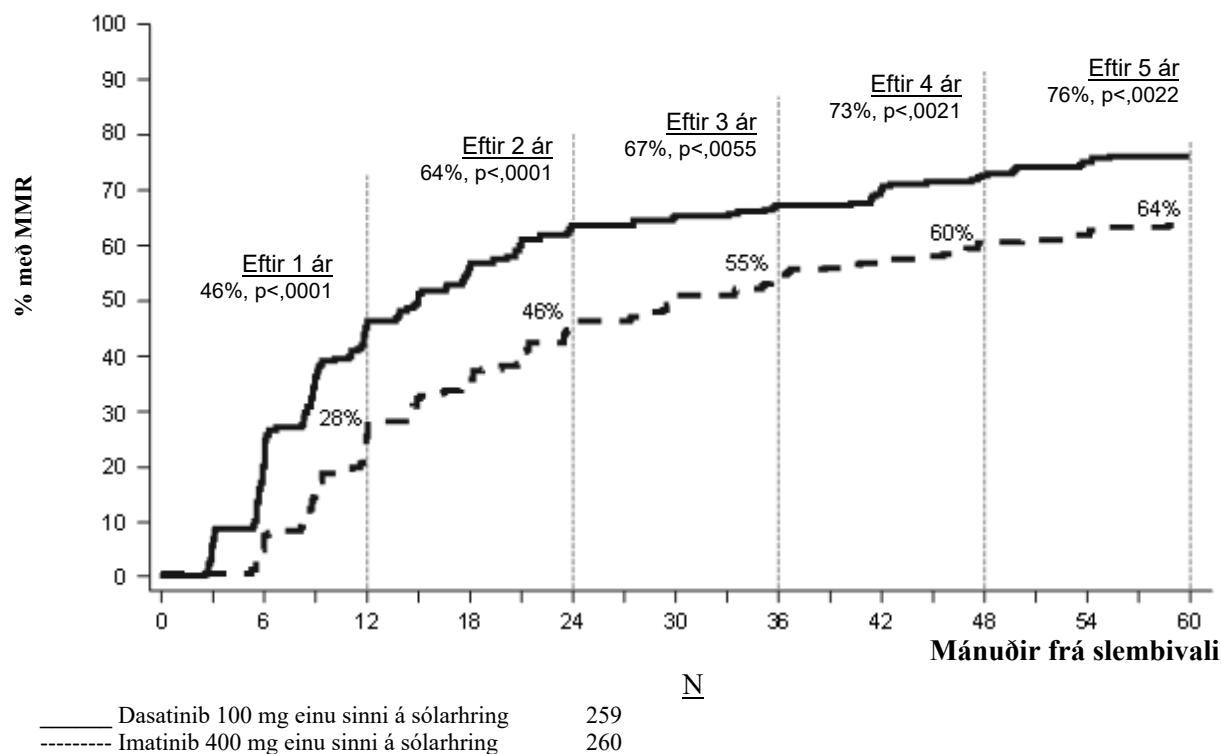


HÓPUR	# SVARENDUR / # SLEMBIVAL	ÁHÆTTUHLUTFALL(95% CI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib fremra imatinibi		1,54 (1,25 – 1,89)

Tíðni staðfestrar fullkominnar litningasvörunar (cCCyR) hjá SPRYCEL hópnum innan 3 mánaða (54%), 6 mánaða (70%), 9 mánaða (75%), 24 mánaða (80%), 36 mánaða (83%), 48 mánaða (83%) og 60 mánaða (83%) og imatinib hópnum innan 3 mánaða (30%), 6 mánaða (56%), 9 mánaða (63%), 24 mánaða (74%), 36 mánaða (77%), 48 mánaða (79%) og 60 mánaða (79%) var í samræmi við aðalendapunkt. Tíðni meiriháttar sameindasvörunar (MMR) hjá SPRYCEL hópnum innan 3 mánaða (8%), 6 mánaða (27%), 9 mánaða (39%), 12 mánaða (46%), 24 mánaða (64%), 36 mánaða (67%), 48 mánaða (73%) og 60 mánaða (76%) og imatinib hópnum innan 3 mánaða (0,4%), 6 mánaða (8%) og 9 mánaða (18%), 12 mánaða (28%), 24 mánaða (46%), 36 mánaða (55%), 48 mánaða (60%) og 60 mánaða (64%) var einnig í samræmi við aðalendapunkt.

Tíðni meiriháttar sameindasvörunar (MMR) við ákveðna tímapunkta er sýnd myndrænt á mynd 2. Tíðni meiriháttar sameindasvörunar (MMR) var markvisst hærri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dasatinib samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með imatinibi.

Mynd 2: MMR tíðni eftir tíma - Allir slembivaldir sjúklingar í III. stigs rannsókn á sjúklingum sem voru nýgreindir með CML í stöðugum fasa

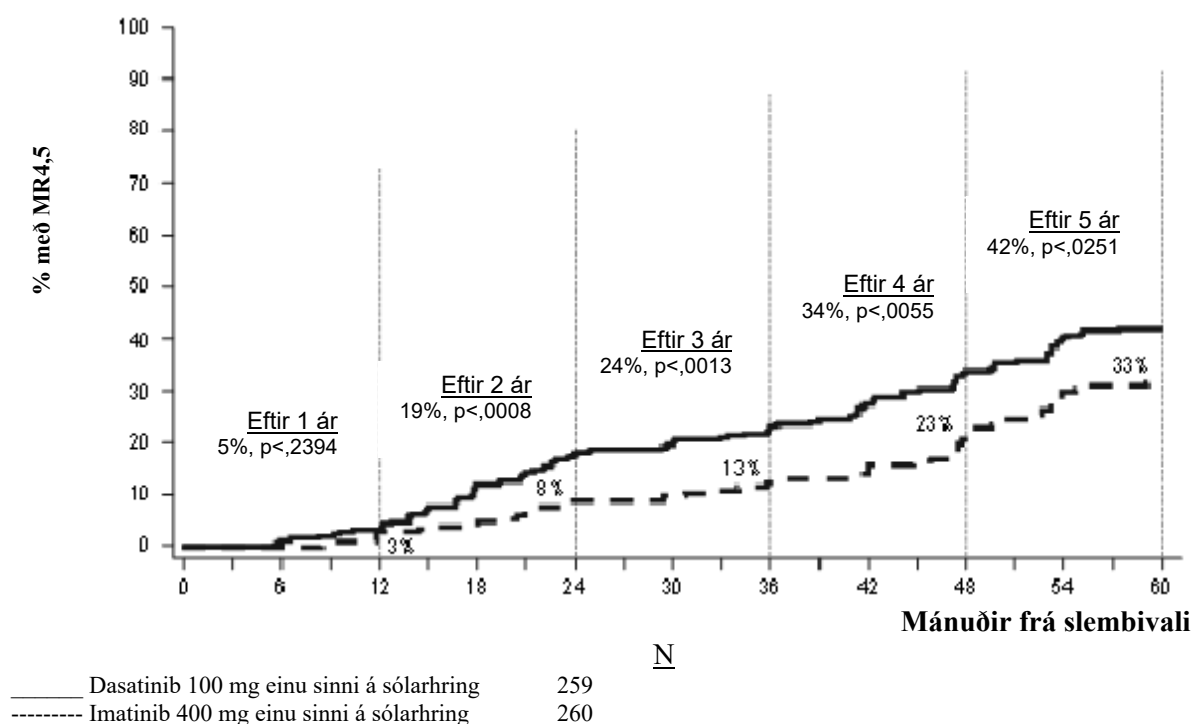


Hlutfall sjúklinga sem voru með hlutfall BCR-ABL $\leq 0,01\%$ (4 log minnkun) á hvaða tíma sem er, var hærra hjá sjúklingum í SPRYCEL hópnum samanborið við imatinib hópinn (54,1% á móti 45%).

Hlutfall sjúklinga sem voru með hlutfall BCR-ABL $\leq 0,0032\%$ (4,5 log minnkun) á hvaða tíma sem er, var hærra hjá sjúklingum í SPRYCEL hópnum samanborið við imatinib hópinn (44% á móti 34%).

Tíðni MR4,5 eftir tíma er sýnd myndrænt á mynd 3. Tíðni MR4,5 var markviss hærrí hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dasatinibi samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með imatinibi.

Mynd 3: MR4,5 tíðni eftir tíma - Allir slembivaldir sjúklingar í III. stigs rannsókn á sjúklingum sem voru nýgreindir með CML í stöðugum fasa



Tíðni meiriháttar sameindasvörunar á hvaða tíma sem er, í hvorum áhættuhóp, ákvarðað samkvæmt Hasford stigakerfi var meiri í SPRYCEL hópnum samanborið við imatinib hópinn (lítill áhætta: 90% og 69%; miðlungsáhætta: 71% og 65%; mikil áhætta: 67% og 54%, hjá hvorum hóp).

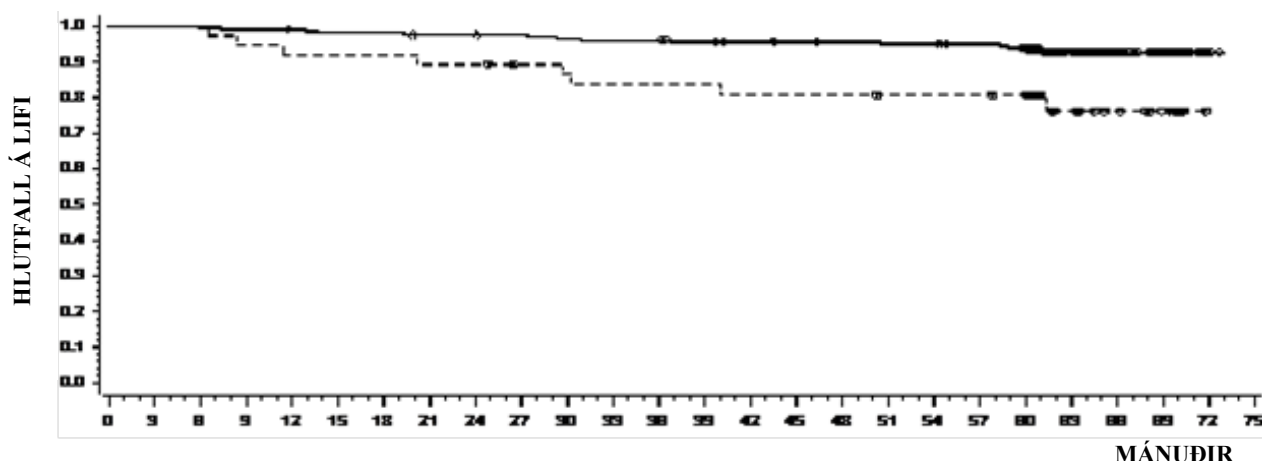
Samkvæmt viðbótargreiningu náðu fleiri sjúklingar sem fengu meðferð með dasatinibi (84%) skjótri sameindasvörun (skilgreint sem magn BCR-ABL $\leq 10\%$ á 3 mánuðum) samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með imatinibi (64%). Hjá sjúklingum sem náðu skjótri sameindasvörun var minni hættu á umbreytingu, hærra hlutfall lifunar án versunar sjúkdóms (PFS) og hærra hlutfall heildarlifunar (OS), eins og sýnt er í töflu 10.

Tafla 10: Dasatinib sjúklingar með BCR-ABL $\leq 10\%$ og $> 10\%$ á 3 mánuðum

	Sjúklingar með BCR-ABL $\leq 10\%$ á 3 mánuðum	Sjúklingar með BCR-ABL $> 10\%$ á 3 mánuðum
Dasatinib N = 235		
Fjöldi sjúklinga (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Umbreyting á 60 mánuðum, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Hlutfall PFS á 60 mánuðum (95% CI)	92,0% (89,6, 95,2)	73,8% (52,0, 86,8)
Hlutfall OS á 60 mánuðum (95% CI)	93,8% (89,3, 96,4)	80,6% (63,5, 90,2)

Hlutfall heildarlifunar við ákveðna tímamark er sýnt myndrænt á mynd 4. Tíðni heildarlifunar var markvisst hærri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dasatinibi og náðu BCR-ABL gildi $\leq 10\%$ eftir 3 mánuði heldur en hjá sjúklingum sem náðu því ekki.

Mynd 4: Graf (landmark plot) sem sýnir heildarlifun fyrir dasatinib eftir BCR-ABL gildum ($\leq 10\%$ eða $> 10\%$) eftir 3 mánuði í III. stigs rannsókn á sjúklingum sem eru nýgreindir með CML í stöðugum fasa



Sjúklingar í hættu

$\leq 10\%$	198	198	197	196	195	193	193	191	191	190	188	187	187	184	182	181	180	179	179	177	171	96	54	29	3	0
$> 10\%$	37	37	37	35	34	34	34	33	33	31	30	29	29	29	28	28	28	27	27	27	26	15	10	6	0	0

$\leq 10\%$

◆◆◆ Athugunartímabil afklippið (censored)

----- $> 10\%$

●●● Athugunartímabil afklippið (censored)

HÓPUR # DAUÐSFÖLL / # Sjúkl. (Land Patient)

MIÐGILDI (95% CI)

ÁHÆTTUHLUTFALL (95% CI)

$\leq 10\%$ 14/198

(. - .)

$> 10\%$ 8/37

(. - .)

0,29

(0,12 – 0,69)

Framvinda sjúkdómsins var skilgreind sem aukning á hvítum blóðkornum þrátt fyrir viðeigandi meðferðarstjórnun, skortur á fullkominni blóðsvörun (CHR), ekki fullkominni litningasvörun (CyR) eða fullkominni litningasvörun (CCyR), versnun í hröðunarfasa eða bráðafasa eða dauðsfall. Áætluð tíðni 60 mánaða lifunar án versnunar var 88,9% (CI: 84% - 92,4%) hjá bæði dasatinib hópnum og hjá imatinib hópnum. Eftir 60 mánuði varð umbreyting í hröðunarfasa eða í bráðafasa hjá færri sjúklingum sem fengu dasatinib ($n=8$, 3%) miðað við imatinib hópinn ($n=15$; 5,8%). Hjá sjúklingum sem fengu dasatinib var áætluð tíðni 60 mánaða lifunar 90,9% (CI: 86,6% - 93,8%) og 89,6% (CI: 85,2% - 92,8%) hjá sjúklingum sem fengu imatinib. Enginn munur var á heildarlifun (HR 1,01, 95% CI: 0,58-1,73, $p=0,9800$) og lifun án versnunar (HR 1,00, 95% CI: 0,58-1,72, $p=0,9998$) á milli dasatinibs og imatinibs.

Hjá þeim sjúklingum þar sem greint var frá versnun sjúkdóms eða að hætta þyrfti meðferð með dasatinibi eða imatinibi var gerð BCR-ABL raðgreining á blóðsýni sjúklinga, þegar þau voru fyrir hendi. Tíðni stökkbreytinga var svipuð hjá báðum meðferðarhópnum. Stökkbreytingarnar hjá dasatinib hópnum voru T315I, F317I/L og V299L. Annað stökkbreytniróf kom fram hjá imatinib hópnum. Dasatinib virðist ekki vera virkt gegn T315I stökkbreytingu, byggt á *in vitro* niðurstöðum.

Stöðugur fasi (chronic phase) CML - ónæmi eða óþol eftir fyrri meðferð með imatinibi

Tvær klínískar rannsóknir voru gerðar á sjúklingum sem voru ónæmir fyrir eða þöldu ekki imatinibi; aðalendapunktur virkni (primary efficacy endpoint) þessara rannsókna var meiriháttar litningasvörun (Major Cytogenic Response (MCyR)).

Rannsókn 1

Opin, slembivals, fjölsetra rannsókn, án samanburðar, var gerð á sjúklingum sem höfðu upphaflega fengið meðferð með 400 eða 600 mg af imatinibi, sem ekki hafði borið árangur. Þeim var slembiraðað (2:1) annaðhvort í meðferð með dasatinibi (70 mg tvisvar á dag) eða imatinibi (400 mg tvisvar á dag). Gefinn var kostur á skipta yfir í hinn meðferðararminn ef fram komu vísbendingar um versnun sjúkdóms eða óþol sem ekki var hægt að ráða við með skammtabreytingum. Fyrsti endapunktur var meiriháttar litningasvörun eftir 12 vikur. Fyrirliggjandi eru niðurstöður frá 150 sjúklingum: 101 hafði

verið slembiraðað í dasatinib hópinn og 49 í imatinib hópinn (enginn þeirra svaraði imatinibi). Tími (miðgildi) frá sjúkdómsgreiningu að slembiröðun var 64 mánuðir hjá dasatinib hópnum og 52 mánuðir hjá imatinib hópnum. Allir sjúklingarnir fengu viðamikla meðferð fyrir (formeðhöndlaðir). Fyrir náðist fullkomin blóðsvörun (CHR) hjá 93% af heildarfjölda sjúklinganna. Fyrir náðist meiriháttar litningasvörun (MCyR) við imatinibi hjá 28% sjúklinganna sem voru í dasatinib hópnum og 29% þeirra sem voru í imatinib hópnum.

Meðferðarlengd (miðgildi) var 23 mánuðir hjá þeim sem voru á dasatinibi (44% sjúklinganna voru meðhöndlaðir í > 24 mánuði) og 3 mánuðir hjá þeim sem voru á imatinibi (10% sjúklinganna voru meðhöndlaðir í > en 24 mánuði). Níutíu og þrjú % sjúklinga í dasatinib hópnum og 82% sjúklinga í imatinib hópnum náðu fullkominni blóðsvörun áður en skipt var um meðferð (cross-over).

Eftir 3 mánuði varð meiriháttar litningasvörun tíðari hjá dasatinib hópnum (36%) en í imatinib hópnum (29%). Athygli vakti að hjá 22% sjúklinganna í dasatinib hópnum var fullkomin litningasvörun (CCyR) en aðeins 8% náðu fullkominni litningasvörun í imatinib hópnum. Við lengri meðferð og eftirfylgni (miðgildi 24 mánuðir) náðist meiriháttar litningasvörun hjá 53% þeirra sem fengu dasatinib (fullkomin litningasvörun hjá 44%) og 33% þeirra sem fengu imatinib (fullkomin litningasvörun hjá 18%) fyrir víxlun. Hjá þeim sjúklingum sem höfðu fengið imatinib 400 mg áður en þeir tóku þátt í rannsókninni náðist meiriháttar litningasvörun hjá 61% sjúklinga í dasatinib hópnum og hjá 50% í imatinib hópnum.

Byggt á Kaplan-Meier mati var hlutfall sjúklinga sem viðhélt meiriháttar litningasvörun í eitt ár, 92% (95% CI: [85%-100%]) fyrir dasatinib (fullkomin litningasvörun 97%, 95% CI: [92%-100%]) og 74% (95% CI: [49%-100%]) fyrir imatinib (fullkomin litningasvörun 100%). Hlutfall sjúklinga sem viðhélt meiriháttar litningasvörun í 18 mánuði var 90% (95% CI: [82%-98%]) fyrir dasatinib (fullkomin litningasvörun 94%, 95% CI: [87%-100%]) og 74% (95% CI: [49%-100%]) fyrir imatinib (fullkomin litningasvörun 100%).

Byggt á Kaplan-Meier mati var hlutfall sjúklinga með lifun án versnunar í eitt ár 91% (95% CI: [85%-97%]) fyrir dasatinib og 73% (95% CI: [54%-91%]) fyrir imatinib. Hlutfall sjúklinga með lifun án versnunar í 2 ár var 86% (95% CI: [78%-93%]) fyrir dasatinib og 65% (95% CI: [43%-87%]) fyrir imatinib.

Í heild brást meðferð hjá 43% sjúklinga í dasatinib hópnum og hjá 82% sjúklinga í imatinib hópnum, meðferðarrestur er skilgreindur sem versnun sjúkdóms eða skipt yfir í hinn meðferðarhópinn (engin svörun, óþol fyrir rannsóknarlyfinu o.s. frv.).

Tíðni meiriháttar sameindasvörunar (skilgreint sem BCR-ABL/viðmið umritana (control transcripts) ≤ 0,1% af RQ-PCR í útæðablóðsýnum) áður en meðferð var víxlað var 29% fyrir dasatinib og 12% fyrir imatinib.

Rannsókn 2

Opin, einarma, fjölsetra rannsókn var gerð á sjúklingum sem svöruðu ekki eða voru með óþol fyrir imatinibi (þ.e. sjúklingar sem fengu verulegar eiturvekanir meðan á meðferð með imatinibi stóð, sem útilokuðu frekari meðferð).

Alls fengu 387 sjúklingar 70 mg af dasatinibi tvisvar á dag (288 sem svöruðu ekki meðferð og 99 með óþol). Tími (miðgildi) frá sjúkdómsgreiningu þar til meðferð hófst var 61 mánuðir. Meirihluti sjúklinganna (53%) hafði áður fengið meðferð með imatinibi í meira en 3 ár. Flestir þeirra sjúklinga sem svöruðu ekki meðferð (72%) höfðu fengið > 600 mg af imatinibi. Auk imatinibs höfðu 35% sjúklinganna áður fengið frumueyðandi lyfjameðferð, 65% höfðu áður fengið interferon og 10% höfðu áður fengið stofnfrumuígræðslu. Þrjátíu og átta % voru með stökkbreytingar við upphaf meðferðar sem vitað er að auka á ónæmi imatinibs. Miðgildi meðferðarlengdar með dasatinib var 24 mánuðir og voru 51% sjúklinganna meðhöndlaðir í > 24 mánuði. Niðurstöður virkni eru sýndar í töflu 11. Meiriháttar litningasvörun náðist hjá 55% sjúklinga sem svöruðu ekki imatinibi og 82% sjúklinga sem voru með óþol fyrir imatinibi. Eftir að fylgst hafði verið með sjúklingunum í að lágmarki 24 mánuði hafði aðeins 21 af þeim 240 sjúklingum sem höfðu náð meiriháttar litningasvörun versnað og miðgildi tímalengdar sem meiriháttar litningasvörun varir ekki náðst.

Byggt á Kaplan-Meier mati viðhéldu 95% (95% CI: [92%-98%]) sjúklinga meiriháttar litningasvörun í 1 ár og 88% (95% CI: [83%-93%]) viðhéldu meiriháttar litningasvörun í 2 ár. Hlutfall sjúklinga sem viðhélt fullkominni litningasvörun í 1 ár var 97% (95% CI: [94%-99%]) og 90% í 2 ár (95% CI: [86%-95%]). Fjörtíu og tvö % sjúklinga sem svöruðu ekki imatinibi og höfðu ekki náð meiriháttar litningasvörun með imatinibi (n= 188) náðu meiriháttar litningasvörun með dasatinibi. Fjörutíu og fimm mismunandi BCR-ABL stökkbreytingar voru hjá 38% sjúklinga sem skráðir voru í rannsóknina. Fullkomin blóðsvörun (complete haematologic response) eða meiriháttar litningasvörun var náð hjá sjúklingum sem voru með ýmsar BCR-ABL stökkbreytingar sem tengdust ónæmi fyrir imatinibi, nema T315I. Tíðni meiriháttar litningasvörunar eftir 2 ár var svipuð hvort sem sjúklingarnir höfðu verið með BCR-ABL stökkbreytingu (63%), P-loop stökkbreytingu (61%) eða án stökkbreytinga (62%) við upphaf rannsóknarinnar.

Á meðal þeirra sjúklinga sem svöruðu ekki imatinibi var tíðni lifunar án versnunar metin 88% (95% CI: [84%-92%]) eftir 1 ár og 75% (95% CI: [69%-81%]) eftir 2 ár. Hjá sjúklingum sem voru með óþol fyrir imatinibi var tíðni lifunar án versnunar metin 98% (95% CI: [95%-100%]) eftir 1 ár og 94% (95% CI: [88%-99%]) eftir 2 ár.

Tíðni meiriháttar sameindasvörunar eftir 24 mánuði var 45% (35% hjá þeim sem svöruðu ekki imatinibi og 74% hjá þeim sem voru með óþol fyrir imatinibi).

Hröðunarfasi (accelerated phase) CML

Opin, einarma, fjölsetra rannsókn var gerð á sjúklingum sem þoldu ekki eða svöruðu ekki imatinibi. Alls fengu 174 sjúklingar 70 mg dasatinib tvisvar á dag (161 svöruðu ekki og 13 voru með óþol fyrir imatinibi). Tími (miðgildi) frá sjúkdómsgreiningu þar til meðferð hófst var 82 mánuðir. Miðgildi meðferðarlengdar með dasatinib var 14 mánuðir og voru 31% sjúklinganna meðhöndlaðir í > 24 mánuði. Tíðni meiriháttar sameindasvörunar (metin hjá 41 sjúklingum með fullkomna litningasvörun) var 46% eftir 24 mánuði. Frekari niðurstöður um virkni eru sýndar í töflu 11.

Kyrningafasi (myeloid blast phase) CML

Opin, einarma, fjölsetra rannsókn var gerð á sjúklingum sem þoldu ekki eða svöruðu ekki imatinibi. Alls fengu 109 sjúklingar 70 mg dasatinib tvisvar á dag (99 svöruðu ekki og 10 voru með óþol fyrir imatinibi). Tími (miðgildi) frá sjúkdómsgreiningu þar til meðferð hófst var 48 mánuðir. Miðgildi meðferðarlengdar með dasatinib var 3,5 mánuðir og voru 12% sjúklinganna meðhöndlaðir í > 24 mánuði. Tíðni meiriháttar sameindasvörunar (metin hjá 19 sjúklingum með fullkomna litningasvörun) var 68% eftir 24 mánuði. Frekari niðurstöður um virkni eru sýndar í töflu 11.

Eitilfrumufasi (lymphoid blast phase) CML og Ph+ ALL

Opin, einarma, fjölsetra rannsókn á sjúklingum í eitilfrumufasa CML eða Ph+ ALL sem svöruðu ekki eða þoldu ekki fyrri meðferð með imatinibi. Alls fengu 48 sjúklingar í eitilfrumufasa CML 70 mg dasatinib tvisvar á dag (42 svöruðu ekki og 6 voru með óþol fyrir imatinibi). Tími (miðgildi) frá sjúkdómsgreiningu þar til meðferð hófst var 28 mánuðir. Miðgildi meðferðarlengdar með dasatinib var 3 mánuðir og voru 2% sjúklinganna meðhöndlaðir í > 24 mánuði. Tíðni meiriháttar sameindasvörunar (allir meðhöndluðu sjúklingarnir 22 sem höfðu fullkomna litningasvörun) var 50% eftir 24 mánuði. Auk þess fengu 46 sjúklingar með Ph+ ALL 70 mg dasatinib tvisvar á dag (44 svöruðu ekki og 2 voru með óþol fyrir imatinibi). Tími (miðgildi) frá sjúkdómsgreiningu þar til meðferð hófst var 18 mánuðir. Miðgildi meðferðarlengdar með dasatinib var 3 mánuðir og voru 7% sjúklinganna meðhöndlaðir í > 24 mánuði. Tíðni meiriháttar sameindasvörunar (allir meðhöndluðu sjúklingarnir 25 sem höfðu fullkomna litningasvörun) var 52% eftir 24 mánuði. Frekari niðurstöður um virkni eru sýndar í töflu 11. Athyglisvert er að meiriháttar blóðsvörun (MaHR) náðist fljótt hjá flestum í eitilfrumufasa CML (hjá flestum innan 35 daga frá fyrsta dasatinib skammti og innan 55 daga hjá sjúklingum með Ph+ ALL).

Tafla 11: Virkni í II. stigs einarma klínískum rannsóknum með SPRYCELa

	Stöðugur fasi (n= 387)	Hröðunar- fasi (n= 174)	Kyrninga- fasi (n= 109)	Eitilfrumu- fasi (n= 48)	Ph+ ALL (n= 46)
Blóðsvörun^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)
Varanleiki MaHR (%; Kaplan-Meier mat)					
1 ár	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 ár	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Litningasvörun^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)
Lifun (%; Kaplan-Meier mat)					
Án versnunar					
1 ár	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 ár	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Heildar					
1 ár	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 ár	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Upplýsingarnar í töflunni eru úr rannsóknum þar sem upphafsskammtur var 70 mg tvisvar á dag. Sjá kafla 4.2 fyrir ráðlagðan upphafsskammt.

^a Feitiletraðar niðurstöður eru fyrsti endapunktur.

^b Viðmið blóðsvörunar (öll svörun staðfest eftir 4 vikur): meiriháttar blóðsvörun (MaHR) = fullkomin blóðsvörun (CHR) + engin merki um hvítblæði (NEL).

CHR (CML í stöðugum fasa): hvít blóðkorn $\leq$ ULN rannsóknarstofu, blóðflögur $< 450.000/\text{mm}^3$, hvorki kímfrumur (blasts) né formerglingar (promyelocytes) í útæðablóði, $< 5\%$ merglingar og millimerglingar í útæðablóði, $< 20\%$ blákyrningar (basophils) í útæðablóði og ekkert utan beinmergs.

CHR (langt gengið CML/Ph+ ALL): hvít blóðkorn $\leq$ ULN rannsóknarstofu, ANC $\geq 1.000/\text{mm}^3$, blóðflögur $\geq 100.000/\text{mm}^3$, hvorki kímfrumur né formerglingar í útæðablóði, kímfrumur í beinmergi $\leq 5\%$, $< 5\%$ merglingar og millimerglingar í útæðablóði $< 20\%$ blákyrningar (basophils) í útæðablóði og ekkert utan beinmergs.

Engin merki um hvítblæði (NEL): sömu viðmið og fyrir CHR en ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ og $< 1.000/\text{mm}^3$ eða blóðflögur $\geq 20.000/\text{mm}^3$ og $\leq 100.000/\text{mm}^3$.

^c Viðmið litningasvörunar: fullkomin (0% Ph+ miðstig) eða að hluta ($> 0\%$ -35%). Meiriháttar litningasvörun (MCyR) (0%-35%) sameinar fullkomna svörun og svörun að hluta.

n/a = á ekki við; CI = öryggisbil; ULN = eðlileg efri mörk.

Áhrif meðferðar með dasatinib á niðurstöður beinmergsígræðslu hafa ekki verið metin að fullu.

III. stigs klínískar rannsóknir á sjúklingum með CML í stöðugum fasa, hröðunarfasa eða kyrningafasa og Ph+ ALL sem eru ónæmir fyrir eða þola ekki meðferð með imatinibi

Tvær slembaðar, opnar rannsóknir voru gerðar til þess að meta virkni dasatinibs þegar það er gefið einu sinni á dag samanborið við þegar dasatinib er gefið tvisvar á dag. Niðurstöðurnar hér fyrir neðan eru byggðar á eftirfylgni í að minnsta kosti 2 ár og 7 ár eftir upphaf dasatinib meðferðar.

Rannsókn 1

Rannsókn á CML í stöðugum fasa var fyrsti endapunktur MCyR hjá sjúklingum sem voru ónæmir fyrir imatinibi. Aðal annars stigs endapunktur var MCyR eftir heildar dagsskammt hjá imatinib-ónæmum sjúklingum. Aðrir annars stigs endapunktur voru m.a. lengd MCyR, lifun án versnunar (progression free survival (PFS)) og heildarlifun. Alls voru 670 sjúklingar, þar af voru 497 ónæmir fyrir imatinibi, valdir með slembivali í hópa sem fengu dasatinib 100 mg einu sinni á dag, 140 mg einu sinni á dag, 50 mg tvisvar á dag eða 70 mg tvisvar á dag. Miðgildi meðferðarlengdar hjá öllum sjúklingum sem enn voru á meðferð og með að lágmarki 5 ára eftirfylgni (n=205) var 59 mánuðir (á bilinu 28-66 mánuðir). Miðgildi meðferðarlengdar fyrir alla sjúklinga eftir 7 ára eftirfylgni var 29,8 mánuðir (á bilinu < 1 -92,9 mánuðir).

Virkni náðist í öllum dasatinib meðferðarhópunum, þegar lyfið var gefið einu sinni á dag og sýnir sambærilega virkni (non-inferiority) þegar lyfið er gefið tvisvar á dag þegar miðað er við fyrsta

endapunktur (mismunur á MCyR 1,9%, 95% öryggisbil [-6,8% - 10,6%]), en gjöf 100 mg einu sinni á dag sýndi bætt öryggi og þol. Niðurstöður verkunar eru sýndar í töflum 12 og 13.

Tafla 12: Virkni SPRYCEL í III. stigs skammtarannsókn (dose-optimisation study): CML í stöðugum fasa sem þolir ekki eða er ónæmt fyrir imatinib (niðurstöður eftir 2 ár)^a

Allir sjúklingar	n=167
Imatinib-ónæmir sjúklingar	n=124
Tíðni blóðsvörunar ^b (%) (95% CI)	
CHR	92% (86–95)
Litningasvörun ^c (%) (95% CI)	
MCyR	
Allir sjúklingar	63% (56–71)
Imatinib-ónæmir sjúklingar	59% (50–68)
Fullkomin litningasvörun	
Allir sjúklingar	50% (42–58)
Imatinib-ónæmir sjúklingar	44% (35–53)
Meiriháttar sameindasvörun hjá sjúklingum sem ná fullkominni litningasvörun (%) (95% CI)	
Allir sjúklingar	69% (58–79)
Imatinib-ónæmir sjúklingar	72% (58–83)

^a Greint frá niðurstöðum við ráðlagðan upphafsskammt 100 mg einu sinni á sólarhring.

^b Viðmið blóðsvörunar (öll svörun staðfest eftir 4 vikur): Fullkomið viðmið blóðsvörunar (CHR) (CML í stöðugum fasa): hvít blóðkorn $\leq$ ULN rannsóknarstofu, blóðflögur $< 450.000/\text{mm}^3$, hvorki kímfrumur (blasts) né formerglingar (promyelocytes) í útæðablóði, $< 5\%$ merglingar og millimerglingar í útæðablóði, blákyrningar (basophils) í útæðablóði $< 20\%$ og ekkert utan beinmergs.

^c Viðmið litningasvörunar: fullkomin (0% Ph+ millifasi) eða að hluta ($> 0\%$ –35%). MCyR (0%–35%) sameinar fullkomna svörun eða svörun að hluta til.

^d Viðmið meiriháttar sameindasvörunar: skilgreint sem BCR-ABL/viðmið umritana (control transcripts) $\leq 0,1\%$ af RQ-PCR í útæðablóðsýnum

Tafla 13: Langtímavirkni SPRYCEL í III. stigs skammtarannsókn (dose optimisation study): CML í stöðugum fasa sem þolir ekki eða er ónæmt fyrir imatinibi^a

	Lágmarks eftirfylgnitímabil			
	1 ár	2 ár	5 ár	7 ár
Meiriháttar litningasvörun				
Allir sjúklingar	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Imatinib-ónæmir sjúklingar	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Sjúklingar sem þola ekki imatinib	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Lifun án versunar^b				
Allir sjúklingar	90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Imatinib-ónæmir sjúklingar	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Sjúklingar sem þola ekki imatinib	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
Heildarlifun				
Allir sjúklingar	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Imatinib-ónæmir sjúklingar	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Sjúklingar sem þola ekki imatinib	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

^a Greint frá niðurstöðum við ráðlagðan upphafsskammt 100 mg einu sinni á sólarhring.

^b Versnun er skilgreind sem aukning í fjölda hvítra blóðkorna, missir fullkominnar blóðsvörunar (CHR) eða meiriháttar litningasvörunar (MCyR), $\geq 30\%$ aukning á Ph+ í millifasa, staðfestur AP/BP sjúkdómur eða dauði. Lifun án versunar var metin samkvæmt meðferðarákvörðunargreiningu (intent to treat) og sjúklingum var fylgt eftir þangað til tilvik kom upp og önnur meðferð tók við.

Byggt á Kaplan-Meier mati viðhéldu 93% (95% CI: [88%-98%]) sjúklinga sem fengu dasatinib 100 mg einu sinni á dag meiriháttar litningasvörun í 18 mánuði.

Virkni var einnig metin hjá sjúklingum sem þoldu ekki imatinib. Hjá þeim sjúklingum sem fengu 100 mg einu sinni á dag, náðist meiriháttar litningasvörun hjá 77% og fullkomin litningasvörun hjá 67%.

Rannsókn 2

Í rannsókn á langt gengnu CML og Ph+ ALL, var fyrsti endapunktur MaHR (meiri háttar blóðsvörun). Alls 611 sjúklingum var slembiraðað í hópa sem fengu annaðhvort dasatinib 140 mg einu sinni á dag eða 70 mg tvisvar á dag. Miðgildi meðferðarlengdar var u.þ.b. 6 mánuðir (á bilinu 0,03-31 mánuður).

Lyfjagjöf einu sinni á dag sýndi sambærilega virkni (non-inferiority) og lyfjagjöf tvisvar á dag þegar miðað er við fyrsta endapunkt (mismunur MaHR 0,8%; 95% öryggisbil [-7,1% - 8,7%]), en 140 mg einu sinni á dag sýndi hins vegar bætt öryggi og þol.

Tíðni svörunar er sýnd í töflu 14.

Tafla 14: Virkni SPRYCEL í III. stigs skammtarannsókn (dose-optimisation study): Langt gengið CML og Ph+ ALL (niðurstöður eftir 2 ár)^a

	Hröðunarfasi (n= 158)	Kyrningafasi (n= 75)	Eitilfrumufasi (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 Greint frá niðurstöðum við ráðlagðan upphafsskammt 140 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2).

^b Viðmið blóðsvörunar (öll svörun staðfest eftir 4 vikur): meiriháttar blóðsvörun (MaHR) = fullkomin blóðsvörun (CHR) + engin merki um hvítblæði (NEL).

CHR: hvít blóðkorn $\leq$ ULN rannsóknarstofu, ANC $\geq 1.000/\text{mm}^3$, blóðflögur $\geq 100.000/\text{mm}^3$, hvorki kímfrumur (blasts) né formerglingar (promyelocytes) í útæðablóði, kímfrumur í beinmerg $\leq 5\%$, $< 5\%$ merglingar og millimerglingar í útæðablóði $< 20\%$ blákyrningar (basophils) í útæðablóði og ekkert utan beinmergs.

Engin merki um hvítblæði (NEL): sömu viðmið og fyrir CHR en ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ og $< 1.000/\text{mm}^3$ eða blóðflögur $\geq 20.000/\text{mm}^3$ og $\leq 100.000/\text{mm}^3$.

^c MCyR sameinar bæði fullkomna svörun (0% Ph+ millifasi) og svörun að hluta ($> 0\%$ -35%).

CI = öryggismörk; ULN = eðlileg efri mörk.

Hjá sjúklingum með CML í hröðunarfasa sem fengu meðferð með 140 mg einu sinni á sólarhring náðust miðgildi MaHR og miðgildi heildarlifunar ekki og miðgildi lifunar án versnunar var 25 mánuðir.

Hjá sjúklingum í kyrningafasa CML sem fengu meðferð með 140 mg einu sinni á sólarhring var miðgildi MaHR 8 mánuðir; miðgildi lifunar án versnunar var 4 mánuðir og miðgildi heildarlifunar var 8 mánuðir. Hjá sjúklingum í eitilfrumufasa CML sem fengu meðferð með 140 mg einu sinni á sólarhring var miðgildi MaHR 5 mánuðir, miðgildi lifunar án versnunar var 5 mánuðir og miðgildi heildarlifunar var 11 mánuðir.

Hjá sjúklingum með Ph+ ALL sem fengu meðferð með 140 mg einu sinni á sólarhring var miðgildi MaHR 5 mánuðir, miðgildi lifunar án versnunar var 4 mánuðir og miðgildi heildarlifunar var 7 mánuðir.

Börn

Börn með CML

Hjá 130 sjúklingum með CML í stöðugum fasa (CML-CP) sem fengu meðferð í tveimur rannsóknum á börnum, I. stigs opin óslembuð rannsókn á skammtastærðum og II. stigs, opin óslembuð rannsókn, höfðu 84 sjúklingar (eingöngu úr II. stigs rannsókninni) nýlega greinst með CMLCP og 46 sjúklingar (17 úr I. stigs rannsókninni og 29 úr II. stigs rannsókninni) voru ónæmir fyrir eða þoldu ekki fyrri

meðferð með imatinibi. Af þessum 130 börnum með CML-CP fengu 97 meðferð með SPRYCEL töflum 60 mg/m² einu sinni á dag (hámarksskammtur 100 mg einu sinni á dag fyrir sjúklinga með mikið líkamsyfirborð). Sjúklingar fengu meðferð þar til sjúkdómurinn tók að versna eða vegna óviðunandi eiturverkana.

Lykilverkunarendapunktur voru: fullkomin litningasvörun (CCyR), meiriháttar litningasvörun (MCyR) og meiriháttar sameindasvörun (MMR). Niðurstöður eru sýndar í töflu 15.

**Tafla 15: Verkun SPRYCEL hjá börnum með CML-CP
Heildarsvörun með lágmarks eftirfylgnitímabili**

	3 mánuðir	6 mánuðir	12 mánuðir	24 mánuðir
CCyR (95% CI)				
Nýgreint (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)
Fyrri imatinibmeðferð (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)				
Nýgreint (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)
Fyrri imatinibmeðferð (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)				
Nýgreint (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)
Fyrri imatinibmeðferð (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 Sjúklingar úr II. stigs rannsókn hjá börnum með nýgreint CML-CP fengu töflur til inntöku

^b Sjúklingar úr I. og II. stigs rannsóknum hjá börnum með CML-CP sem voru ónæm fyrir eða þoldu ekki imatinib, fengu töflur til inntöku

Eftir minnst 7 ára eftirfylgni hjá 17 sjúklingum með CML-CP með ónæmi fyrir eða sem þoldu ekki imatinib í I. stigs rannsókninni hjá börnum var miðgildi PFS 53,6 mánuðir og tíðni OS var 82,4%.

Í II. stigs rannsókninni hjá börnum var hjá sjúklingum sem fengu töflur var mat á tíðni PFS eftir 24 mánuði hjá 51 sjúklingi með nýgreint CML-CP 94,0% (82,6; 98,0), og 81,7% (61,4; 92,0) hjá 29 sjúklingum með CML-CP ónæmum fyrir eða sem þoldu ekki imatinib. Eftir 24 mánaða eftirfylgni var OS hjá nýgreindum sjúklingum 100% og 96,6% hjá sjúklingum sem voru ónæmir fyrir eða þoldu ekki imatinib.

Í II. stigs rannsókninni hjá börnum ágerðist sjúkdómurinn í CML í bráðafasa hjá 1 nýgreindum sjúklingi og 2 sjúklingum ónæmum fyrir eða sem þoldu ekki imatinib.

Þrjátíu og þrjú nýgreind börn með CML-CP fengu 72 mg/m² SPRYCEL mixtúrduft, dreifu. Þessi skammtur hefur í för með sér 30% minni útsetningu samanborið við ráðlagðan skammt (sjá kafla 5.2). Hjá þessum sjúklingum var CCyR 87,9% [95% CI: (71,8-96,6)] og MMR: 45,5% [95% CI: (28,1-63,6)] eftir 12 mánuði.

Hjá börnum með CML-CP sem fengu dasatinib og höfðu áður fengið imatinib greindust eftirfarandi stökkbreytingar við lok meðferðar: T315A, E255K og F317L. Hins vegar hafði E255K og F317L einnig greinst fyrir meðferð. Engar stökkbreytingar komu fram hjá nýgreindum CML-CP sjúklingum í lok meðferðar.

Börn með ALL

Verkun SPRYCEL ásamt krabbameinslyfjameðferð var metin í lykilrannsókn með börnum eldri en eins árs með nýgreint Ph+ ALL.

Í þessari fjölsetra II. stigs rannsókn með samanburði við eldri gögn þar sem dasatinibi er bætt við hefðbundna krabbameinslyfjameðferð hjá 106 börnum með nýgreint Ph+ ALL, þar af 104 börn með staðfest Ph+ ALL, sem fengu samfellda lyfjagjöf 60 mg/m² sólarhringsskammt af dasatinibi í allt að 24 mánuði ásamt krabbameinslyfjameðferð. Áttatíu og tveir sjúklingar fengu dasatinib töflur eingöngu og 24 sjúklingar fengu dasatinib mixtúru a.m.k. einu sinni, þar af fengu 8 eingöngu mixtúru. Grunnkrabbameinslyfjameðferðin var sú sama og í AIEOP-BFM ALL 2000 rannsókninni (samkvæmt áætlun um hefðbundna fjöllyfjakrabbameinsmeðferð). Aðalverkunarendapunktur var 3-ára tímabil án tilviks (EFS) sem var 65,5% (55,5, 73,7).

Neikvæðnishlutfall m.t.t. greiningar sjúkdómsleifa var 71,7% samkvæmt Ig/TCR endurröðun í lok upprætingartímabils hjá öllum sjúklingum sem fengu meðferð. Þegar þetta hlutfall var byggt á 85 sjúklingum með matshæft Ig/TCR var það metið 89,4%. Neikvæðnishlutfall m.t.t. greiningar sjúkdómsleifa í lok innleiðslutímabils er 66,0% og 84,0% í lok upprætingartímabils samkvæmt frumflæðimælingu.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf dasatinibs voru metin hjá 229 fullorðnum heilbrigðum einstaklingum og hjá 84 sjúklingum.

Frásög

Dasatinib frásogast hratt hjá sjúklingum eftir inntöku, með hámarks þéttni eftir 0,5-3 klst. Eftir inntöku eykst meðal útsetning (AUC_t) u.þ.b. í réttu hlutfalli við skammta, miðað við skammta á bilinu 25 mg til 120 mg tvisvar á dag. Meðal lokahelmingunartími dasatinibs er u.þ.b. 5-6 klst. hjá sjúklingum.

Niðurstöður frá heilbrigðum einstaklingum eftir einn 100 mg skammt af dasatinibi til inntöku 30 mínútum eftir fituríka máltíð leiddi í ljós 14% aukningu á meðal AUC fyrir dasatinib. Fitusnauð máltíð 30 mínútum fyrir inntöku dasatinibs leiddi til 21% aukningar á meðal AUC fyrir dasatinib. Þau áhrif fæðu sem komu í ljós sýndu ekki fram á breytingu á útsetningu sem skiptir máli klínískt. Breytileiki á útsetningu fyrir dasatinibi er meiri við fastandi ástand (CV 47%) en eftir fitusnauða máltíð (CV 39%) og fituríka máltíð (CV 32%).

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum var breytileiki á útsetningu fyrir dasatinibi aðallega talinn vera vegna breytileika á aðgengi á milli skipta (CV 44%) og í minna mæli vegna einstaklingsbundins breytileika á aðgengi (CV 30%) og úthreinsun (CV 32%). Ekki er gert ráð fyrir að tilviljunarkenndur breytileiki á útsetningu á milli skipta hafi áhrif á heildarútsetningu og verkun eða öryggi.

Dreifing

Dreifingarrúmmál (apparent volume of distribution) dasatinibs hjá sjúklingum er mikið (2.505 l), frávíksstuðull (coefficient of variation, CV 93%) sem gefur til kynna að lyfið dreifist vel utan æða. *In vitro* rannsóknir leiða í ljós að við klínískt mikilvæga þéttni dasatinibs, var próteinbinding í plasma um það bil 96%.

Umbrot

Hjá mönnum umbrotnar dasatinib mikið þar sem fjöldi ensíma kemur að mismunandi umbrotsefnum. Hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu 100 mg af [¹⁴C]-merktu dasatinibi, kom 29% af geislavirkninni í plasma frá óbreyttu dasatinibi. Plasmabéttni og mæld virkni *in vitro* gaf til kynna að umbrotsefni dasatinibs eru ólíkleg til að skipta miklu máli í lyfjafræði lyfsins. CYP3A4 er aðal ensímið í umbrotum dasatinibs.

Brotthvarf

Meðal lokahelmingunartími dasatinibs er 3 til 5 klst. Meðalúthreinsun efti inntöku er 363,8 l/klst. (CV% 81,3%).

Brotthvarf er aðallega með hægðum og aðallega sem umbrotsefni. Eftir inntöku eins skammts af [¹⁴C]-merktu dasatinibi, hafði u.þ.b. 89% af skammtinum skilist út innan 10 daga og fannst 4% af geislavirkninni í þvagi og 85% í hægðum. Óbreytt dasatinib var 0,1% í þvagi og 19% í hægðum ásamt því sem eftir var af skammtinum sem umbrotsefni.

Skert lifrar- og nýrnastarfsemi

Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf eftir stakan skammt af dasatinibi voru metin hjá 8 einstaklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi sem fengu 50 mg skammt og hjá 5 einstaklingum með alvarlega lifrarskerðingu sem fengu 20 mg skammt og borið saman við sambærilega heilbrigða einstaklinga sem fengu 70 mg skammt af dasatinibi. Meðalgildi C_{max} minnkaði um 47% og AUC um 8% hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi, staðlað að 70 mg skammti, samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi minnkaði meðalgildi C_{max} um 43% og AUC um 28%, staðlað að 70 mg skammti, samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Dasatinib og umbrotsefni þess skiljast út um nýru í mjög litlu magni.

Börn

Lyfjahvörf dasatinibs voru metin hjá 104 börnum með hvítblæði eða föst æxli (72 höfðu fengið töflur og 32 mixtúru).

Í rannsókn á lyfjahvörfum hjá börnum virðist skammtastöðluð útsetning fyrir dasatinibi (C_{avg} , C_{min} og C_{max}) svipuð hjá 21 sjúklingi með CP-CML og 16 sjúklingum með Ph+ ALL.

Jafngildisrannsókn þar sem lagt var mat á mixtúrulyfjaformið miðað við töflur hjá 77 fullorðnum sjúklingum sýndi að útsetning fyrir mixtúru var 19% minna en eftir töflurnar sem notaðar voru sem viðmið. Upplýsingar um þéttni hjá 32 börnum sem fengu mixtúru í skammtinum 72 mg/m² voru sameinaðar upplýsingum úr greiningu á lyfjahvörfum fyrir töflur sem sýndu að útsetning fyrir mixtúru (mælt við meðalþéttni við jafnvægi [C_{avgss}]) við 72 mg/m² var u.þ.b. 30% minni en fyrir töflu við 60 mg/m². Lyfjahvarfahermin byggð á líkani segir fyrir um að búast má við að skammtaleiðbeiningar samkvæmt líkamsþyngd sem lýst er fyrir mixtúru í kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum mixtúrudufts, dreifu hafi í för með sér svipaða útsetningu og töfluskammtur á 60 mg/m². Þetta á að hafa í huga hjá sjúklingum sem skipta úr mixtúru í töflur og öfugt.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í öðrum rannsóknum en klínískum var öryggi dasatinibs metið í fjölda *in vitro* og *in vivo* rannsókna í músum, rottum, öpum og kaninum.

Fyrstu eiturvekanir komu fram í meltingarfærum, blóðmyndandi vefjum og eitlakerfi. Eiturvekanir frá meltingarfærum voru háðar skammti hjá rottum og öpum þar sem þarmarnir voru marklíffæri. Hjá rottum fylgdi minniháttar til væg lækun á gildi rauðra blóðkorna, breytingum á beinmerg; svipaðar breytingar urðu hjá öpum en þó ekki eins tíðar. Eiturvekanir í eitlum hjá rottum samanstóðu af eyðingu eitla, milta og hóstarkirtils og minnkaðri þyngd eitillíffæra. Breytingar í meltingarfærum, blóðmyndandi líffærum og eitlakerfi gengu til baka þegar meðferð var hætt.

Breytingar í nýrum hjá öpum sem fengu allt að 9 mánaða meðferð voru takmarkaðar við aukningu á steinefnaútfellingum í nýrum. Húðblæðing kom fram við bráða einskammta rannsókn hjá öpum en kom ekki fram í rannsóknum með endurteknum skömmtum til inntöku hvorki hjá öpum né rottum. Hjá rottum hindraði dasatinib samloðun blóðflagna *in vitro* og lengdi blæðingartíma *in vivo*, en framkallaði ekki sjálfsprottna blæðingu.

Virki dasatinibs *in vitro* í hERG og Purkinje þráða prófi gaf til kynna hugsanlega lengingu á endurskautun slegla (QT bil). Samt sem áður komu engar breytingar á QT bili eða hjartarafriti fram í *in vivo* einskammta rannsókn á öpum sem tengdir voru fjarmælum og voru með fulla meðvitund.

Dasatinib olli hvorki stökkbreytingum í *in vitro* bakteríufrumuprófi (Ames próf) né eituráhrifum á erfðaeefni í *in vivo* smákjarnaprófi hjá rottum. Dasatinib olli litningabroti *in vitro* og skiptingu eggfrumna hjá kínahömstrum (chinese hamster ovary (CHO) cells).

Dasatinib hafði hvorki áhrif á frjósemi karl- né kvendýra í hefðbundinni rannsókn á frjósemi og þroska snemma á fósturskeiði hjá rottum, en orsakaði fósturdauða í skömmtum sem samsvöruðu útsetningu hjá mönnum eftir meðferðarskammta. Í rannsóknum á fósturþroska jók dasatinib einnig fósturdauða sem tengdist færri afkvæmum í einum burði hjá rottum sem og breytingar í beinum hjá rottum og kaninum. Þetta kom fram eftir skammta sem höfðu ekki eituráhrif á móður, sem bendir til þess að dasatinib hafi sértæka eiturverkun á æxlun allt frá hreiðrun og allan tímann meðan á líffæramyndun stendur.

Dasatinib framkallaði skammtaháða ónæmisbælingu hjá músum sem unnt var að hafa stjórn á virkan hátt með því að minnka skammta og/eða breyta skammtaáætlun. Dasatinib veldur ljósnæmi (phototoxic) í *in vitro* neutral red uptake phototoxicity prófi sem gert var á treffakímfrumum úr músum. Dasatinib taldist ekki valda ljósnæmi *in vivo* eftir eina inngjöf um munn til hárlausra kvenmúsa við útsetningu er nam allt að þrefaldri útsetningu hjá mönnum eftir gjöf á ráðlögðum meðferðarskammti (á grundvelli AUC).

Í rannsókn á rottum, sem stóð í tvö ár, á krabbameinsvaldandi áhrifum, fengu rottur dasatinib til inntöku í skömmtum 0,3, 1, og 3 mg/kg/sólarhring. Stærsti skammturinn leiddi til útsetningar í plasma (AUC) sem jafngildir venjulega útsetningu hjá mönnum við ráðlagða upphafsskammta á bilinu 100 mg til 140 mg á sólarhring. Tölfræðilega marktæk aukning kom í ljós á samanlögðum tilvikum flögukrabbameins og totuæxlis (papilloma) í legi og leghálsi við stóra skammta hjá kvendýrum og æxlis í blöðruhálskirtli (adenoma) við litla skammta hjá karldýrum. Ekki er ljóst hvaða þýðingu þessar niðurstöður úr rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum hafa fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súkrósi

Carmellos natríum

Simethicon fleyti

samanstendur af:

simeticon,

polyethylen glycol sorbitan tristearat,

polyethoxylat stearat,

glycerid,

methylcellulosa,

xanthan gúmmí,

bensósýru,

sorbicsýru,

brennisteinssýru.

Tartaricsýra

Trinatríumcíttrat, vatnsfrítt

Natríumbensóat (E211)

Vatnsfrí kísilkvoða

Blandað berjabragðefni [inniheldur bensýlalkóhól, brennisteinsdíoxíð (E220)]

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

Óopnað glas

3 ár.

Eftir blöndun

Mixtúran er stöðug í 60 daga. Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Tilbúna mixtúru sem hefur verið blandað í mjólk, jógúrt, epladjús eða eplamauk, má geyma við eða undir 25°C í allt að 1 klst.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

120 ml háþétni polyethylen glas með polypropylen barnaöryggisloki með 33 g af mixtúrudufti, dreifu.

Pakkningastærð: 1 glas

Hver pakkning inniheldur einnig lágbétni polyethylen millistykki og 12 ml munngjafarsprautu (polypropylen sprautubolur með háþétni polyethylen stimpli) í innsigluðum plastpoka.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Lyfjafræðingur eða til þess hæfur heilbrigðisstarfsmaður á að blanda SPRYCEL mixtúruna áður en sjúklingurinn fær hana. Mixtúruduft, dreifa samanstendur af duftblöndu með virka efninu ásamt hjálparefnum í glasi til blöndunar. Eftir blöndun inniheldur eitt glas 99 ml af mixtúru þar sem 90 ml eru ætlaðir fyrir skömmtun og lyfjagjöf.

Notkun latex eða nitrilhanska er ráðlögð þegar handleika þarf duft sem hefur í ógáti hellst úr glasinu til þess að geta fargað því á viðeigandi hátt til að lágmarka hættu á að það komist í snertingu við húð.

Leiðbeiningar fyrir blöndun mixtúrudufts, dreifu

SPRYCEL mixtúrudufti, dreifu á að blanda samkvæmt eftirfarandi:

Athugið: Ef þú þarft að blanda fleiri en eitt glas skaltu klára að blanda eitt glas í einu.

Þvoðu hendurnar áður en blöndun hefst. Þetta ferli fer fram á hreinum fleti.

Skref 1: Bankið létt í botninn á hverju glasi (með 33 g SPRYCEL mixtúruþefti, dreifu) til þess að losa um þeftið. Fjarlægjið barnaöryggislokið og þynnuinnsiglið. Bætið 77,0 ml af hreinsuðu vatni, hellið öllu í einu í glasið og lokið vandlega.

Skref 2: Hvolfið glasinu strax og hristið kröftuglega ekki skemur en 60 sekúndur til þess að fá einsleita dreifu. Ef klumpar eru sjáanlegir á að halda áfram að hrista þar til þeir eru horfnir. Með þessari blöndun fást 90 ml (magn sem hægt er að gefa) af 10 mg/ml SPRYCEL mixtúru.

Skref 3: Takið lokið af og setjið millistykkið (PIBA) inn í háls glassins og lokið glasinu vandlega með barnaöryggislokinu.

Skref 4: Skrifðið fyrningardagsetningu blönduðu mixtúrunnar á miðann á glasinu (fyrningardagsetning blönduðu mixtúrunnar er 60 dögum eftir blöndun).

Skref 5: Afhendið sjúklingnum eða umönnunaraðila glasið með ásettu millistykkinu, fylgiseðli og munngjafarsprautu í öskjunni. Minnið sjúklinginn eða umönnunaraðilann á að hrista glasið kröftuglega fyrir hverja notkun.

Leiðbeiningar um lyfjagjöf fyrir sjúkling

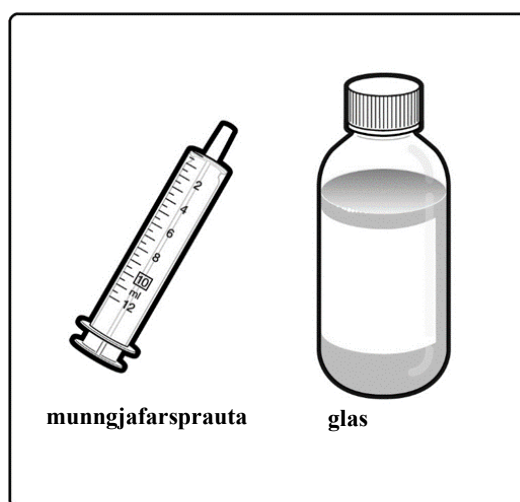
- Taktu SPRYCEL mixtúru á fastandi maga eða eftir að hafa borðað.
- Þvoðu hendurnar fyrir og eftir hverja notkun.
- Geymdu blandaða mixtúru í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.
- Skoðaðu heildarmagn ávísaðs skammts og athugaðu fjölda millilítra (ml) sem þú þarft.
- Ef það magn sem þarf er meira en 11 ml verður að skipta því í 2 skammta eins og sýnt er í töflu 16.

Tafla 16: Hvernig skipta á skammti sem er stærri en 11 ml

Ávísaður skammtur (ml)	Fyrri skammtur (ml)	Seinni skammtur (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Áður en þú útbýrð skammt af SPRYCEL mixtúru handa sjúklingnum skaltu hafa eftirfarandi við höndina:

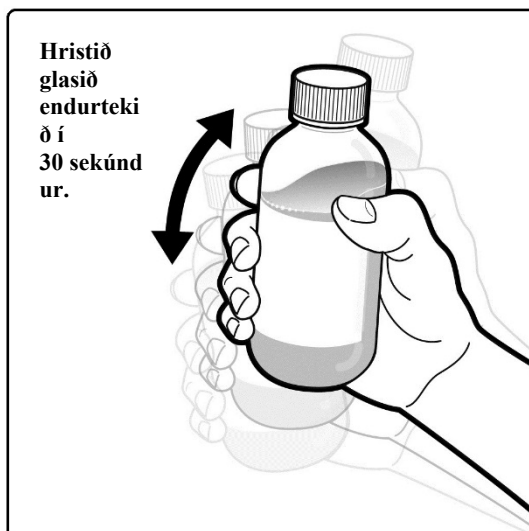
- Pappírspurrku
- 1 SPRYCEL mixtúruglas, sem inniheldur hvíta eða gula ógegnisæa dreifu.
- 12-ml munngjafarsprauta fylgir glasinu.
- Lítið ílát með vatni til þess að skola sprautuna.



Útbúið SPRYCEL mixtúru vandlega fyrir lyfjagjöf, mælið skammtinn og fyllið sprautuna:

1. Blandið SPRYCEL mixtúruna í lokuðu glasinu með því að hrista það í 30 sekúndur.

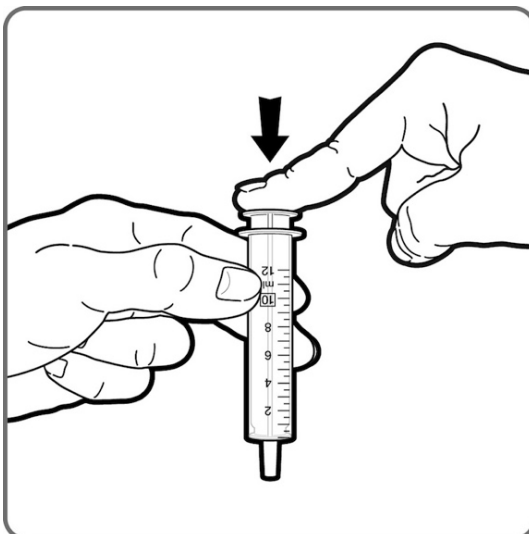
- Hristið vel fyrir hverja notkun.



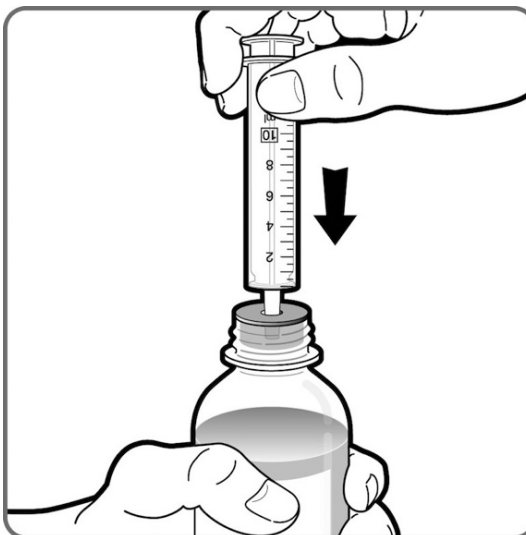
2. Takið lokið af glasinu. Gangið úr skugga um að millistykkinu sem er á glasinu fyrir sprautuna hafi verið þrýst vandlega í glasið.



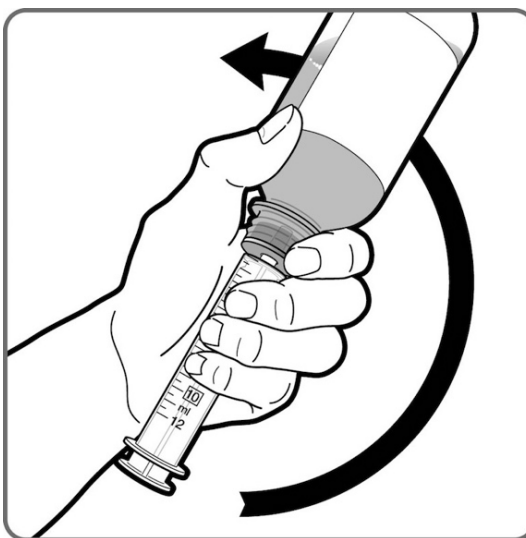
3. Skoðið kvarðann á sprautunni til þess að sjá hve mikið eigi að draga upp í sprautuna áður en byrjað er. Athugið að kvarðinn á sprautunni er í ml. Finnið strikið sem passar við skammtinn sem lækinnirinn ávísaði. Fyrir hverja notkun á að ganga úr skugga um að sprautustimplinum hafi verið þrýst alveg niður í botn sprautunnar.



4. Með glasið í uppréttri stöðu á að setja enda sprautunnar tryggilega ofan í millistykkið á glasinu.

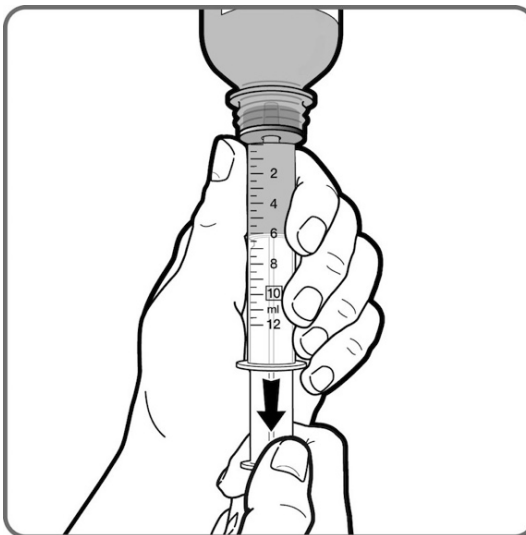


5. Með sprautuendann vandlega í glasinu á að snúa glasinu þannig að sprautan sé á hvolfi.

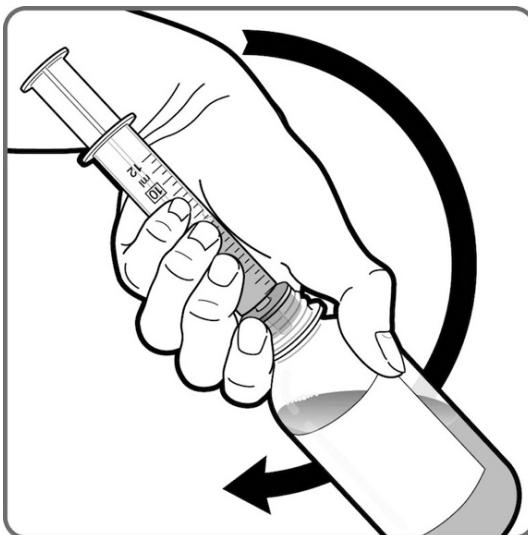


6. Dragið rólega ávísuðu magni af SPRYCEL mixtúru upp með því að toga í sprautustimpilinn þangað til hann nær að strikinu fyrir ávísaða skammtinn.

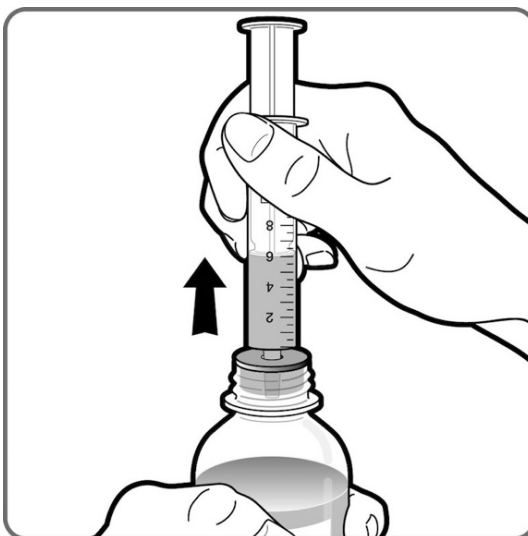
- Haldið stimplinum til að koma í veg fyrir að hann hreyfist. Það getur verið lofttæmi þegar stimplinum er þrýst aftur í sprautubolinn.
- Ef ekki er hægt að fylla upp í heilan skammt úr einu glasi á að nota annað glas til að ná ávísuðum skammti. Gætið þess að hrista seinna glasið fyrir notkun.



7. Meðan sprautuendanum er haldið vandlega í glasinu á að snúa glasinu ásamt sprautunni í upprétta stöðu.



8. Takið sprautuna úr glasinu og gætið að því að þrýsta stimplinum ekki niður.



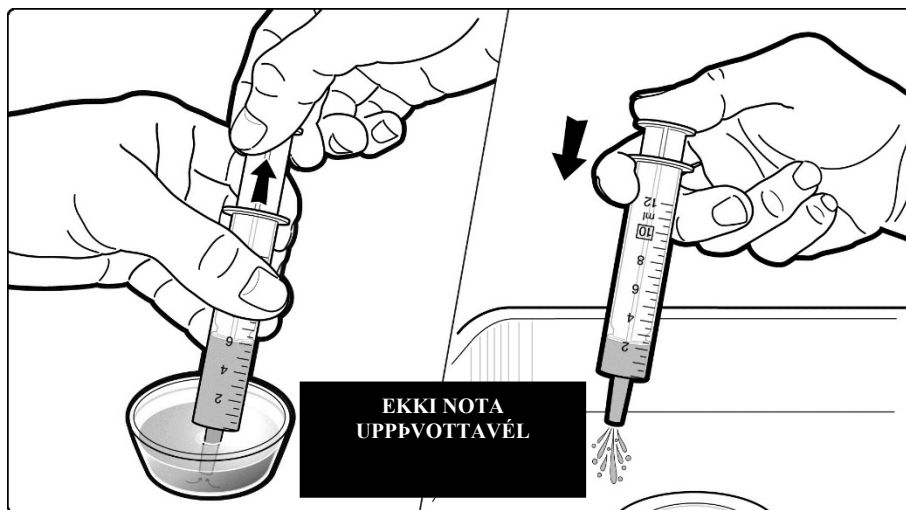
9. Með sjúklinginn í uppréttri stöðu á að setja enda sprautunnar í munn sjúklingsins milli innanverðar kinnar og tungu. Þrýstið stimplinum rólega niður þar til allur skammturinn hefur verið gefinn.

- Gangið úr skugga um að sjúklingurinn hafi kyngt öllum skammtinum.
- Ef annar skammtur er nauðsynlegur til að fá allan ávísaða skammtinn á að endurtaka lið 3 til og með lið 10.
- Setjið lokið aftur á glasið og lokið því vandlega. Geymið í uppréttri stöðu.

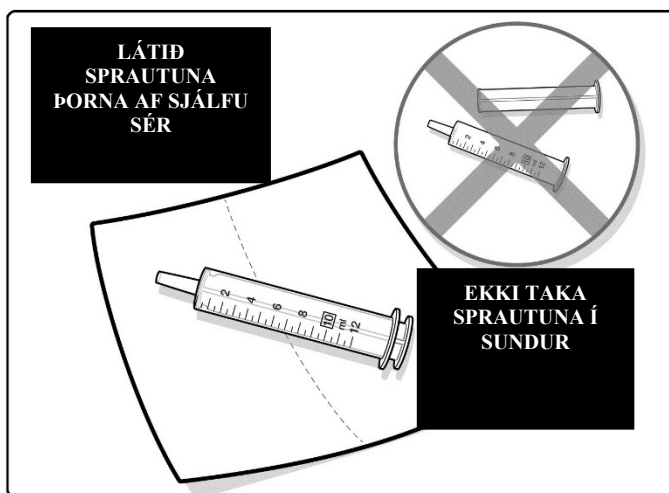


10. Þvoið sprautuna að utan og innan með vatni og látið þorna eftir hverja notkun til þess að nota aftur næsta dag.

- **Ekki setja í uppþvottavél.**
- **Ekki taka sprautuna í sundur til þess að hún skemmist ekki.**



11. Sjá fylgiseðilinn (sjá kafla 5 „Hvernig geyma á SPRYCEL“) fyrir leiðbeiningar um hvernig eigi að farga ónotuðu lyfi, sprautu og glasi.



Eftir blöndun á eingöngu að gefa mixtúruna, dreifuna með munngjafarsprautunni sem fylgir hverri pakkningu. Sjá fylgiseðilinn fyrir nánari notkunarleiðbeiningar.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/363/016

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. nóvember 2006
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. júlí 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

SPRYCEL 10 mg/ml mixtúrduft, dreifa
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15, Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare, V14 DD39
Írland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

▪ •Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

▪ • Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**ASKJA OG MIÐI FYRIR TÖFLUGLAS**
ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU**1. HEITI LYFS**

SPRYCEL 20 mg filmuhúðaðar töflur
dasatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg dasatinib (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: inniheldur mjólkursykureinhýdrat.
Sjá fylgiseðilinn til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 filmuhúðaðar töflur
60 x 1 filmuhúðuð tafla
60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/363/004 - 56 filmuhúðaðar töflur (þynnupakkning)
EU/1/06/363/007 - 60 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammta þynnupakkning)
EU/1/06/363/001 - 60 filmuhúðaðar töflur (töfluglas)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ytri umbúðir:
sprycel 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Ytri umbúðir:
Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Ytri umbúðir:
PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

SPRYCEL 20 mg töflur
dasatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Dagatalspakkning:

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**ASKJA OG MIÐI FYRIR TÖFLUGLAS**
ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU**1. HEITI LYFS**

SPRYCEL 50 mg filmuhúðaðar töflur
dasatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg dasatinib (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: inniheldur mjólkursykureinhýdrat.
Sjá fylgiseðilinn til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 filmuhúðaðar töflur
60 x 1 filmuhúðuð tafla
60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/363/005 - 56 filmuhúðaðar töflur (þynnupakkning)
EU/1/06/363/008 - 60 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammta þynnupakkning)
EU/1/06/363/002 - 60 filmuhúðaðar töflur (töfluglas)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ytri umbúðir:
sprycel 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Ytri umbúðir:
Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Ytri umbúðir:
PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

SPRYCEL 50 mg töflur
dasatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Dagatalspakkning:

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**ASKJA OG MIÐI FYRIR TÖFLUGLAS**
ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU**1. HEITI LYFS**

SPRYCEL 70 mg filmuhúðaðar töflur
dasatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 70 mg dasatinib (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: inniheldur mjólkursykureinhýdrat.
Sjá fylgiseðilinn til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 filmuhúðaðar töflur
60 x 1 filmuhúðuð tafla
60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/363/006 - 56 filmuhúðaðar töflur (þynnupakkning)
EU/1/06/363/009 - 60 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammta þynnupakkning)
EU/1/06/363/003 - 60 filmuhúðaðar töflur (töfluglas)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ytri umbúðir:
sprycel 70 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Ytri umbúðir:
Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Ytri umbúðir:
PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

SPRYCEL 70 mg töflur
dasatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Dagatalspakkning:

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**ASKJA OG MIÐI FYRIR TÖFLUGLAS
ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU****1. HEITI LYFS**

SPRYCEL 80 mg filmuhúðaðar töflur
dasatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg dasatinib (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: inniheldur mjólkursykureinhýdrat.
Sjá fylgiseðilinn til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 x 1 filmuhúðuð tafla
30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/363/013 - 30 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammta þynnupakkning)
EU/1/06/363/012 - 30 filmuhúðaðar töflur (töfluglas)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ytri umbúðir:
sprycel 80 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Ytri umbúðir:
Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Ytri umbúðir:
PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

SPRYCEL 80 mg töflur
dasatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**ASKJA OG MIÐI FYRIR TÖFLUGLAS**
ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU**1. HEITI LYFS**

SPRYCEL 100 mg filmhúðaðar töflur
dasatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 100 mg dasatinib (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: inniheldur mjólkursykureinhýdrat.
Sjá fylgiseðilinn til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 x 1 filmhúðuð tafla
30 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/363/011 - 30 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammta þynnupakkning)
EU/1/06/363/010 - 30 filmuhúðaðar töflur (töfluglas)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ytri umbúðir:
sprycel 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Ytri umbúðir:
Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Ytri umbúðir:
PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

SPRYCEL 100 mg töflur
dasatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**ASKJA OG MIÐI FYRIR TÖFLUGLAS**
ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU**1. HEITI LYFS**SPRYCEL 140 mg filmhúðaðar töflur
dasatinib**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 140 mg dasatinib (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAREFNIHjálparefni: inniheldur mjólkursykureinhýdrat.
Sjá fylgiseðilinn til frekari upplýsinga.**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**30 x 1 filmhúðuð tafla
30 filmhúðaðar töflur**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/363/015 - 30 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammta þynnupakkning)
EU/1/06/363/014 - 30 filmuhúðaðar töflur (töfluglas)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ytri umbúðir:
sprycel 140 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Ytri umbúðir:
Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Ytri umbúðir:
PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

SPRYCEL 140 mg töflur
dasatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA OG MIÐI FYRIR TÖFLUGLAS

1. HEITI LYFS

SPRYCEL 10 mg/ml mixtúrduft, dreifa
dasatinib

2. VIRK(T) EFNI

Eitt glas af mixtúrdufti, dreifu inniheldur 990 mg af dasatinibi (sem einhýdrat).
Eftir blöndun inniheldur eitt glas 99 ml af mixtúru, dreifu. Hver ml af dreifu inniheldur 10 mg af dasatinibi (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: inniheldur súkrósa, natríum, natríumbensóat, benósýru, bensýlalkóhól og brennisteinsdíoxíð (E220).
Sjá fylgiseðilinn til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúrduft, dreifa
Ytri umbúðir:
1 glas með 33 g dufti
1 millistykki fyrir glas
1 munngjafarsprauta

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku eftir blöndun.
Eftir blöndun, hristið glasið vel fyrir hverja notkun.
Notið munngjafarsprautuna sem er meðfylgjandi.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Duft: Geymið við lægri hita en 25°C.

Eftir blöndun: Geymið í kæli. Má ekki frjósa. Fleygið ónotaðri dreifu 60 dögum eftir blöndun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/363/016

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ytri umbúðir:

sprycel 10 mg/ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Ytri umbúðir:

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Ytri umbúðir:

PC

SN

NN

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

SPRYCEL 20 mg filmuhúðaðar töflur
SPRYCEL 50 mg filmuhúðaðar töflur
SPRYCEL 70 mg filmuhúðaðar töflur
SPRYCEL 80 mg filmuhúðaðar töflur
SPRYCEL 100 mg filmuhúðaðar töflur
SPRYCEL 140 mg filmuhúðaðar töflur
dasatinib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um SPRYCEL og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota SPRYCEL
3. Hvernig nota á SPRYCEL
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á SPRYCEL
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um SPRYCEL og við hverju það er notað

SPRYCEL inniheldur virka efnið dasatinib. Þetta lyf er notað til að meðhöndla langvinnt kynningahvítblæði (CML) hjá fullorðnum, unglingum og börnum sem hafa náð a.m.k. 1 árs aldri. Hvítblæði er krabbamein í hvítum blóðfrumum. Þessar hvítfrumur hjálpa líkamanum yfirleitt að berjast gegn sýkingum. Hjá sjúklingum með langvinnt kynningahvítblæði byrja hvítfrumur sem nefnast kynningar að fjölga sér stjórnlaust. SPRYCEL hindrar fjölgun þessara hvítblæðisfrumna.

SPRYCEL er einnig notað til meðferðar á Filadelfíulitnings jákvæðu (Ph+) bráðu hvítblæði í eitilfrumum (ALL) hjá fullorðnum, unglingum og börnum sem hafa náð a.m.k. 1 árs aldri og langvinnu kynningahvítblæði (CML) í eitilfrumufasa (lymphoid blast) hjá fullorðnum, sem ekki hafa haft gagn af fyrri meðferðum. Hjá sjúklingum með ALL fjölga hvítfrumur sem kallaðar eru eitilfrumur sér of hratt og þær lifa of lengi. SPRYCEL hindrar fjölgun þessara hvítblæðisfrumna.

Hafir þú einhverjar spurningar varðandi verkunarmáta SPRYCEL eða hvers vegna þér hefur verið ávísað þessu lyfi, skaltu spyrja lækinn.

2. Áður en byrjað er að nota SPRYCEL

Ekki má nota SPRYCEL

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir dasatinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef hugsanlegt er að þú sért með ofnæmi, skaltu ráðfæra þig við lækinn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en SPRYCEL er notað

- ef þú tekur **lyf til blóðþynningar** eða til að koma í veg fyrir blóðtappa (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða SPRYCEL“)
- ef þú ert með lifrar- eða hjartakvilla eða hefur einhvern tímann átt við slíkt að stríða
- ef þú **finnur fyrir öndunarerfiðleikum, brjóstverk eða færð hósta** þegar þú tekur SPRYCEL: þetta getur bent til vöðvasöfnunar í lungum eða brjóstholi (sem getur verið algengara hjá sjúklingum 65 ára og eldri) eða verið vegna breytinga á æðum sem flytja blóð til lungna
- ef þú hefur nokkurn tíma fengið eða gætir núna verið með lifrabólgu B sýkingu. Þetta er vegna þess að SPRYCEL gæti endurvirkjað lifrabólgu B sýkingu, sem getur í sumum tilvikum orðið banvæn. Áður en meðferð er hafin mun lækningin skoða sjúklinga vandlega með tilliti til einkenna sýkingarinnar.
- ef þú færð mar, blæðingu, hita, finnur fyrir þreytu og ringlun þegar þú tekur SPRYCEL skaltu hafa samband við lækningu. Þetta getur bent til skemmda á blóðæðum sem kallast segaöræðakvilli.

Læknirinn mun fylgjast reglulega með heilsufari þínu til að athuga hvort SPRYCEL hafi tilætluð áhrif. Einnig verða blóðpróf tekin reglulega meðan á töku SPRYCEL stendur.

Börn og unglingar

Lyfið má ekki gefa börnum sem eru yngri en 1 árs. Takmörkuð reynsla er af notkun SPRYCEL hjá þessum aldurshópi. Fylgjast á náið með beinvexti og þroska hjá börnum sem fá SPRYCEL.

Notkun annarra lyfja samhliða SPRYCEL

Látið lækningu vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

SPRYCEL umbrottnar að mestu leyti í lifur. Tiltekin lyf geta truflað áhrif SPRYCEL við samhliða notkun.

Þessi lyf má ekki nota samhliða SPRYCEL:

- ketoconazol, itraconazol - þetta eru **sveppalyf**
- erythromycin, clarithromycin, telithromycin - þetta eru **sýklalyf**
- ritonavir - þetta er **veirusýkingalyf**
- fenytoin, carbamazepin, fenobarbital - þau eru notuð til meðferðar á **flogaveiki**
- rifampicin - sem notað er til meðferðar við **berklum**
- famotidin, omeprazol - sem eru lyf sem **hamla myndun magasýru**
- jóhannesarjurt - náttúruylf sem er ekki lyfseðilsskytt og er notað til að meðhöndla **þunglyndi** og aðra kvilla (einnig þekkt sem *Hypericum perforatum*).

Ekki má nota lyf sem binda magasýrur (**sýrubindandi lyf** svo sem álhýdroxíð/eða magnesíumhýdroxíð) **2 tímum fyrir og 2 tímum eftir töku SPRYCEL.**

Látið lækningu vita ef notuð eru **lyf til blóðþynningar** eða til að koma í veg fyrir blóðtappa.

Notkun SPRYCEL með mat eða drykk

Ekki skal taka SPRYCEL með greipaldini eða greipaldinsafa.

Meðganga og brjóstgjöf

Upplýsa skal lækningu tafarlaust um þungun eða ef grunur leikur á þungun. **SPRYCEL má ekki nota á meðgöngu** nema brýna nauðsyn beri til. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlega áhættu við notkun SPRYCEL á meðgöngu.

Bæði konum og körlum sem nota SPRYCEL er ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur.

Ef þú ert með barn á brjósti skaltu segja lækningu frá því. Hætta skal brjóstgjöf meðan á notkun SPRYCEL stendur.

Akstur og notkun véla

Þeir sem finna fyrir aukaverkunum á borð við svima og þokusýn eiga að gæta sérstakrar varúðar við akstur og notkun véla.

SPRYCEL inniheldur mjólkursykur

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á SPRYCEL

Aðeins læknir með reynslu í meðferð á hvítblæði ávísar SPRYCEL. Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. SPRYCEL er ávísað handa fullorðnum og börnum sem hafa náð a.m.k. 1 árs aldri.

Ráðlagður byrjunarskammtur fyrir fullorðna sjúklinga með CML í stöðugum fasa er 100 mg einu sinni á sólarhring.

Ráðlagður byrjunarskammtur fyrir fullorðna sjúklinga með CML í hröðunarfasa eða bráðafasa, eða Ph+ALL er 140 mg einu sinni á sólarhring.

Skammtar hjá börnum með CML í stöðugum fasa eða Ph+ ALL byggist á líkamsþyngd.

SPRYCEL er gefið til inntöku einu sinni á sólarhring annaðhvort sem SPRYCEL töflur eða SPRYCEL mixtúra. SPRYCEL töflur eru ekki ráðlagðar hjá sjúklingum sem vega minna en 10 kg. Nota á mixtúruna handa sjúklingum sem vega minna en 10 kg og sjúklingum sem geta ekki gleypst töflur. Breyting getur orðið á skömmtum þegar skipt er á milli lyfjaforma (þ.e. töflur og mixtúra) þannig að ekki á að skipta úr einu lyfjaformi í annað.

Læknirinn ákveður rétt lyfjaform og réttan skammt sem byggist á þyngd, aukaverkunum og svörum við meðferðinni. Upphafsskammtur SPRYCEL fyrir börn er reiknaður út frá líkamsþyngd eins og sýnt er hér á eftir:

Líkamsþyngd (kg) ^a	Dagsskammtur (mg)
10 til innan við 20 kg	40 mg
20 til innan við 30 kg	60 mg
30 til innan við 45 kg	70 mg
a.m.k. 45 kg	100 mg

^a Töflur eru ekki ráðlagðar hjá sjúklingum sem vega minna en 10 kg, hjá þeim sjúklingum á að nota mixtúru.

Reynsla af meðferð með SPRYCEL hjá börnum yngri en 1 árs er ekki fyrir hendi.

Læknirinn getur ráðlagt stærri eða minni skammt eða stöðvað meðferðina tímabundið, í samræmi við meðferðarsvör. Til að fá stærri eða minni skammt getur þurft að nota mismunandi styrkleika taflnanna.

Hugsanlegt er að töflurnar séu í pakkningu með dagatalsþynnum. Þetta eru þynnur sem sýna vikudagana. Örvar vísa á næstu töflu sem á að taka samkvæmt skammtaáætlun þinni.

Hvernig taka á SPRYCEL

Töflurnar á að taka á sama tíma á hverjum degi. Töflurnar á að gleypa heilar. **Ekki mylja, brjóta eða tyggja þær.** Ekki taka töflur sem hafa verið leystar upp. Ekki er víst að þú fái réttan skammt ef þú mylur, brýtur, tyggur eða sundrar töflunum í vökva. SPRYCEL töflur má taka með mat eða án.

Sérstakar leiðbeiningar um meðhöndlun SPRYCEL

Ólíklegt er að SPRYCEL töflur brotni. Ef það gerist er öðrum en sjúklingnum ráðlagt að nota hanska þegar SPRYCEL er handleikið.

Hve lengi á að nota SPRYCEL

SPRYCEL á að nota daglega þar til lækinn ákveður að notkuninni skuli hætt. Þess skal gætt að SPRYCEL sé notað eins lengi og lækinn hefur mælt fyrir um.

Ef stærri skammtur af SPRYCEL en mælt er fyrir um er tekinn

Hafa skal tafarlaust samband við lækinn ef of margar töflur hafa verið teknar fyrir slysi. Hugsanlega þarf að veita lækishjálp.

Ef gleymist að taka SPRYCEL

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymist hefur að taka. Taka skal næsta skammt samkvæmt áætlun á sama tíma og venjulega.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftirfarandi getur verið merki um alvarlegar aukaverkanir:

- brjóstverkur, öndunarerfiðleikar, hósti eða yfirlið
- **óvæntar blæðingar eða mar** án þess að hafa orðið fyrir áverka
- blóðug uppköst, blóð í hægðum eða þvagi eða hægðir eru svartar
- **merki um sýkingar**, svo sem hiti og mikill hrollur
- hiti, særindi í munni eða hálsi, blöðrumyndun á húð eða flögnun húðar og/eða slímhúðar

Látið lækinn tafarlaust vita ef eitthvað af ofangreindu kemur fram.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- **Sýkingar** (bakteríu-, veiru- og sveppasýkingar)
- **Hjarta og lungu:** mæði
- **Meltingarfæri:** niðurgangur, ógleði eða uppköst
- **Húð, hár, augu og almennar aukaverkanir:** útbrot, hiti, bjúgur í andliti, höndum og fótum, höfuðverkur, þreytu- eða máttleysistilfinning, blæðingar
- **Verkir:** vöðverkir (meðan á meðferð stendur eða eftir að henni lýkur), kviðverkir
- **Rannsóknaniðurstöður geta sýnt:** blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð (daufkyrningafæð), blóðleysi, vökva í lungum.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- **Sýkingar:** lungnabólga, veirusýking af völdum herpes (þ.m.t. cytómegalóveira - CMV), sýking í efri öndunarvegi, alvarleg sýking í blóði og vefjum (þar með talið sjaldgæf tilfelli sem geta verið banvæn)
- **Hjarta og lungu:** hjartsláttarónot, óreglulegur hjartsláttur, hjartabilun, slappur hjartavöðvi, hár blóðþrýstingur, hækkaður blóðþrýstingur í lungum, hósti
- **Meltingartruflanir:** breyting á matarlyst, breyting á bragðskyni, uppþemba eða þaninn kviður, ristilbólga, hægðatregða, brjóstsviði, sár í munni, þyngdaraukning, þyngdartap, magabólga
- **Húð, hár, augu, almennar aukaverkanir:** náladofi, kláði, húðþurrkur, þrymlabólur, bólga í húð, viðvarandi hávaði í eyrum, hármissir, mikil svitamyndun, sjónvandamál (m.a. þokusýn, sjóntruflanir), augnþurrkur, mar, þunglyndi, svefnleysi, hitakóf, sundl, mar, lystarleysi, svefntruungi, almennur bjúgur
- **Verkir:** liðverkir, vöðvamáttleysi, brjóstverkur, dreifðir verkir í höndum og fótum, hrollur, stífleiki í vöðvum og liðum, vöðvakrampar
- **Rannsóknaniðurstöður geta sýnt:** vökva í kringum hjartað, vökva í lungum, hjartsláttaróreglu, daufkyrningafæð með hita, blæðingar í meltingarvegi, mikið magn þvagsýru í blóði.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- **Hjarta og lungu:** hjartaáfall (þar með talið banvænt), bólga í himnunni (gollurshúsi) sem umlykur hjartað, óreglulegur hjartsláttur, brjóstverkur vegna ónógs blóðflæðis til hjartans

(hjartaöng), þrenging í loftvegi sem getur valdið öndunarerfiðleikum, astmi, hækkaður blóðþrýstingur í lungnaslagæðum

- **Meltingartruflanir:** brisbólga, sár í meltingarvegi, bólga í vélinda, þaninn kviður (magi), rofin húð í endaparmi, kyngingarerfiðleikar, bólga í gallblöðru, stífla í gallgöngum, vélindabakflæði (ástand þar sem sýra og annað innihald magans berst til baka upp í hálsinn).
- **Húð, hár, augu, almennar aukaverkanir:** ofnæmisviðbrögð þar á meðal rauðir hnútar í húðinni (þrymlaroði), kvíði, ringlun, skapsveiflur, minnkuð kynhvöt, yfirlið, skjálfti, bólga í auga sem veldur roða eða sársauka, húðsjúkdómur sem einkennist af viðkvæmum, rauðum vel afmörkuðum blettum með skyndilegum hita og fjölgun hvítra blóðkorna (daufkyrninga húðsjúkdómur), heyrnarleysi, viðkvæmni fyrir ljósi, sjónskerðing, aukið tárarenni úr augum, litarbreytingar í húð, bólga í fituvef undir húð, sár á húð, húðvörtur, naglakvillar, breyting á hári, handa- og fótaheilkenni, nýrnabilun, tíð þvaglát, brjóstastækkun hjá karlmönnum, tíðatruflanir, almennur slappleiki og óþægindi, skert starfsemi skjaldkirtils, jafnvægisleysi við gang, beindrep (sjúkdómur með skertu blóðflæði til beina, sem getur orsakað rýrnun beina og beindauða), liðbólga, bólgin húð hvar sem er á líkamanum
- **Verkir:** bólga í bláæð sem getur valdið roða, eymslum og bólgu, sinarbólga
- **Heili:** minnistap
- **Rannsóknaniðurstöður geta sýnt:** óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna og hugsanlega skerta nýrnastarfsemi sem orsakast af úrgangsefnum sem fylgja deyjandi æxlisfrumum (æxlislýsuheilkenni), lág gildi albúmíns í blóðinu, lág gildi eítílfrumna (ein tegund hvítra blóðkorna) í blóði, há gildi kólesteróls í blóði, bólgna eitla, heilablæðingu, óeðlilega rafvirkni í hjarta, hjartastækkun, lifrabólgu, eggjahvítu í þvagi, hækkun kreatínfosfatkínasa (ensím sem aðallega er að finna í hjarta, heila og beinagrindarvöðvum), hækkun trópóníns (ensím sem finnst fyrst og fremst í hjarta og beinagrindarvöðvum), hækkun gamma-glútamýltransferasa (ensím sem finnst fyrst og fremst í lifrinni), mjólkurleitir vökvi í kringum lungu (iðrakirnisbrjóst)

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- **Hjarta og lungu:** stækkun hægri slegils í hjartanu, bólga í hjartavöðva, ýmsir kvillar sem orsakast af hindrun blóðflæðis til hjartavöðvans (brátt kransæðaheilkenni), hjartastopp (blóðflæði frá hjarta stöðvast), kransæðasjúkdómur, bólga í vefnum sem umlykur hjarta og lungu, blóðkekkir, blóðkekkir í lungum
- **Meltingartruflanir:** tap lífsnauðsynlegra næringarefna úr meltingarvegi, garnastífla, bakraufarfstill (óeðlileg opin rauf frá endaparmsopi að húðinni umhverfis endaparmsopið), skert nýrnastarfsemi, sykursýki
- **Húð, hár, augu, almennar aukaverkanir:** krampar, sjóntaugarbólga sem getur valdið sjónskerðingu að einhverju leyti eða blindu, bláir-fjólubláir dröfnóttir flekkir á húð, óeðlilega mikil starfsemi skjaldkirtils, bólga í skjaldkirtli, slingur (ástand sem lýsir sér með skertri vöðvasamhæfingu), erfiðleikar við gang, fósturlát, bólga í æðum í húð, bandvefsmýndun í húð
- **Heili:** heilaslag, tímabundin truflun á taugastarfsemi vegna skerts blóðflæðis, andlitstaugarlömun, vitglöp.
- **Ónæmiskerfi:** veruleg ofnæmisviðbrögð
- **Stoðkerfi og stoðvefur:** seinkun á lokun beinenda sem mynda liðamót, hægur eða seinkaður vöxtur

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Lungnabólga
- Blæðing í kvið eða þörmum sem getur orsakað dauða
- Endurkoma (endurvirkjun) lifrabólgu B sýkingar ef þú hefur áður verið með lifrabólgu B (sýking í lifur)
- Viðbrögð með hita, blöðrum á húð og sáramyndun á slímhúð
- Sjúkdómur í nýrum með einkennum eins og bjúg og óeðlilegum rannsóknarniðurstöðum eins og eggjahvítu í þvagi og lág gildi próteina í blóði
- Skemmd í blóðæðum sem kallast segaöræðakvilli þ.m.t. fækkun rauðra blóðkorna, fækkun blóðflagna og myndun blóðtappa

Læknirinn mun skoða þig með tilliti til sumra þessara aukaverkana meðan á meðferðinni stendur.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á SPRYCEL

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasamiðanum, þynnunni eða öskjunni á eftir fyrnist eða EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

SPRYCEL inniheldur

- Virka innihaldsefnið er dasatinib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg eða 140 mg af dasatinibi (sem einhýdrat).
- Önnur innihaldsefni eru:
 - *Töflukjarni*: mjólkursykureinhýdrat (sjá kafla 2 „SPRYCEL inniheldur mjólkursykur“), örkristallaður sellulósi, croscarmellos natríum, hýdroxýprópýlsellulósi, magnesíumsterat
 - *Filmuhúð*: híprómellósa, títantvíoxíð, makrógól 400

Lýsing á útliti SPRYCEL og pakkningastærðir

SPRYCEL 20 mg filmuhúðaða taflan er hvít til beinhvít, kúpt á báðum hliðum, kringlótt með „BMS“ greipt í aðra hliðina og „527“ í hina.

SPRYCEL 50 mg filmuhúðaða taflan er hvít til beinhvít, kúpt á báðum hliðum, sporöskjulaga með „BMS“ greipt í aðra hliðina og „528“ í hina.

SPRYCEL 70 mg filmuhúðaða taflan er hvít til beinhvít, kúpt á báðum hliðum, kringlótt með „BMS“ greipt í aðra hliðina og „524“ í hina.

SPRYCEL 80 mg filmuhúðaða taflan er hvít til beinhvít, kúpt á báðum hliðum, þríhyrnd með „BMS 80“ greipt í aðra hliðina og „855“ í hina.

SPRYCEL 100 mg filmuhúðaða taflan er hvít til beinhvít, kúpt á báðum hliðum, sporöskjulaga með „BMS 100“ greipt í aðra hliðina og „852“ í hina.

SPRYCEL 140 mg filmuhúðaða taflan er hvít til beinhvít, kúpt á báðum hliðum, kringlótt með „BMS 140“ greipt í aðra hliðina og „857“ í hina.

SPRYCEL 20 mg, 50 mg eða 70 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í öskjum með 56 filmuhúðuðum töflum í 4 dagatalsþynnum og 14 töflur í hverri þynnu og í öskjum með 60 x 1 filmuhúðuðum töflum í rifgötuðum stakskammtaþynnum. Þær eru einnig fáanlegar í glösum með öryggislöki með 60 filmuhúðuðum töflum. Hver askja inniheldur eitt glas.

SPRYCEL 80 mg, 100 mg eða 140 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í öskjum með 30 x 1 filmuhúðuðum töflum í rifgötuðum stakskammtabynnum. Þær eru einnig fáanlegar í glösum með öryggisloki með 30 filmuhúðuðum töflum. Hver askja inniheldur eitt glas.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.emea.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

SPRYCEL 10 mg/ml mixtúrduft, dreifa dasatinib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um SPRYCEL og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota SPRYCEL
3. Hvernig nota á SPRYCEL
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á SPRYCEL
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um SPRYCEL og við hverju það er notað

SPRYCEL inniheldur virka efnið dasatinib. Þetta lyf er notað til að meðhöndla langvinnt kynningahvítblæði (CML) og Fíladelfíulitnings jákvætt (Ph+) brátt hvítblæði í eitilfrumum (ALL) hjá unglingum og börnum sem hafa náð a.m.k. 1 árs aldri. Hvítblæði er krabbamein í hvítum blóðfrumum. Þessar hvítfrumur hjálpa líkamanum yfirleitt að berjast gegn sýkingum. Hjá sjúklingum með langvinnt kynningahvítblæði byrja hvítfrumur sem nefnast kynningar að fjölga sér stjórnlaust. SPRYCEL hindrar fjölgun þessara hvítblæðisfrumna.

Hafir þú einhverjar spurningar varðandi verkunarmáta SPRYCEL eða hvers vegna þér eða barni þínu hefur verið ávísað þessu lyfi, skaltu spyrja lækinn.

2. Áður en byrjað er að nota SPRYCEL

Ekki má nota SPRYCEL

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir dasatinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef hugsanlegt er að þú eða barn þitt sé með ofnæmi, skaltu ráðfæra þig við lækinn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en SPRYCEL er notað

- ef þú tekur **lyf til blóðþynningar** eða til að koma í veg fyrir blóðtappa (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða SPRYCEL“)
- ef þú ert með lifrar- eða hjartakvilla eða hefur einhvern tímann átt við slíkt að stríða
- ef þú **finnur fyrir öndunarerfiðleikum, brjóstverk eða færð hósta** þegar þú tekur SPRYCEL: þetta getur bent til vöðvasöfnunar í lungum eða brjóstholi (sem getur verið algengara hjá sjúklingum 65 ára og eldri) eða verið vegna breytinga á æðum sem flytja blóð til lungna
- ef þú hefur nokkurn tíma fengið eða gætir núna verið með lifrabólgu B sýkingu. Þetta er vegna þess að SPRYCEL gæti endurvirkjað lifrabólgu B sýkingu, sem getur í sumum tilvikum orðið banvæn. Áður en meðferð er hafin mun lækinn skoða sjúklinga vandlega með tilliti til einkenna sýkingarinnar.

- ef þú færð mar, blæðingu, hita, finnur fyrir þreytu og ringlun þegar þú tekur SPRYCEL skaltu hafa samband við lækinn. Þetta getur bent til skemmda á blóðæðum sem kallast segaöræðakvilli.

Læknirinn mun fylgjast reglulega með heilsufari þínu til að athuga hvort SPRYCEL hafi tilætluð áhrif. Einnig verða blóðpróf tekin reglulega meðan á töku SPRYCEL stendur.

Börn og unglingar

Lyfið má ekki gefa börnum sem eru yngri en 1 árs.

Fylgjast á náið með beinvexti og þroska hjá börnum sem fá SPRYCEL.

Notkun annarra lyfja samhliða SPRYCEL

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

SPRYCEL umbrottnar að mestu leyti í lifur. Tiltekin lyf geta truflað áhrif SPRYCEL við samhliða notkun.

Þessi lyf má ekki nota samhliða SPRYCEL:

- ketoconazol, itraconazol - þetta eru **sveppalyf**
- erythromycin, clarithromycin, telithromycin - þetta eru **sýklalyf**
- ritonavir - þetta er **veirusýkingalyf**
- fenytoin, carbamazepin, fenobarbital - þau eru notuð til meðferðar á **flogaveiki**
- rifampicin - sem notað er til meðferðar við **berklum**
- famotidin, omeprazol - sem eru lyf sem **hamla myndun magasýru**
- jóhannesarjurt - náttúruleyfið sem er ekki lyfseðilsskytt og er notað til að meðhöndla **þunglyndi** og aðra kvilla (einnig þekkt sem *Hypericum perforatum*)

Ekki má nota lyf sem binda magasýrur (**sýrubindandi lyf** svo sem álhýdroxíð/eða magnesíumhýdroxíð) **2 tímum fyrir og 2 tímum eftir töku SPRYCEL.**

Látið lækinn vita ef notuð eru **lyf til blóðþynningar** eða til að koma í veg fyrir blóðtappa.

Notkun Sprycel með mat eða drykk

Ekki skal taka SPRYCEL með greipaldini eða greipaldinsafa.

Meðganga og brjóstgjöf

Upplýsa skal lækinn tafarlaust um þungun eða ef grunur leikur á þungun. **SPRYCEL má ekki nota á meðgöngu** nema brýna nauðsyn beri til. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlega áhættu við notkun SPRYCEL á meðgöngu.

Bæði konum og körlum sem nota SPRYCEL er ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur.

Ef þú ert með barn á brjósti skaltu segja læknum frá því. Hætta skal brjóstgjöf meðan á notkun SPRYCEL stendur.

Akstur og notkun véla

Þeir sem finna fyrir aukaverkunum á borð við svima og þokusýn eiga að gæta sérstakrar varúðar við akstur og notkun véla.

SPRYCEL inniheldur súkrósa

Ef óþol fyrir syknum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn. Inniheldur 0,29 g af súkrósa í hverjum ml af mixtúru. Sykursjúkir þurfa að hafa það í huga. Getur skemmt tennur.

SPRYCEL inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 2,1 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum ml af SPRYCEL mixtúru. Í 16 ml hámarksskammti mixtúrunnar á dag jafngildir það 1,7% af ráðlögðum hámarksdagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO).

SPRYCEL inniheldur bensósýru og natríumbensóat

Lyfið inniheldur 0,25 mg af bensósýru í hverjum ml af mixtúru og 0,25 mg af natríumbensóati í hverjum ml af mixtúru.

Bensósýra/bensósalt getur aukið gulu (gulnun húðar og augna) í nýburum (allt að 4 vikna).

SPRYCEL inniheldur bensýlalkóhól

SPRYCEL inniheldur 0,017 mg bensýlalkóhól í hverjum ml af mixtúru.

Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Notkun SPRYCEL er ekki ráðlögð á meðgöngu. Pungaðar konur og konur sem hafa barn á brjósti eiga að leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi. Mikið magn bensýlalkóhóls getur safnast upp í líkamanum og valdið aukaverkunum (kallast blóðsýring).

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóm. Það er vegna þess að mikið magn bensýlalkóhóls getur safnast upp í líkamanum og valdið aukaverkunum (kallast blóðsýring).

SPRYCEL inniheldur brennisteinsdíoxíð (E220)

Getur í undantekningartilvikum valdið ofnæmisviðbrögðum og berkjukrampa.

3. Hvernig nota á SPRYCEL

Aðeins læknir með reynslu í meðferð á hvítblæði ávísar SPRYCEL. Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

SPRYCEL mixtúra er tekin einu sinni á dag. Læknirinn ákveður réttan skammt sem byggist á þyngd. Upphafsskammtur SPRYCEL er reiknaður út frá líkamsþyngd eins og sýnt er hér á eftir:

Líkamsþyngd (kg)	Dagsskammtur (mg)
5 til innan við 10 kg	4 ml (40 mg)
10 til innan við 20 kg	6 ml (60 mg)
20 til innan við 30 kg	9 ml (90 mg)
30 til innan við 45 kg	10.5 ml (105 mg)
a.m.k. 45 kg	12 ml (120 mg)

SPRYCEL er einnig fánlegt sem töflur fyrir fullorðna og börn frá eins árs aldri sem eru þyngri en 10 kg. Nota á mixtúru handa sjúklingum sem vega minna en 10 kg og sjúklingum sem geta ekki gleypst töflur. Breyting getur orðið á skömmtum þegar skipt er á milli lyfjaforma (þ.e. töflur og mixtúru) þannig að ekki á að skipta úr einu lyfjaformi í annað. Læknirinn ákveður rétt lyfjaform og réttan skammt sem byggist á þyngd, aukaverkunum og svörun við meðferðinni.

Reynsla af meðferð með SPRYCEL hjá börnum yngri en 1 árs er ekki fyrir hendi.

Læknirinn getur ráðlagt stærri eða minni skammt eða stöðvað meðferðina tímabundið, í samræmi við meðferðarsvörun.

Hvernig nota á SPRYCEL

Lyfjafræðingur eða til þess hæfur heilbrigðisstarfsmaður blandar SPRYCEL mixtúruna áður en þú færð hana.

Taka á SPRYCEL sama tíma á hverjum degi. SPRYCEL má taka með mat eða án. Tilbúna mixtúru má blanda saman við mjólk, jógúrt, epladjús eða eplamauk.

Sjá „Leiðbeiningar um lyfjagjöf fyrir sjúkling“ í lok fylgiseðilsins fyrir gjöf SPRYCEL mixtúru.

Sérstakar leiðbeiningar um meðhöndlun SPRYCEL

Öðrum en sjúklingnum er ráðlagt að nota hanska þegar SPRYCEL er handleikið.

Þungaðar konur og konur með barn á brjósti eiga að forðast útsetningu fyrir SPRYCEL mixtúrudufti, dreifu.

Hve lengi á að nota SPRYCEL

SPRYCEL á að nota daglega þar til lækningin ákveður að notkuninni skuli hætt. Þess skal gætt að SPRYCEL sé notað eins lengi og lækningin hefur mælt fyrir um.

Ef stærri skammtur af SPRYCEL en mælt er fyrir um er tekinn

Hafa skal **tafarlaust** samband við lækningu ef fyrir slysi er tekið of mikið af SPRYCEL. Hugsanlega þarf að veita læknishjálp.

Ef gleymist að taka SPRYCEL

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Taka skal næsta skammt samkvæmt áætlun á sama tíma og venjulega.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftirfarandi getur verið merki um alvarlegar aukaverkanir:

- brjóstverkur, öndunarerfiðleikar, hósti eða yfirlið
- **óvæntar blæðingar eða mar** án þess að hafa orðið fyrir áverka
- blóðug uppköst, blóð í hægðum eða þvagi eða hægðir eru svartar
- **merki um sýkingar**, svo sem hiti og mikill hrollur
- hiti, særindi í munni eða hálsi, blöðrumyndun á húð eða flögnun húðar og/eða slímhúðar

Látið lækningin tafarlaust vita ef eitthvað af ofangreindu kemur fram.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- **Sýkingar** (bakteríu-, veiru- og sveppasýkingar)
- **Hjarta og lungu:** mæði
- **Meltingartruflanir:** niðurgangur, ógleði eða uppköst
- **Húð, hár, augu og almennar aukaverkanir:** útbrot, hiti, bjúgur í andliti, höndum og fótum, höfuðverkur, þreytu- eða máttleysistilfinning, blæðingar
- **Verkir:** vöðvaverkir (meðan á meðferð stendur eða eftir að henni lýkur), kviðverkir
- **Rannsóknaniðurstöður geta sýnt:** blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð (daufkyrningafæð), blóðleysi, vökva í lungum.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- **Sýkingar:** lungnabólga, veirusýking af völdum herpes (þ.m.t. cytómeagalóveira - CMV), sýking í efri öndunarvegi, alvarleg sýking í blóði og vefjum (þar með talið sjaldgæf tilfelli sem geta verið banvæn)
- **Hjarta og lungu:** hjartsláttarónot, óreglulegur hjartsláttur, hjartabilun, slappur hjartavöðvi, hár blóðþrýstingur, hækkaður blóðþrýstingur í lungum, hósti
- **Meltingartruflanir:** breyting á matarlyst, breyting á bragðskyni, uppbemba eða þaninn kviður, ristilbólga, hægðatregða, brjóstsviði, sár í munni, þyngdaraukning, þyngdartap, magabólga
- **Húð, hár, augu, almennar aukaverkanir:** náladofi, kláði, húðþurrkur, þrymlabólur, bólga í húð, viðvarandi hávaði í eyrum, hármissir, mikil svitamyndun, sjónvandamál (m.a. þokusýn,

- sjóntruflanir), augnþurrkur, mar, þunglyndi, svefnleysi, hitakóf, sundl, mar, lystarleysi, svefndrungi, almennur þjúgur
- **Verkir:** liðverkir, vöðvamáttleysi, brjóstverkur, dreifðir verkir í höndum og fótum, hrollur, stífleiki í vöðvum og liðum, vöðvakrampar
- **Rannsóknaniðurstöður geta sýnt:** vökva í kringum hjartað, vökva í lungum, hjartsláttaróreglu, daufkyrningafæð með hita, blæðingar í meltingarvegi, mikið magn þvagsýru í blóði.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- **Hjarta og lungu:** hjartaáfall (þar með talið banvænt), bólga í himnunni (gollurshúsi) sem umlykur hjartað, óreglulegur hjartsláttur, brjóstverkur vegna ónógs blóðflæðis til hjartans (hjartaöng), þrenging í loftvegi sem getur valdið öndunarerfiðleikum, astmi, hækkaður blóðþrýstingur í lungnaslagæðum
- **Meltingartruflanir:** brisbólga, sár í meltingarvegi, bólga í vélinda, þaninn kviður (magi), rofin húð í endaparmi, kyngingarerfiðleikar, bólga í gallblöðru, stífla í gallgöngum, vélindabakflæði (ástand þar sem sýra og annað innihald magans berst til baka upp í hálsinn)
- **Húð, hár, augu, almennar aukaverkanir:** ofnæmisviðbrögð þar á meðal rauðir hnútar í húðinni (þrymlaroði), kvíði, ringlun, skapsveiflur, minnkuð kynhvöt, yfirlið, skjálfti, bólga í auga sem veldur roða eða sársauka, húðsjúkdómur sem einkennist af viðkvæmum, rauðum vel afmörkuðum blettum með skyndilegum hita og fjölgun hvítra blóðkorna (daufkyrninga húðsjúkdómur), heyrnarleysi, viðkvæmni fyrir ljósi, sjónskerðing, aukið tárarennslí úr augum, litarbreytingar í húð, bólga í fituvef undir húð, sár á húð, húðvörtur, naglakvillar, breyting á hári, handa- og fótaheilkenni, nýrnabilun, tíð þvaglát, brjóstastækkun hjá karlmönnum, tíðatruflanir, almennur slappleiki og óþægindi, skert starfsemi skjaldkirtils, jafnvægisleysi við gang, beindrep (sjúkdómur með skertu blóðflæði til beina, sem getur orsakað rýrnun beina og beindauða), liðbólga, bólgin húð hvar sem er á líkamanum
- **Verkir:** bólga í bláæð sem getur valdið roða, eymslum og bólgu, sinarbólga
- **Heili:** minnistap
- **Rannsóknaniðurstöður geta sýnt:** óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna og hugsanlega skerta nýrnastarfsemi sem orsakast af úrgangsefnum sem fylgja deyjandi æxlisfrumum (æxlislýsuheilkenni), lág gildi albúmíns í blóðinu, lág gildi eítílfrumna (ein tegund hvítra blóðkorna) í blóði, há gildi kólesteróls í blóði, bólgna eitla, heilablæðingu, óeðlilega rafvirkni í hjarta, hjartastækkun, lifrabólgu, eggjahvítu í þvagi, hækkun kreatínfosfatkínasa (ensím sem aðallega er að finna í hjarta, heila og beinagrindarvöðvum), hækkun trópóníns (ensím sem finnst fyrst og fremst í hjarta og beinagrindarvöðvum), hækkun gamma-glútamýltransferasa (ensím sem finnst fyrst og fremst í lifrinni), mjólkurleitir vökvi í kringum lungu (iðrakirnisbrjóst)

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- **Hjarta og lungu:** stækkun hægri slegils í hjartanu, bólga í hjartavöðva, ýmsir kvillar sem orsakast af hindrun blóðflæðis til hjartavöðvans (brátt kransæðaheilkenni), hjartastopp (blóðflæði frá hjarta stöðvast), kransæðasjúkdómur, bólga í vefnum sem umlykur hjarta og lungu, blóðkekkir, blóðkekkir í lungum
- **Meltingartruflanir:** tap lífsnauðsynlegra næringarefna úr meltingarvegi, garnastífla, bakraufarfstíll (óeðlileg opin rauf frá endaparmsopi að húðinni umhverfis endaparmsopið), skert nýrnastarfsemi, sykursýki
- **Húð, hár, augu, almennar aukaverkanir:** krampar, sjóntaugarbólga sem getur valdið sjónskerðingu að einhverju leyti eða blindu, bláir-fjólubláir dröfnóttir flekkir á húð, óeðlilega mikil starfsemi skjaldkirtils, bólga í skjaldkirtli, slingur (ástand sem lýsir sér með skertri vöðvasamhæfingu), erfiðleikar við gang, fósturlát, bólga í æðum í húð, bandvefsmyndun í húð
- **Heili:** heilaslag, tímabundin truflun á taugastarfsemi vegna skerts blóðflæðis, andlitstaugarlömun, vitglöp.
- **Ónæmiskerfi:** veruleg ofnæmisviðbrögð
- **Stoðkerfi og stoðvefur:** seinkun á lokun beinenda sem mynda liðamót, hægur eða seinkaður vöxtur

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Lungnabólga

- Blæðing í kvið eða þörmum sem getur orsakað dauða
- Endurkoma (endurvirkjun) lifrabólgu B sýkingar ef þú hefur áður verið með lifrabólgu B (sýking í lifur)
- Viðbrögð með hita, blóðrum á húð og sáramyndun á slímhúð
- Sjúkdómur í nýrum með einkennum eins og bjúg og óeðlilegum rannsóknarniðurstöðum eins og eggjahvíta í þvagi og lág gildi próteina í blóði
- Skemmd í blóðæðum sem kallast segaöræðakvilli þ.m.t. fækkun rauðra blóðkorna, fækkun blóðflagna og myndun blóðtappa

Læknirinn mun skoða þig með tilliti til sumra þessara aukaverkana meðan á meðferðinni stendur.

Tilkynning aukaverkana

Látið **lækninn eða lyfjafræðing** vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á SPRYCEL

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasamiðanum, þynnunni eða öskjunni á eftir fyrnist eða EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Duft

Geymið við lægri hita en 25°C.

Eftir blöndun

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Fargið ónotaðri mixtúru 60 dögum eftir blöndun.

Tilbúna mixtúru, sem hefur verið blandað í mjólk, jógúrt, epladýs eða eplamauk, má geyma við eða undir 25°C í allt að 1 klst.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

SPRYCEL inniheldur

- Virka innihaldsefnið er dasatinib. Eitt glas af mixtúrudufti, dreifu inniheldur 990 mg af dasatinibi (sem einhýdrat). Eftir blöndun inniheldur eitt glas 99 ml af mixtúru, dreifu. Hver ml af mixtúru, dreifu inniheldur 10 mg af dasatinibi (sem einhýdrat).
- Önnur innihaldsefni eru: súkrósi, carmellos natrium, simethicon fleyti (sem samanstendur af simeticoni, polyethylen glycol sorbitan tristearati, polyethoxylat stearati, glyceridum, methylcellulosa, xanthan gúmmíi, bensósýru, sorbicsýru, brennisteinssýru), tartaricsýra, vatnsfrítt trinatriumcítat, natriumbensóat (E211), vatnsfrí kísilkvoða, blandað berjabragðefni [inniheldur bensýlalkóhól, brennisteinsdíoxíð] (sjá kafla 2 „Áður en byrjað er að nota SPRYCEL“).

Lýsing á útliti SPRYCEL og pakkningastærðir

SPRYCEL er hvítt til beinhvítt mixtúruduft fyrir dreifu sem myndar hvíta eða gula ógegnsæja mixtúru eftir blöndun með vatni.

Eitt 120 ml plastglas (með barnaöryggisloki) inniheldur 33 g af mixtúrudufti, dreifu.

Eftir blöndun inniheldur eitt glas 99 ml af mixtúru þar sem 90 ml eru ætlaðir fyrir skömmtun og lyfjagjöf.

Hver pakkning inniheldur einnig millistykki og 12 ml munngjafarsprautu í innsigluðum plastpoka.

Hver askja inniheldur eitt glas.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15, Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare, V14 DD39
Írland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu:

<http://www.emea.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Leiðbeiningar um lyfjagjöf fyrir sjúkling

Þessar leiðbeiningar sýna hvernig á að gefa sjúklingnum skammt af SPRYCEL mixtúru. Eftir að lyfjafræðingur eða heilbrigðisstarfsmaður hefur blandað mixtúruna á eingöngu að gefa mixtúruna með munngjafarsprautunni sem fylgir hverri pakkningu. Læknirinn ákveður réttan skammt sem byggist á aldri og þyngd. Þú skalt lesa leiðbeiningarnar og vertu viss um að þú skiljir þær áður en þú ferð að nota mixtúruna.

Það sem þú þarft að vita áður en notkun lyfsins hefst

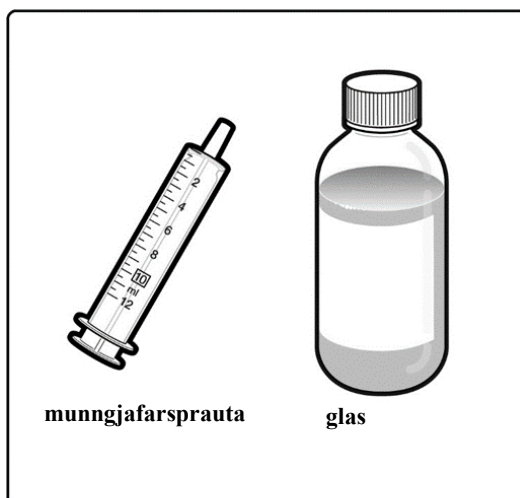
- Taktu SPRYCEL mixtúru á fastandi maga eða eftir að hafa borðað.
- Þvoðu hendurnar fyrir og eftir hverja notkun.
- Geymdu blandaða mixtúru í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.
- Skoðaðu heildarmagn ávísaðs skammts og athugaðu fjölda millilítra (ml) sem þú þarft.
- Ef það magn sem þarf er meira en 11 ml verður að skipta því í 2 skammta eins og sýnt er hér á eftir:

Hvernig skipta á skammti sem er stærri en 11 ml

Ávísaður skammtur (ml)	Fyrri skammtur (ml)	Seinni skammtur (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Áður en þú útbýrð skammt af SPRYCEL mixtúru handa sjúklingnum skaltu hafa eftirfarandi við höndina:

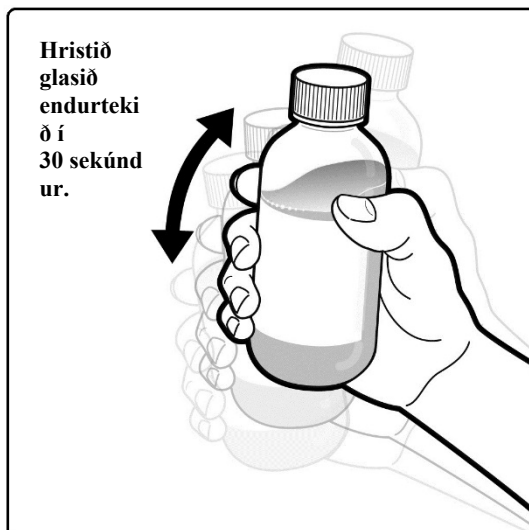
- Pappírspurrku
- 1 SPRYCEL glas með mixtúrisem inniheldur hvíta eða gula ógegnisæa dreifu.
- 12-ml inntökusprautu sem fylgir glasinu.
- Lítið ílát með vatni til þess að skola sprautuna.



Útbúið SPRYCEL mixtúru vandlega fyrir lyfjagjöf, mælið skammtinn og fyllið sprautuna:

1. Blandið SPRYCEL mixtúruna í lokuðu glasinu með því að hrista það í 30 sekúndur.

- Hristið vel fyrir hverja notkun.

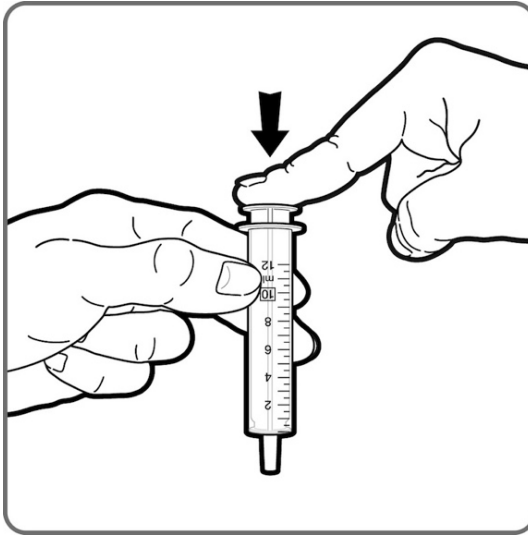


2. Takið lokið af glasinu. Gangið úr skugga um að millistykkinu sem er á glasinu fyrir sprautuna hafi verið þrýst vandlega í glasið.

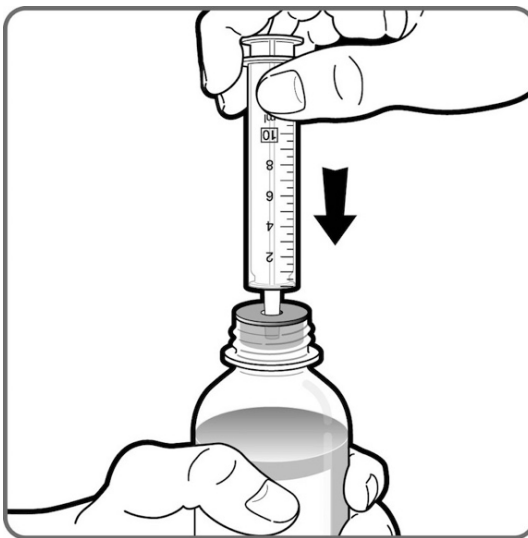


3. Skoðið kvarðann á sprautunni til þess að sjá hve mikið eigi að draga upp í sprautuna áður en byrjað er. Athugið að kvarðinn á sprautunni er í ml. Finnið strikið sem passar við skammtinn sem lækinnirinn ávísarði.

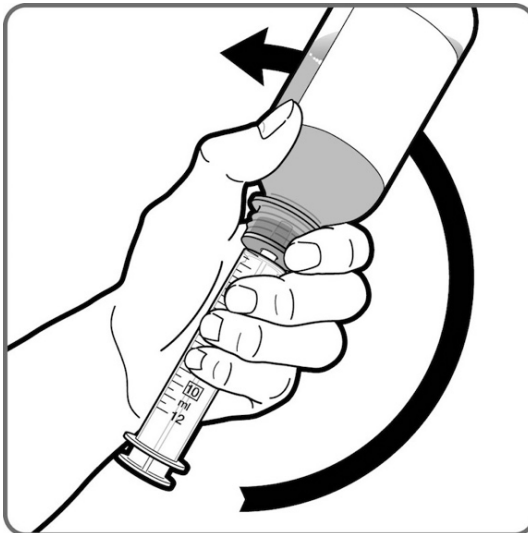
Fyrir hverja notkun á að ganga úr skugga um að sprautustimplinum hafi verið þrýst alveg niður í botn sprautunnar.



4. Með glasið í uppréttri stöðu á að setja enda sprautunnar tryggilega ofan í millistykkið á glasinu.

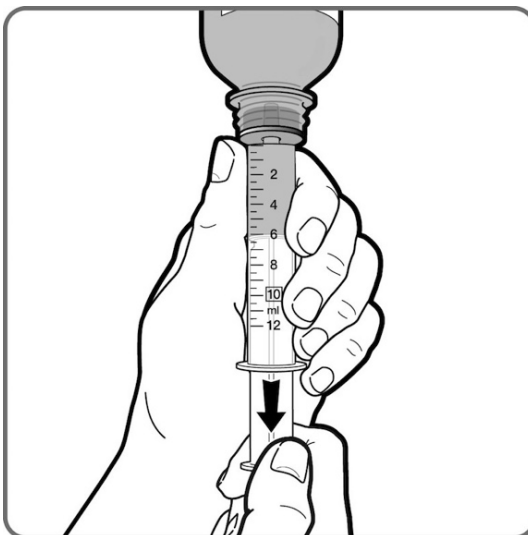


5. Með sprautuendann vandlega í glasinu á að snúa glasinu þannig að sprautan sé á hvolfi.

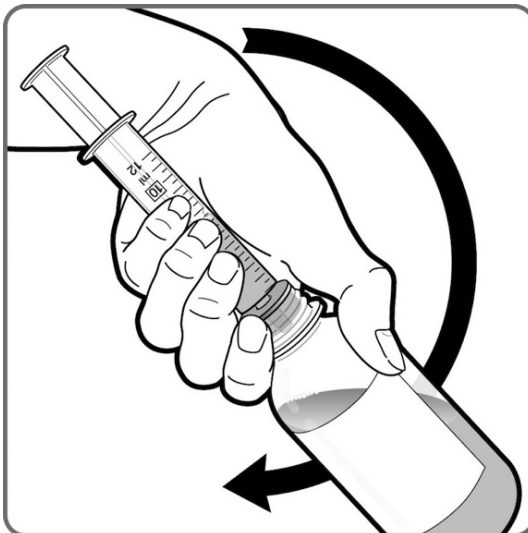


6. Dragið rólega ávísuðu magni af SPRYCEL mixtúru upp með því að toga í sprautustimpilinn þangað til hann nær að strikinu fyrir ávísaða skammtinn.

- Haldið stimplinum til að koma í veg fyrir að hann hreyfist. Það getur verið lofttæmi þegar stimplinum er þrýst aftur í sprautubolinn.
- Ef ekki er hægt að fylla upp í heilan skammt úr einu glasi á að nota annað glas til að ná ávísuðum skammti. Gætið þess að hrista seinna glasið fyrir notkun.



7. Meðan sprautuendanum er haldið vandlega í glasinu á að snúa glasinu ásamt sprautunni í upprétta stöðu.



8. Takið sprautuna úr glasinu og gætið að því að þrýsta stimplinum ekki niður.

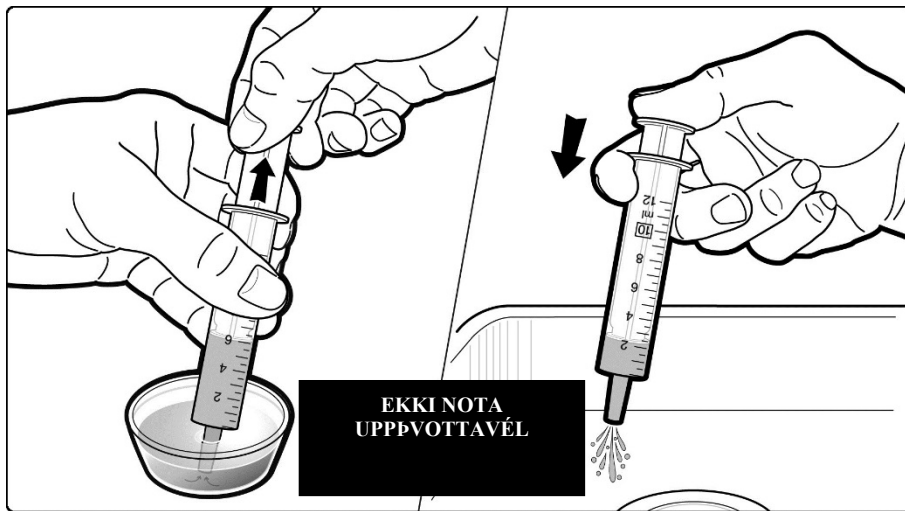


9. Með sjúklinginn í uppréttri stöðu á að setja enda sprautunnar í munn sjúklingsins milli innanverðar kinnar og tungu. Þrýstið stimplinum rólega niður þar til allur skammturinn hefur verið gefinn.



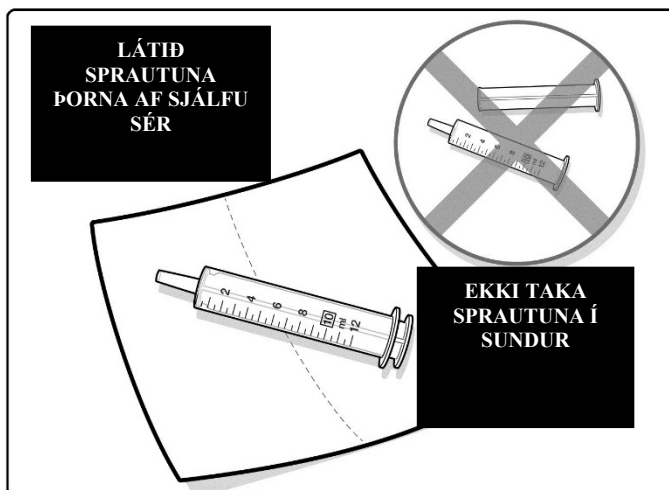
- Gangið úr skugga um að sjúklingurinn hafi kyngt öllum skammtinum.
- Ef annar skammtur er nauðsynlegur til að fá allan ávísaða skammtinn á að endurtaka lið 3 til og með lið 10.
- Setjið lokið aftur á glasið og lokið því vandlega. Geymið í uppréttri stöðu.

10. Þvoið sprautuna að utan og innan með vatni og látið þorna eftir hverja notkun til þess að nota aftur næsta dag.



- **EKKI setja í uppþvottavél.**
- **EKKI taka sprautuna í sundur til þess að hún skemmist ekki.**

11. Sjá fylgiseðilinn (sjá kafla 5 „Hvernig geyma á SPRYCEL“) fyrir leiðbeiningar um hvernig eigi að farga ónotuðu lyfi, sprautu og glasi.



Ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig eigi að útbúa og gefa skammt af SPRYCEL dreifu skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar fyrir blöndun mixtúruðufts, dreifu

SPRYCEL mixtúruðufti, dreifu á að blanda samkvæmt eftirfarandi:

Athugið: Ef þú þarft að blanda fleiri en eitt glas skaltu klára að blanda eitt glas í einu.

Þvoðu hendurnar áður en blöndun hefst. Þetta ferli fer fram á hreinum fleti.

Skref 1: Bankið létt í botninn á hverju glasi (með 33 g SPRYCEL mixtúruðufti, dreifu) til þess að losa um duftið. Fjarlægið öryggislokið og þynnuinnsiglið. Bætið 77,0 ml af hreinsuðu vatni, hellið öllu í einu í glasið lokið vandlega.

Skref 2: Hvolfið glasinu strax og hristið kröftuglega ekki skemur en 60 sekúndur til þess að fá einsleita dreifu. Ef klumpar eru sjáanlegir á að halda áfram að hrista þar til þeir eru horfnir. Með þessari blöndun fást 90 ml (magn sem hægt er að gefa) af 10 mg/ml SPRYCEL mixtúru, dreifu.

Skref 3: Takið lokið af og setjið millistykkið (PIBA) inn í háls glassins og lokið glasinu vandlega með öryggislokinu.

Skref 4: Skrifðið fyrningardagsetningu blönduðu mixtúrunnar á miðann á glasinu (fyrningardagsetning blönduðu mixtúrunnar er 60 dögum eftir blöndun).

Skref 5: Afhendið sjúklingnum eða umönnunaraðila glasið með ásettu millistykkinu, fylgiseðli og munngjafarsprautu í upprunarlegum umbúðum. Minnið sjúklinginn eða umönnunaraðilann á að hrista glasið kröftuglega fyrir hverja notkun.