

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

SPRYCEL 10 mg/ml pulver till oral suspension

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En flaska pulver till oral suspension innehåller 990 mg dasatinib (som monohydrat).

Efter beredning innehåller en flaska 99 ml oral suspension. Varje ml oral suspension innehåller 10 mg dasatinib (som monohydrat).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje ml oral suspension innehåller cirka 291 mg sackaros, 2,1 mg natrium, 0,25 mg natriumbensoat, 0,25 mg bensoesyra, 0,017 mg bensylalkohol och < 10 ppm svaveldioxid (E220).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Pulver till oral suspension.

Vitt till benvitt pulver.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

SPRYCEL är indicerat för behandling av pediatrika patienter med:

- nydiagnostiserad Philadelphia-kromosom-positiv (Ph+) kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas eller Ph+ KML i kronisk fas med resistens eller intolerans mot tidigare behandling inklusive imatinib.
- nydiagnostiserad Ph+ akut lymfatisk leukemi (ALL) i kombination med kemoterapi

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Dosering är baserad på kroppsvikt (se tabell 1). Dasatinib administreras oralt en gång dagligen i form av antingen SPRYCEL pulver till oral suspension eller filmdragerade tabletter (se produktresumén för SPRYCEL filmdragerade tabletter). Dosen bör räknas om var tredje månad på grund av viktändring, eller oftare om nödvändigt. Tabletter rekommenderas inte till patienter som väger mindre än 10 kg. Pulver till oral suspension ska användas till dessa patienter. Dosökning eller dosminskning rekommenderas enligt patientens svar och tolerabilitet. Det finns ingen erfarenhet av behandling med SPRYCEL hos barn under 1 år.

SPRYCEL filmdragerade tabletter och SPRYCEL pulver till oral suspension är inte bioekvivalenta. Patienter som kan svälja tabletter och som behöver byta från SPRYCEL pulver till oral suspension till SPRYCEL tabletter, eller patienter som inte kan svälja tabletter och önskar byta till oral suspension, kan göra det under förutsättning att rätt doseringsrekommendation följs.

Den rekommenderade startdosen av SPRYCEL pulver till oral suspension för pediatrika patienter med Ph+ KML i kronisk fas eller Ph+ ALL och vuxna patienter med Ph+ KML i kronisk fas som inte kan svälja tabletter framgår av tabell 1.

**Tabell 1: Dosering av SPRYCEL pulver till oral suspension för patienter med Ph+ KML i kronisk fas och pediatrika patienter med Ph+ ALL
(10 mg/ml suspension efter beredning)**

Kroppsvikt (kg)	Daglig dos, ml (mg)
5 - < 10 kg	4 ml (40 mg)
10 - < 20 kg	6 ml (60 mg)
20 - < 30 kg	9 ml (90 mg)
30 - < 45 kg	10,5 ml (105 mg)
≥ 45 kg	12 ml (120 mg)

Dosering för användning av pulver till oral suspension hos vuxna patienter med accelererad, myeloid eller lymfoid blastfas (avancerad fas), KML eller Ph + ALL har inte fastställts.

Behandlingstid

I kliniska studier fortsatte behandlingen med SPRYCEL av vuxna med Ph+ KML i kronisk fas, KML i accelererad fas, myeloid eller lymfoid KML i blastfas (avancerad fas) eller Ph+ ALL, och av barn med Ph+ KML i kronisk fas, till sjukdomsprogression eller till dess den inte längre tolererades av patienten. Effekten av att stoppa behandlingen, för långsiktigt sjukdomsutfall, efter det att ett

cytogenetiskt eller molekyllärt svar [inklusive fullständigt cytogenetiskt svar (CCyR), betydande molekyllärt svar (MMR) och MR4.5] uppnåtts har inte undersökts.

I kliniska studier fortsatte behandlingen med SPRYCEL av barn med Ph+ ALL kontinuerligt i maximalt två år, i tillägg till behandlingsperioder med kemoterapi. För patienter som därefter genomgår stamcellstransplantation, kan behandling med SPRYCEL fortsätta ytterligare ett år efter transplantationen.

För att uppnå den rekommenderade dosen är SPRYCEL tillgängligt som 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg och 140 mg filmdragerade tabletter och pulver till oral suspension (10 mg/ml suspension vid konstitution). Dosökning eller dosminskning rekommenderas enligt patientens respons och tolerabilitet.

Doshöjning

De doshöjningar, som anges i tabell 2, rekommenderas för barn med Ph+ KML i kronisk fas, som inte uppnår ett hematologiskt, cytogenetiskt och molekyllärt svar vid rekommenderade tidpunkter enligt gällande behandlingsriktlinjer, och som tolererar behandlingen.

Tabell 2: Doshöjning för patienter med Ph+ KML i kronisk fas

	Dos (maxdos per dag)	
	Startdos	Höjning
Pulver till oral suspension	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)
	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)
	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)

	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)
	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)

Doshöjning rekommenderas inte för barn med Ph+ ALL eftersom SPRYCEL ges i kombination med kemoterapi till dessa patienter.

Dosjustering vid biverkningar

Myelosuppression

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

Riktlinjer för dosjustering för pediatrika patienter med KML i kronisk fas redovisas i tabell 3. Riktlinjer för dosjustering för pediatrika patienter med Ph+ ALL, som behandlas med SPRYCEL i kombination med kemoterapi, redovisas i ett separat stycke efter tabellen.

Tabell 3: Dosjusteringar vid neutropeni och trombocytopeni hos pediatrika patienter med Ph+ KML i kronisk fas

1. Om cytopeni kvarstår i mer än 3 veckor, kontrollera om	Dos (maxdos per dag)		
	Ursprunglig startdos	Dosreduktion nivå 1	Dosreduktion nivå 2
Pulver till oral suspension	4 ml (40 mg)	3 ml (30 mg)	2 ml (20 mg)
	6 ml (60 mg)	5 ml (50 mg)	4 ml (40 mg)
	9 ml (90 mg)	7 ml (70 mg)	6 ml (60 mg)

<p>cytopenin är relaterad till leukemi (benmärgsaspiration eller biopsi).</p> <p>2. Om cytopenin inte är leukemirelaterad, sätt ut behandlingen till dess ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ och trombocyterna $\geq 75 \times 10^9/l$ och återuppta behandlingen med ursprunglig startdos eller en reducerad dos.</p> <p>3. Om cytopenin återkommer, repetera ben</p>		10,5 ml (105 mg)	9 ml (90 mg)	7 ml (70 mg)
		12 ml (120 mg)	10 ml (100 mg)	8 ml (80 mg)

märagsaspirat ion/biopsi och återuppta behandlinge n med en re ducerad dos.				
---	--	--	--	--

ANC: absolute neutrophil count (absolut antal neutrofiler)

För pediatrika patienter med Ph+ KML i kronisk fas, om grad ≥ 3 neutropeni eller trombocytopeni återkommer under fullständigt hematologiskt svar (CHR), ska SPRYCEL sättas ut och kan senare sättas in med reducerad dos. Temporära dosreduceringar vid andra grader av cytopeni och beroende på sjukdomsrespons bör genomföras vid behov.

För pediatrika patienter med Ph+ ALL rekommenderas ingen dosjustering i händelse av hematologiska toxiciteter av grad 1-4. Om neutropeni och/eller trombocytopeni medför att nästa behandlingsperiod försenas med mer än 14 dagar, gör uppehåll i SPRYCEL-behandlingen och återuppta behandlingen med samma dosering när nästa behandlingsperiod är igång. Om neutropenin och/eller trombocytopenin kvarstår, och nästa behandlingsperiod försenas med ytterligare 7 dagar, gör en benmärgsundersökning för att bedöma celluläritet och procentandel av blaster. Om benmärgens celluläritet är $< 10\%$, sätt ut behandlingen med SPRYCEL till dess ANC $> 500/\mu\text{l}$ ($0,5 \times 10^9/\text{l}$), behandlingen kan sen återupptas med full dos. Om benmärgens celluläritet är $> 10\%$, överväg återupptagande av behandling med SPRYCEL.

Icke-hematologiska biverkningar

Om en måttlig, grad 2, icke-hematologisk biverkning utvecklas med dasatinib, ska behandlingen avbrytas till dess biverkningen avklingat eller återgått till ursprungsvärdet. Behandlingen bör återupptas med samma dos om detta är första gången biverkning en inträffar eller med reducerad dos om biverkningen förekommit tidigare. Om en svår, grad 3 eller 4, icke-hematologisk biverkning utvecklas med dasatinib måste behandlingen sättas ut till dess biverkningen avklingat. Därefter kan behandlingen, om lämpligt, återupptas med en minskad dos beroende på biverkningens initiala svårighetsgrad. För pediatrika patienter med KML i kronisk fas med icke-hematologiska biverkningar, följ rekommendationerna för dosjustering vid hematologiska biverkningar som anges ovan. För pediatrika patienter med Ph+ ALL med icke-hematologiska biverkningar, kan dosen vid behov minskas en nivå enligt rekommendationerna för dosjustering vid hematologiska biverkningar som anges ovan.

Pleurautgjutning

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

Dosreduktion vid samtidig användning av potenta

CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av potenta CYP3A4-hämmare och grapefruktjuice med SPRYCEL bör undvikas (se avsnitt 4.5). Om möjligt bör en alternativ samtidig medicinering med ingen eller minimal enzymhämmande effekt väljas. Om SPRYCEL ska administreras med en stark CYP3A4-hämmare, överväg dosminskning till:

- 40 mg dagligen för patienter som tar SPRYCEL 140 mg tabletter dagligen
- 20 mg dagligen för patienter som tar SPRYCEL 100 mg tabletter dagligen
- 20 mg dagligen för patienter som tar SPRYCEL 70 mg tabletter dagligen

För patienter som tar SPRYCEL 60 mg eller 40 mg dagligen, överväg dosuppehåll till dess användning av CYP3A4-hämmaren är avslutad, eller byt till en lägre dos genom att använda formuleringen pulver till oral suspension. Tillåt en washout-period på ungefär 1 vecka efter avslutad användning av hämmaren, innan SPRYCEL sätts in igen.

Dessa reducerade doser av SPRYCEL väntas justera arean under kurvan (AUC) till det intervall som observerades utan CYP3A4-hämmare. Kliniska data finns emellertid inte tillgängliga för dessa dosjusteringar hos patienter som fått potenta CYP3A4-hämmare. Om SPRYCEL inte tolereras efter dosreduktion ska antingen användningen av den potenta CYP3A4-hämmaren upphöra eller uppehåll i behandling med SPRYCEL göras tills användningen av hämmaren har avbrutits. Tillåt en washout-period

på ungefär 1 vecka efter avslutad användning av hämmaren, innan SPRYCEL-dosen ökas.

Riktlinjer för dosreduktion för pediatrika patienter när SPRYCEL pulver till oral suspension ges tillsammans med en potent CYP3A4-hämmare anges i tabell 4.

Tabell 4: Dosreduktion för pediatrika patienter vid samtidig användning av potenta CYP3A4-hämmare		
	Dos	
Kroppsvikt (kg)	Startdos	Reduktion
Pulver till oral suspension		
5 - < 10 kg	4 ml (40 mg)	1 ml (10 mg)
10 - < 20 kg	6 ml (60 mg)	1 ml (10 mg)
20 - < 30 kg	9 ml (90 mg)	2 ml (20 mg)
30 - < 45 kg	10,5 ml (105 mg)	2 ml (20 mg)
≥ 45 kg	12 ml (120 mg)	2,5 ml (25 mg)

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Administreringssätt

SPRYCEL måste administreras oralt. SPRYCEL kan tas med eller utan föda och ska genomgående tas antingen på morgonen eller på kvällen (se avsnitt 5.2). Oral suspension ska inte tas med grapefrukt eller grapefruktjuice (se avsnitt 4.5). Beredd oral suspension kan blandas ytterligare med mjölk, yoghurt, äppeljuice eller äppelmos.

För detaljer om beredning och administrering av detta läkemedel och användningsanvisningar, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Kliniskt relevanta interaktioner

Dasatinib är substrat för och hämmare av cytokrom P450 (CYP) 3A4. Det kan därför möjligen interagera med andra samtidigt

administrerade läkemedel som primärt metaboliseras av eller modulerar aktiviteten hos CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

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

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

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

Samtidig användning av dasatinib och en histamin-2(H₂)-antagonist (t. ex. famotidin), protonpumpshämmare (t. ex. omeprazol) eller aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxid kan minska exponeringen för dasatinib. H₂-antagonister och protonpumpshämmare rekommenderas därför inte och medel

innehållande aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxid bör ges minst 2 timmar före eller 2 timmar efter administrering av dasatinib (se avsnitt 4.5).

Särskilda populationer

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

Viktiga biverkningar

Myelosuppression

Behandling med dasatinib är förknippad med anemi, neutropeni och trombocytopeni. Dessa biverkningar inträffar tidigare och mer frekvent hos patienter med KML i avancerad fas eller med Ph+ ALL än hos patienter med KML i kronisk fas. För vuxna patienter med KML i avancerad fas eller med Ph+ALL, som behandlas med dasatinib som monoterapi, ska fullständig blodbild tas en gång i veckan de första 2 månaderna, därefter en gång i månaden eller när kliniskt indicerat. För vuxna och pediatrika patienter med KML i kronisk fas ska fullständig blodbild tas varannan vecka under 12 veckor, därefter var tredje månad eller när kliniskt indicerat. För pediatrika patienter med Ph+ ALL, som behandlas med dasatinib i kombination med kemoterapi, ska fullständig blodbild tas före behandlingsstart av varje period med kemoterapi och när kliniskt indicerat. Under konsolideringsperioderna med kemoterapi ska fullständig blodbild tas varannan dag tills återhämtning skett (se avsnitt 4.2 och 4.8). Myelosuppression är i allmänhet reversibel och hanteras vanligtvis genom att tillfälligt avbryta behandlingen med dasatinib eller minska dosen.

Blödning

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

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

Vätskeretention

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

studier på patienter med KML i avancerad fas eller Ph+ ALL, som fick rekommenderad dos av SPRYCEL (n=304), rapporterades vätskeretention av grad 3 eller 4 hos 8% av patienterna, vilket inkluderade pleurautgjutning och perikardiell utgjutning av grad 3 eller 4 hos 7% respektive 1% av patienterna. Hos dessa patienter rapporterades lungödem respektive pulmonell arteriell hypertension (PAH) av grad 3 eller 4 hos 1% av patienterna.

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

Pulmonell arteriell hypertension (PAH)

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

Patienter bör utvärderas för tecken och symtom på underliggande kardiopulmonell sjukdom före initiering av dasatinib-behandling. Ekokardiografi ska göras när behandling inleds hos alla patienter som har symtom på hjärtsjukdom och övervägas hos patienter med

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

QT-förlängning

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

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

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

Hjärtbiverkningar

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

Om dessa kliniska tecken eller symtom utvecklas, rekommenderas läkare att avbryta administreringen av dasatinib och överväga

behovet av alternativ KML-specifik behandling. Efter normalisering bör en funktionell bedömning utföras innan dasatinib-behandling återupptas. Dasatinib-behandling kan återupptas på ursprunglig dosnivå vid milda/måttliga biverkningar (\leq grad 2) och på en lägre dosnivå vid svåra biverkningar (\geq grad 3) (se avsnitt 4.2). Patienter som fortsätter med behandling bör monitoreras periodiskt.

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

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

BCR-ABL-tyrosinkinashämmare har förknippats med trombotisk mikroangiopati (TMA), inklusive individuella fallrapporter för SPRYCEL (se avsnitt 4.8). Om laboratorieanalyser eller kliniska undersökningar påvisar TMA hos en patient som tar SPRYCEL, ska behandlingen med SPRYCEL avbrytas och en grundlig utvärdering av TMA göras, inklusive ADAMTS13-aktivitet och anti-ADAMTS13-antikroppsbestämning. Behandling med SPRYCEL ska inte återupptas om mängden anti-ADAMTS13-antikroppar är förhöjd samtidigt som ADAMTS13-aktiviteten är låg.

Hepatit B-reaktivering

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

Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med SPRYCEL påbörjas. Specialister på leversjukdomar och på behandling av hepatit B bör konsulteras innan behandling påbörjas hos patienter som testats positivt för hepatit B-serologi (inräknat

dem med aktiv sjukdom) och vid patienter som testas positivt för HBV-infektion under behandlingen. Bärare av HBV som behöver behandling med SPRYCEL ska följas noga avseende tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och i flera månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.8).

Effekter på tillväxt och utveckling hos pediatrika patienter

Behandlingsrelaterade biverkningar kopplade till bentillväxt och benutveckling rapporterades för 6 patienter (4,6%) i studier där imatinibresistenta/intoleranta pediatrika patienter med Ph+ KML i kronisk fas och behandlingsnaiva pediatrika patienter med Ph+ KML i kronisk fas behandlades med SPRYCEL i minst 2 år, en av dessa var av allvarlig intensitet (tillväxthämning av grad 3). Dessa 6 fall inkluderade fall av fördröjd epifysförslutning, osteopeni, tillväxthämning och gynekomasti (se avsnitt 5.1). Dessa resultat är svåra att tolka i samband med kroniska sjukdomar som KML och kräver långvarig uppföljning.

Behandlingsrelaterade biverkningar kopplade till bentillväxt och benutveckling rapporterades för 1 patient (0.6%) i studier där pediatrika patienter med nydiagnostiserad Ph+ ALL behandlades med SPRYCEL i kombination med kemoterapi i maximalt 2 år. Det var ett fall av osteopeni av grad 1.

Tillväxthämning har observerats hos pediatrika patienter som behandlas med SPRYCEL i kliniska prövningar (se avsnitt 4.8). En nedåtgående trend i förväntad längd har observerats efter behandling i maximalt 2 år, i samma grad som observerats vid användning med enbart kemoterapi, utan att påverka förväntad

vikt och BMI och inget samband mellan hormonella abnormiteter eller andra laboratorieparametrar. Övervakning av bentillväxt och benutveckling hos pediatrika patienter rekommenderas.

Hjälpämnen

Natrium

Detta läkemedel innehåller 2,1 mg natrium per ml SPRYCEL oral suspension. Vid en maximal daglig dos av 16 ml oral suspension motsvarar detta 1,7% av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag av natrium som är 2 g för vuxna.

Sackaros

SPRYCEL-pulver till oral suspension innehåller cirka 0,29 g/ml sackaros efter beredning. För den rekommenderade pediatrika dosen innehåller SPRYCEL oral suspension 1,17 gram sackaros per 40 mg dasatinib och 4,37 gram sackaros per 150 mg dasatinib. Detta bör beaktas hos patienter med diabetes mellitus. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukosgalaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist. Kan vara skadligt för tänderna.

Bensoesyra och bensoater

SPRYCEL innehåller 0,25 mg bensoesyra i varje ml oral suspension och 0,25 mg natriumbensoat i varje ml oral suspension. Bensoesyra/bensoatsalt kan öka risken för gulsot (gulaktig hud och ögon) hos nyfödda barn (upp till 4 veckors ålder).

Bensylalkohol

SPRYCEL innehåller 0,017 mg bensylalkohol i varje ml oral suspension.

Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Övervaka patienter under 3 år för andningssvårigheter.

SPRYCEL skall användas under graviditet endast då kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med dasatinib (se avsnitt 4.6). Rådgör med patienter som är eller kan bli gravida om den potentiella risken för fostret från dasatinib och hjälpämnet bensylalkohol, som kan ackumuleras över tid och orsaka metabolisk acidosis.

Använd med försiktighet till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion, eftersom bensylalkohol kan ackumuleras över tid och orsaka metabolisk acidosis.

Svaveldioxid (E220)

Kan i sällsynta fall ge allvarliga överkänslighetsreaktioner och bronkospasm.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aktiva substanser som kan öka plasmakoncentrationen av dasatinib

In vitro-studier tyder på att dasatinib är ett CYP3A4-substrat. Samtidig användning av dasatinib och läkemedel eller substanser som kraftigt hämmar CYP3A4 (t. ex. ketokonazol, itrakonazol, erytromycin, klaritromycin, ritonavir, telitromycin och grapefruktjuice) kan öka exponeringen för dasatinib. Systemisk administrering av en potent CYP3A4-hämmare rekommenderas därför inte till patienter som får dasatinib (se avsnitt 4.2).

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

Aktiva substanser som kan minska plasmakoncentrationen av dasatinib

När dasatinib gavs efter 8 dagars daglig kvällsadministrering av 600 mg rifampicin, en potent CYP3A4-inducerare, minskade dasatinibs AUC med 82%. Andra läkemedel som inducerar CYP3A4-aktivitet (t. ex. dexametason, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital och naturläkemedel innehållande *Hypericum perforatum* (även känd som johannesört)) kan också öka metabolismen och minska koncentrationerna av dasatinib i plasma. Samtidig användning av potenta CYP3A4-inducerare och dasatinib rekommenderas därför inte. För patienter hos vilka rifampicin eller andra CYP3A4-inducerare är indicerade bör alternativa läkemedel med mindre potential för enzyminduktion användas. Samtidig användning av dexametason, en svag CYP3A4-inducerare, och dasatinib är möjlig: AUC för dasatinib förväntas minska med cirka 25% vid samtidig användning med dexametason, vilket inte anses vara kliniskt relevant.

Histamin-2 antagonister och protonpumpshämmare

Långvarig suppression av magsaftsutsöndring genom H₂-antagonister eller protonpumpshämmare (t. ex. famotidin och omeprazol) minskar sannolikt exponeringen för dasatinib. Administrering av famotidin 10 timmar före en enkeldos av SPRYCEL minskade exponeringen för dasatinib med 61% i en enkeldosstudie med friska försökspersoner. I en studie med 14

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

Antacida

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

Aktiva substanser, vars plasmakoncentrationer kan förändras av dasatinib

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

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

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts hos vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmetoder för män och kvinnor

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

Graviditet

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

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

Amning

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

Amning bör upphöra under behandling med SPRYCEL.

Gravida eller ammande kvinnor bör undvika exponering för SPRYCEL-pulver till oral suspension.

Fertilitet

I djurstudier påverkades inte fertiliteten hos han- och honråttor av behandling med dasatinib (se avsnitt 5.3). Läkare och andra vårdgivare bör rådgöra med manliga patienter i lämplig ålder om möjliga effekter av SPRYCEL vid fertilitet, och denna rådgivning kan innefatta övervägande av att spara sperma.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattad säkerhetsprofil

Data som redovisas nedan avspeglar exponeringen för SPRYCEL som monoterapi vid alla doser som testats i kliniska studier (N = 2 900) inkluderande; 324 vuxna patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas; 2 388 vuxna patienter med imatinibresistent eller intolerant KML i kronisk eller avancerad fas, eller Ph+ ALL; 188 pediatrika patienter.

För 2 712 vuxna patienter med KML i kronisk eller avancerad fas eller med Ph+ ALL var behandlingens medianduration 19,2 månader (intervall 0-93,2 månader). I en randomiserad studie hos patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas var

mediandurationen av behandlingen ungefär 60 månader. Behandlingens medianduration för 1 618 patienter med KML i kronisk fas, var 29 månader (intervall 0-92,9 månader). Behandlingens medianduration för 1 094 patienter med KML i kronisk fas eller Ph+ ALL, var 6,2 månader (intervall 0-93,2 månader). Bland 188 patienter i pediatrika studier var mediandurationen av behandlingen 26,3 månader (intervall 0-99,6 månader). I delmängden av 130 SPRYCEL-behandlade pediatrika patienter med KML i kronisk fas var mediandurationen av behandlingen 42,3 månader (intervall 0,1-99,6 månader).

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

Den övergripande säkerhetsprofilen för SPRYCEL hos den pediatrika populationen med Ph+ KML i kronisk fas liknade den hos den vuxna populationen oavsett formulering, förutom att ingen perikardiell effusion, pleural effusion, lungödem eller lunghypertension rapporterades hos den pediatrika populationen. Av de 130 SPRYCEL-behandlade pediatrika patienterna med KML i kronisk fas upplevde 2 (1,5%) biverkningar som ledde till avbrytande av behandlingen.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar, med undantag för laboratorieavvikelser, rapporterades hos patienter som behandlades med SPRYCEL som monoterapi i kliniska studier samt efter att SPRYCEL introducerades på marknaden (tabell 5). Dessa biverkningar presenteras efter organsystemklass och frekvens. Frekvensen definieras som:

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

Tabell 5: Tabulerad sammanfattning av biverkningar

Infektioner och infestationer	
<i>Mycket vanliga</i>	infektion (inklusive bakteriell, viral, svamp och icke-specificerad)
<i>Vanliga</i>	lunginflammation (inklusive bakteriell, viral och svamporsakad), infektion/inflammation i övre luftvägarna, herpesvirusinfektion (inklusive cytomegalovirus - CMV), enterokolit, sepsis (inklusive mindre vanliga fall med dödlig utgång)
<i>Ingen känd frekvens</i>	hepatit B-reakivering
Blod och lymfsystemet	
<i>Mycket vanliga</i>	myelosuppression (inklusive anemi, neutropeni och trombocytopeni)
<i>Vanliga</i>	febril neutropeni
<i>Mindre vanliga</i>	lymfadenopati, lymfopeni
<i>Sällsynta</i>	aplasia pure red cell
Immunsystemet	
<i>Mindre vanliga</i>	

	överkänslighet (inklusive erythema nodosum)
<i>Sällsynta</i>	anafylaktisk chock
Endokrina systemet	
<i>Mindre vanliga</i>	hypotyreos
<i>Sällsynta</i>	hypertyreos, tyreoidit
Metabolism och nutrition	
<i>Vanliga</i>	aptitstörningar, hyperurikemi
<i>Mindre vanliga</i>	tumörlyssyndrom, dehydrering, hypoalbuminemi, hyperkolesterolemia
<i>Sällsynta</i>	diabetes mellitus
Psykiska störningar	
<i>Vanliga</i>	depression, sömnlöshet
<i>Mindre vanliga</i>	ångest, förvirring, labil affekt, minskad libido
Centrala och perifera nervsystemet	
<i>Mycket vanliga</i>	huvudvärk
<i>Vanliga</i>	neuropati (inklusive perifer neuropati), yrsel, smakförändring, somnolens
<i>Mindre vanliga</i>	CNS-blödning* ^b , synkope, tremor, amnesi, balansrubbing
<i>Sällsynta</i>	cerebrovaskulär insult, transitorisk ischemisk attack, krampanfall, optikusneurit, paralytisk av 7:e kranialnerven, demens, ataxi
Ögon	
<i>Vanliga</i>	

	synrubbningar (inklusive synstörning, dimsyn och nedsatt synskärpa), torrögdhet
<i>Mindre vanliga</i>	synnedsättning, konjunktivit, foto fobi, ökat tårflöde
Öron och balansorgan	
<i>Vanliga</i>	tinnitus
<i>Mindre vanliga</i>	hörselnedsättning, vertigo
Hjärtat	
<i>Vanliga</i>	hjärtsvikt/hjärt dysfunktion ^{*c} , perikardiell utgjutning [*] , arytm i (inklusive takykardi), hjärtklappning
<i>Mindre vanliga</i>	myokardinfarkt (ibland med dödlig utgång)*, EKG QT-förlängning [*] , perikardit, ventrikulär arytm i (inklusive ventrikulär takykardi) angina pectoris, kardiomegali, EKG onormal T-våg, förhöjt troponin
<i>Sällsynta</i>	lunghjärta, myokardit, akut koronarsyndrom, hjärtstillestånd, EKG PQ-förlängning, kranskärlessjukdom, pleuroperikardit
<i>Ingen känd frekvens</i>	förmaksflimmer/förmaksfladder
Blodkärl	
<i>Mycket vanliga</i>	blödning ^{*d}
<i>Vanliga</i>	hypertoni, blodvallning

<i>Mindre vanliga</i>	hypotoni, tromboflebit, trombos
<i>Sällsynta</i>	djup ventrombos, emboli, livedo reticularis
<i>Ingen känd frekvens</i>	trombotisk mikroangiopati
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
<i>Mycket vanliga</i>	pleurautgjutning*, dyspné
<i>Vanliga</i>	lungödem*, pulmonell hypertoni*, lunginfiltration, pneumonit, hosta
<i>Mindre vanliga</i>	pulmonell arteriell hypertension (PAH), bronkialspasm, astma, kylothorax*
<i>Sällsynta</i>	lungemboli, ARDS
<i>Ingen känd frekvens</i>	interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	
<i>Mycket vanliga</i>	diarré, kräkningar, illamående, buksmärta
<i>Vanliga</i>	gastrointestinal blödning*, kolit (inklusive neutropen kolit), gastrit, slemhinneinflammation (inklusive mukosit/stomatit), dyspepsi, utspänd buk, förstoppning, mjukvävnadssjukdom i munnen
<i>Mindre vanliga</i>	pankreatit (inklusive akut pankreatit), sår i övre magtarmkanalen, esofagit, ascites*, anal fissur, dysfagi, gastroesofageal refluxsjukdom
<i>Sällsynta</i>	proteinförlorande gastroenteropati, ileus, analfistel

<i>Ingen känd frekvens</i>	dödlig gastrointestinal blödning*
Lever och gallvägar	
<i>Mindre vanliga</i>	hepatit, kolecystit, kolestas
Hud och subkutan vävnad	
<i>Mycket vanliga</i>	hudutslag ^e
<i>Vanliga</i>	alopeci, dermatit (inklusive eksem), pruritus, akne, torr hud, urticaria, hyperhidros
<i>Mindre vanliga</i>	neutrofil dermatos, fotosensibiliseringsreaktion, pigmentrubbning, pannikulit, hudsår, bullösa sjukdomar, nagelsjukdomar, palmo-plantar erytrodysestesisyndrom, hårrubbningar
<i>Sällsynta</i>	leukocytoklastisk vaskulit, hudfibros
<i>Ingen känd frekvens</i>	Stevens-Johnsons syndrom ^f
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
<i>Mycket vanliga</i>	muskuloskeletal smärta ^g
<i>Vanliga</i>	artralgi, myalgi, muskelsvaghet, muskuloskeletal stelhet, muskelkramp
<i>Mindre vanliga</i>	rabdomyolys, osteonekros, muskelinflammation, tendonit, artrit
<i>Sällsynta</i>	fördröjd epifysförslutning ^h , tillväxthämning ^h
Njurar och urinvägar	

<i>Mindre vanliga</i>	nedsatt njurfunktion (inklusive njursvikt), täta urinträngningar, proteineri
<i>Ingen känd frekvens</i>	nefrotiskt syndrom
Graviditet, puerperium och perinatal	
<i>Sällsynta</i>	abort
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
<i>Mindre vanliga</i>	gynekomasti, menstruationsrubbingar
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
<i>Mycket vanliga</i>	perifert ödem ^l , trötthet, feber, ansiktsödem ^j
<i>Vanliga</i>	asteni, smärta, bröstsmärta, generaliserat ödem ^{*k} , frossbrytningar
<i>Mindre vanliga</i>	sjukdomskänsla, andra ytliga ödem ^l
<i>Sällsynta</i>	gångstörning
Undersökningar	
<i>Vanliga</i>	viktminskning, viktökning
<i>Mindre vanliga</i>	ökning av kreatinfosfokinas i blod, ökning av gamma-GT
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
<i>Vanliga</i>	Kontusion

a Inkluderar minskad aptit, tidig mättnad och ökad aptit.

b Inkluderar blödning i centrala nervsystemet, cerebralt hematoma, cerebral blödning, extraduralt hematoma, intrakraniell blödning, hemorragisk stroke, subaraknoidal blödning, subduralt hematoma och subdural blödning.

- c Inkluderar ökad utsöndring av natriuretisk peptid av typ B (BNP), ventrikulär dysfunktion, vänstersidig ventrikulär dysfunktion, högersidig ventrikulär dysfunktion, hjärtsvikt, akut hjärtsvikt, kronisk hjärtsvikt, kongestiv hjärtsvikt, kardiomyopati, kongestiv kardiomyopati, diastolisk dysfunktion, nedsatt ejektionsfraktion och ventrikulär svikt, vänstersidig ventrikulär svikt, högersidig ventrikulär svikt och ventrikulär hyperkinesi.
- d Exkluderar gastrointestinal blödning och CNS-blödning: Dessa biverkningar är rapporterade under magtarmkanalens organklass respektive centrala och perifera nervsystemets organklass.
- e Inkluderar läkemedelsutslag, erytem, erythema multiforme, erytros, exfoliativa utslag, generaliserat erytem, genitala utslag, värmeutslag, milia, miliaria, pustulös psoriasis, utslag, erytematösa utslag, follikulära utslag, generaliserade utslag, makulära utslag, makulopapulära utslag, papulära utslag, kliande utslag, pustulära utslag, vesikulära utslag, hudexfoliering, hudirritation, toxiska utslag, vesikulär urtikaria och vaskulitutslag.
- f Efter marknadsföringen har enskilda fall av Stevens-Johnsons syndrom rapporterats. Det kunde inte fastställas om dessa mukokutana biverkningar var direkt relaterade till SPRYCEL eller samtidigt läkemedel.
- g Muskuloskeletal smärta har rapporterats under eller efter avslutad behandling.
- h Rapporterat som vanliga i pediatrika kliniska studier.
- i Gravitationsödem, lokalt ödem och perifert ödem.
- j Konjunktivalt ödem, ögonödem, ögonsvullnad, ögonlocksödem, ansiktsödem, läppödem, makulärt ödem, munödem, orbitalt ödem, periorbitalt ödem och ansiktssvullnad.
- k Övervätskning, vätskeretention, gastrointestinalt ödem, generaliserat ödem, ödem, ödem på grund av hjärtsjukdom, perinefritisk utgjutning, sekundärt ödem och visceralt ödem.
- l Genital svullnad, ödem på incisionstället, genitalödem, penilt ödem, penil svullnad, skrotumödem, hudsvullnad, testikelödem och vulvovaginal svullnad.

* För ytterligare detaljer, se "Beskrivning av utvalda biverkningar".

Beskrivning av utvalda biverkningar

Myelosuppression

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

Blödning

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

Vätskeretention

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

Den kumulativa frekvensen av dasatinib-relaterad pleurautgjutning (alla grader) över tid var 10% vid 12 månader, 14% vid 24 månader, 19% vid 36 månader, 24% vid 48 månader och 28% vid 60 månader. Sammanlagt 46 dasatinib-behandlade patienter hade återkommande pleurautgjutningar. Sjutton patienter hade 2

separata biverkningar, 6 hade 3 biverkningar, 18 hade 4-8 biverkningar och 5 hade > 8 plurautgjutningar.

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

Pleurautgjutningarna var oftast reversibla och kontrollerades genom att avbryta SPRYCEL-behandlingen samt använda diuretika eller andra lämpliga understödjande vårdinsatser (se avsnitt 4.2 eller 4.4). Bland dasatinib-behandlade patienter med läkemedelsrelaterad pleurautgjutning (n= 73) gjorde 45 (62%) uppehåll i doseringen och 30 (41%) gick ner i dosering. Dessutom behandlades 34 (47%) med diuretika, 23 (32%) med kortikosteroider och 20 (27%) med både kortikosteroider och diuretika. Nio patienter (12%) genomgick terapeutisk thorakocentes.

Sex procent av de dasatinib-behandlade patienterna avslutade behandlingen på grund av läkemedelsrelaterad pleurautgjutning. Pleurautgjutning försämrade inte patientens förmåga att svara på behandlingen. Bland de dasatinib-behandlade patienterna med pleurautgjutning uppnådde 96% frekvensen av bekräftat fullständigt cytogenetiskt svar (confirmed Complete Cytogenetic Response = cCCyR), 82% uppnådde frekvensen av betydande molekyllärt svar (Major Molecular Response= MMR) och 50% uppnådde MR4.5 trots doseringsuppehåll och dosjustering. Se avsnitt 4.4 för ytterligare information om patienter med KML i kronisk fas och KML i avancerad fas eller Ph+ ALL.

Fall av kylothorax har rapporterats hos patienter med pleurautgjutning. Vissa fall av kylothorax försvann efter utsättning, avbrott eller dosreduktion av dasatinib men de flesta fall krävde även ytterligare behandling.

Pulmonell arteriell hypertension (PAH)

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

QT-förlängning

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

I 5 kliniska fas II-studier på patienter med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling togs upprepade EKG, vid definierade tidpunkter före och under behandling, på 865 patienter som behandlades med SPRYCEL 70 mg två gånger dagligen. Proverna analyserades centralt. QT-intervallet korrigerades för hjärtfrekvensen enligt Fridericia-metoden. Vid samtliga tidpunkter efter dosering på dag 8 var förändringen i QTcF-intervall i medeltal 4-6 msec från utgångsvärdet, med 95% övre konfidensintervall < 7

msek. Av de 2 182 patienter med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling som fick SPRYCEL i kliniska studier, rapporterades QTc-förlängning som en biverkan hos 15 (1%) patienter. Tjugoen patienter (1%) hade en QTcF > 500 msek (se avsnitt 4.4).

Hjärtbiverkningar

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

Hepatit B-reakivering

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

I fas III dosoptimeringsstudien på patienter med KML i kronisk fas med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling (median behandlingstid 30 månader) var incidensen av pleurautgjutning och hjärtsvikt/hjärtdysfunktion lägre hos patienter som behandlades med SPRYCEL 100 mg en gång dagligen än hos de som behandlades med SPRYCEL 70 mg två gånger dagligen. Även myelosuppression rapporterades mindre ofta i behandlingsgruppen med doseringen 100 mg en gång dagligen (se Laboratorietestavvikelser nedan). Mediandurationen för behandling i 100 mg en gång dagligen-gruppen var 37 månader (intervall 1-91 månader). Kumulativa frekvensen av utvalda biverkningar som rapporterades för den rekommenderade startdosen 100 mg en gång dagligen visas i tabell 6a.

Tabell 6a: Utvalda biverkningar som rapporterades i fas III dosoptimeringsstudien (imatinib-intoleranta eller resistent patienter med KML i kronisk fas)^a

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

Gastrointestinal blödning	2	1	2	1	2	1
---------------------------	---	---	---	---	---	---

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

I fas III dosoptimeringsstudien på patienter med KML i avancerad fas och Ph+ ALL, var median behandlingstid 14 månader för KML i accelererad fas, 3 månader för myeloisk blastisk KML, 4 månader för lymfoid blastisk KML och 3 månader för Ph+ ALL. Utvalda biverkningar som rapporterades med den rekommenderade startdosen 140 mg en gång dagligen visas i tabell 6b. En behandlingsregim på 70 mg två gånger dagligen studerades också. Behandlingsregimen 140 mg en gång dagligen hade en effektprofil jämförbar med behandlingsregimen 70 mg två gånger dagligen, men en mer gynnsam säkerhetsprofil.

Tabell 6b: Utvalda biverkningar som rapporterades i fas III dosoptimeringsstudien: KML i avancerad fas och Ph+ ALL^a

	140 mg en gång dagligen n = 304	
	Alla grader	Grad 3/4
Rekommenderad terminologi	Procent (%) patienter	
Diarré	28	3
Vätskeretention	33	7
Ytligt ödem	15	< 1
Pleurautgjutning	20	6
Generaliserat ödem	2	0

Hjärtsvikt/Hjärtdysfunktion ^b	1	0
Perikardiell utgjutning	2	1
Lungödem	1	1
Blödning	23	8
Gastrointestinal blödning	8	6

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

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

Det finns även resultat från två studier med totalt 161 pediatrika patienter med Ph+ ALL där SPRYCEL gavs i kombination med kemoterapi. I den pivotala studien fick 106 patienter SPRYCEL i kombination med kemoterapi i en kontinuerlig doseringsregim. I en stödjande studie omfattande 55 pediatrika patienter, fick 35 patienter SPRYCEL i kombination med kemoterapi i en icke-kontinuerlig doseringsregim (två veckors behandling följt av 1-2 veckor utan behandling), och 20 patienter fick SPRYCEL i kombination med kemoterapi i en kontinuerlig doseringsregim. Av de 126 pediatrika Ph+ ALL-patienter som behandlades med SPRYCEL i en kontinuerlig doseringsregim, var mediantiden för behandling 23,6 månader (intervall 1,4-33 månader).

Av de 126 pediatrika Ph+ ALL-patienterna med kontinuerlig doseringsregim upplevde 2 (1,6%) patienter biverkningar som ledde till behandlingsavbrott. Biverkningar rapporterade med

frekvensen $\geq 10\%$ i dessa två pediatrika studier för patienter med kontinuerlig doseringsregim framgår av tabell 7. Observera att pleurautgjutning rapporterades för 7 patienter (5,6%) i denna grupp och den biverkningen är därför inte med i tabellen.

Tabell 7: Biverkningar rapporterade för $\geq 10\%$ av de pediatrika patienterna med Ph+ ALL som behandlades med SPRYCEL med kontinuerlig doseringsregim i kombination med kemoterapi (N=126)^a		
	Procent (%) patienter	
Biverkning	Alla grader	Grad 3/4
Febril neutropeni	27,0	26,2
Illamående	20,6	5,6
Kräkningar	20,6	4,8
Buksmärta	14,3	3,2
Diarré	12,7	4,8
Feber	12,7	5,6
Huvudvärk	11,1	4,8
Minskad aptit	10,3	4,8
Trötthet	10,3	0

^a Av totalt 106 patienter i den pivotala studien, fick 24 patienter pulver till oral suspension åtminstone en gång och 8 patienter fick enbart pulver till oral suspension.

Laborietest-avvikelser

Hematologi

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

kumulativa frekvenserna av neutropeni, trombocytopeni och anemi 29%, 22% respektive 13%.

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

Hos patienter med KML med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling var förekomsten av cytopeni (trombocytopeni, neutropeni och anemi) konsekvent. Förekomsten av cytopeni var emellertid även tydligt beroende av sjukdomsfasen. Frekvensen av hematologiska avvikelser av grad 3 eller 4 presenteras i tabell 8.

Tabell 8: Hematologiska laboratorieavvikelser av CTC-grad 3/4 i kliniska studier på patienter med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling^a

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

	Kronisk fas (n= 165) ^b	Accelererad fas (n= 157) ^c	Myeloid blast kris (n= 74) ^c	Lymfoid blastfas och Ph+ ALL (n= 168) ^c
Trombocytopeni				
Anemi	13	47	74	44

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

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

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

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

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

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

Biokemi

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

2 års uppföljning

Förhöjda transaminas- eller bilirubinvärden av grad 3 eller 4 rapporterades hos 1% av patienterna med KML i kronisk fas (resistenta eller intoleranta mot imatinib), men förhöjda värden rapporterades med en ökad frekvens på 1 till 7% hos patienter med KML i avancerad fas och Ph+ ALL. Tillstånden hanterades vanligtvis med minskad dos eller behandlingsuppehåll. I fas III dosoptimeringsstudien rapporterades transaminas- eller bilirubinförhöjningar av grad 3 eller 4 hos $\leq 1\%$ av patienterna med KML i kronisk fas, med en liknande låg incidens i de fyra behandlingsgrupperna. I fas III dosoptimeringsstudien rapporterades transaminas- eller bilirubinförhöjningar av grad 3 eller 4 hos 1-5% av patienterna med KML i avancerad fas och Ph+ ALL i alla behandlingsgrupper.

Cirka 5% av de SPRYCEL-behandlade patienter som hade normala utgångsnivåer upplevde övergående hypokalcemi av grad 3 eller 4 vid något tillfälle under studiens gång. I regel fanns inget samband mellan minskat kalcium och kliniska symtom. Patienter som

utvecklade hypokalcemi av grad 3 eller 4 återhämtade sig ofta med perorala kalciumtillskott. Grad 3 eller 4 hypokalcemi, hypokalemi och hypofosfatemi rapporterades hos patienter med KML i alla faser men det rapporterades med en ökad frekvens hos patienter med KML i myeloid eller lymfoid blastkris och Ph+ ALL. Grad 3 eller 4-förhöjningar i kreatinin rapporterades hos < 1% av patienterna med KML i kronisk fas och rapporterades med en ökad frekvens hos 1 till 4% av patienterna med KML i avancerad fas.

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen för SPRYCEL administrerat som monoterapi till pediatrika patienter med Ph+ KML i kronisk fas var jämförbar med säkerhetsprofilen hos vuxna.

Säkerhetsprofilen för SPRYCEL administrerat i kombination med kemoterapi till pediatrika patienter med Ph+ ALL var jämförbar med säkerhetsprofilen för SPRYCEL hos vuxna och de förväntade effekterna av kemoterapi, med undantag av en lägre frekvens av pleurautgjutning hos pediatrika patienter jämfört med vuxna.

I de pediatrika KML-studierna var frekvenserna av laboratorieavvikelse jämförbar med den kända profilen för laborieparametrar hos vuxna.

I de pediatrika ALL-studierna, där patienterna även erhöll bakgrundsbehandling med kemoterapi, var frekvenserna av laboratorieavvikelse jämförbara med den kända profilen för laborieparametrar hos vuxna.

Särskilda populationer

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EA02

Farmakodynamik

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

Verkningsmekanism

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

Två randomiserade, öppna fas III-studier genomfördes för att undersöka effekten av dasatinib administrerad en gång dagligen jämfört med dasatinib administrerad två gånger dagligen.

Dessutom genomfördes en öppen, randomiserad, jämförande fas III-studie på vuxna patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas.

Dasatinibs effekt grundar sig på de hematologiska och cytogenetiska svarsfrekvenserna.

Svarsdurationen och den beräknade överlevnadsfrekvensen ger ytterligare bevis för dasatinibs kliniska effekt.

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

Kronisk fas av KML - Nydiagnostiserade

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

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

Vid minst 12 månaders uppföljning fick 85% av patienterna randomiserade till SPRYCEL-gruppen och 81% av patienterna randomiserade till imatinib-gruppen fortfarande första linjens

behandling. Avbrott inom 12 månader på grund av sjukdomsprogression förekom hos 3% av SPRYCEL-behandlade patienter och 5% av imatinib-behandlade patienter.

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

Effektresultaten presenteras i tabell 9. En statistiskt signifikant högre andel patienter i SPRYCEL-gruppen uppnådde ett cCCyR inom de 12 första behandlingsmånaderna jämfört med patienter i imatinib-gruppen. Effekten av SPRYCEL demonstrerades konsekvent mellan olika subgrupper inklusive ålder, kön och Hasford Score vid ursprungsvärdet.

Tabell 9: Effektresultat från en fas III studie hos nydiagnostiserade patienter med KML i kronisk fas

	SPRYCEL n= 259	SPRYCEL n= 259	p-värde
	Svarsfrekvens (95% KI)		
Cytogenetiskt svar			
Inom 12 månader			
cCCyR ^a	76,8% (71,2-81,8)	66,2% (60,1-71,9)	p< 0,007*

CCyR ^b	85,3% (80,4-89,4)	73,5% (67,7-78,7)	-
Inom 24 månader			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	-
CCyR ^b	87,3%	82,3%	-
Inom 36 månader			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	-
CCyR ^b	88,0%	83,5%	-
Inom 48 månader			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	-
CCyR ^b	87,6%	83,8%	-
Inom 60 månader			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	-
CCyR ^b	88,0%	83,8%	-
Betydande molekylärt svar (MMR)^c			
12 månader	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p < 0,00003*
24 månader	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	-
36 månader	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	-
48 månader			-

	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	
60 månader	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0,0021
Hazard ratio (HR)			
Inom 12 månader			
(99,99% KI)			
Tid till cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Tid till MMR	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
Varaktighet av cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
Inom 24 månader			
(95% KI)			
Tid till cCCyR	1,49 (1,22-1,82)	-	
Tid till MMR	1,69 (1,34-2,12)	-	
Varaktighet av cCCyR	0,77 (0,55-1,10)	-	
Inom 36 månader			
(95% KI)			
Tid till cCCyR	1,48 (1,22-1,80)	-	
Tid till MMR	1,59 (1,28-1,99)	-	
Varaktighet av cCCyR	0,77 (0,53-1,11)	-	
Inom 48 månader			
(95% KI)			
Tid till cCCyR	1,45 (1,20-1,77)	-	
Tid till MMR	1,55 (1,26-1,91)	-	
Varaktighet av cCCyR	0,81 (0,56-1,17)	-	

	Inom 60 månader (95% KI)	
Tid till cCCyR	1,46 (1,20-1,77)	p=0,0001
Tid till MMR	1,54 (1,25-1,89)	p<0,0001
Varaktighet av cCCyR	0,79 (0,55-1,13)	p=0,1983

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

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

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

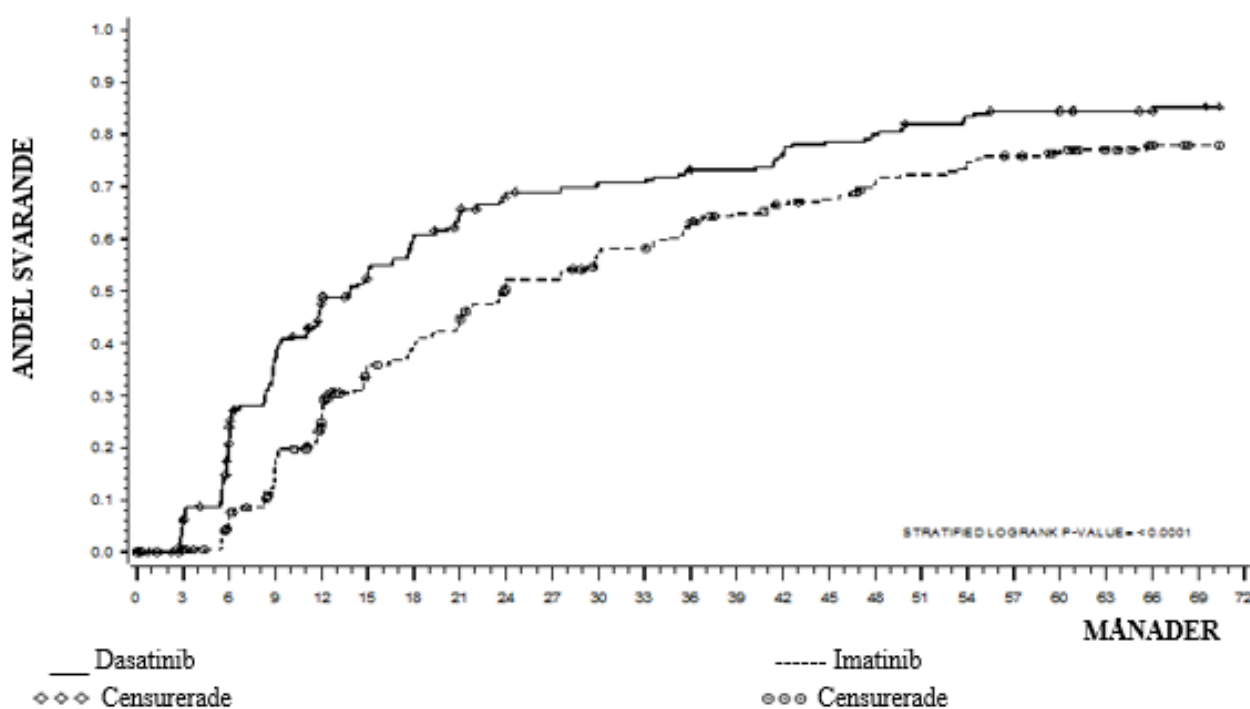
*Justerad för Hasford Score och indikerad statistisk signifikans vid en förutbestämd nominell nivå av signifikans.

KI = konfidensintervall

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

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

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



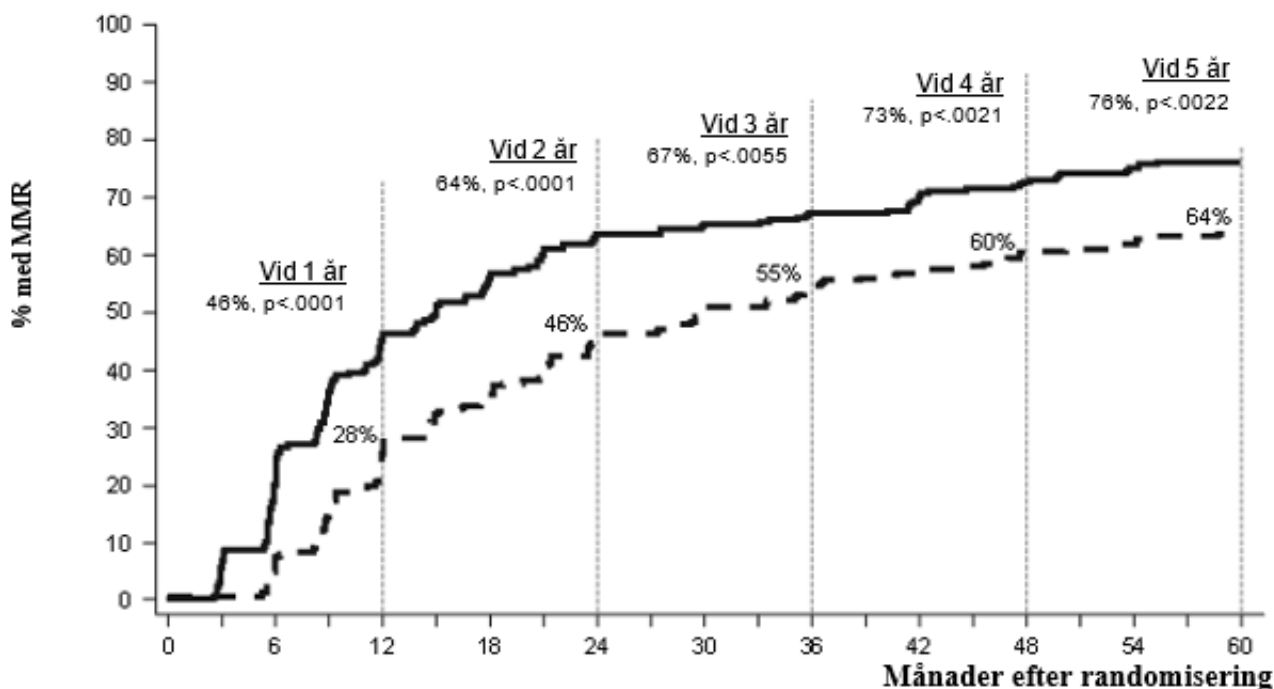
GRUPP	# SVARANDE / # RANDOMISERADE	HAZARD RATIO (95% KI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib över imatinib		1,54 (1,25 - 1,89)

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

12 månader (46% respektive 28%), 24 månader (64% respektive 46%), 36 månader (67% respektive 55%), 48 månader (73% respektive 60%) och 60 månader (76% respektive 64%) också lika med det primära effektmåttet.

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

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



N

_____ Dasatinib 100 mg en gång dagligen 259

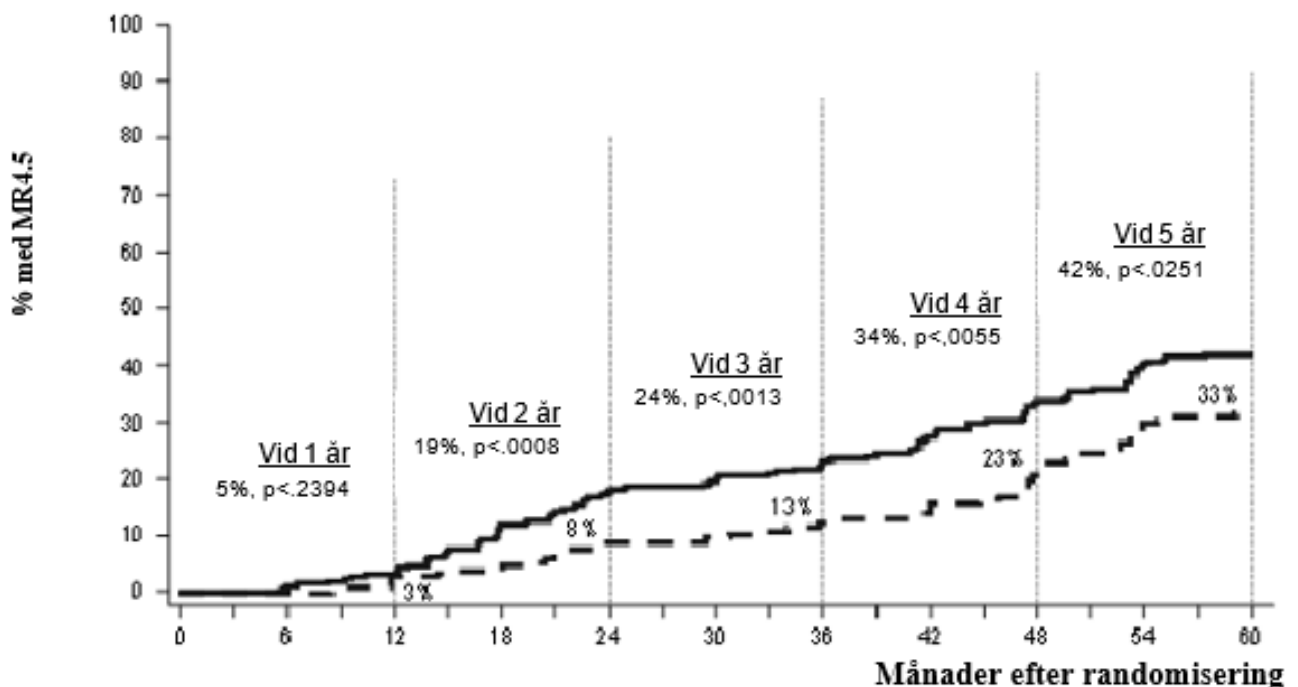
----- Imatinib 400 mg en gång dagligen 260

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

MR4.5-frekvenserna över tid visas grafiskt i bild 3.

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

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



N

_____ Dasatinib 100 mg en gång dagligen 259

----- Imatinib 400 mg en gång 260
dagligen

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

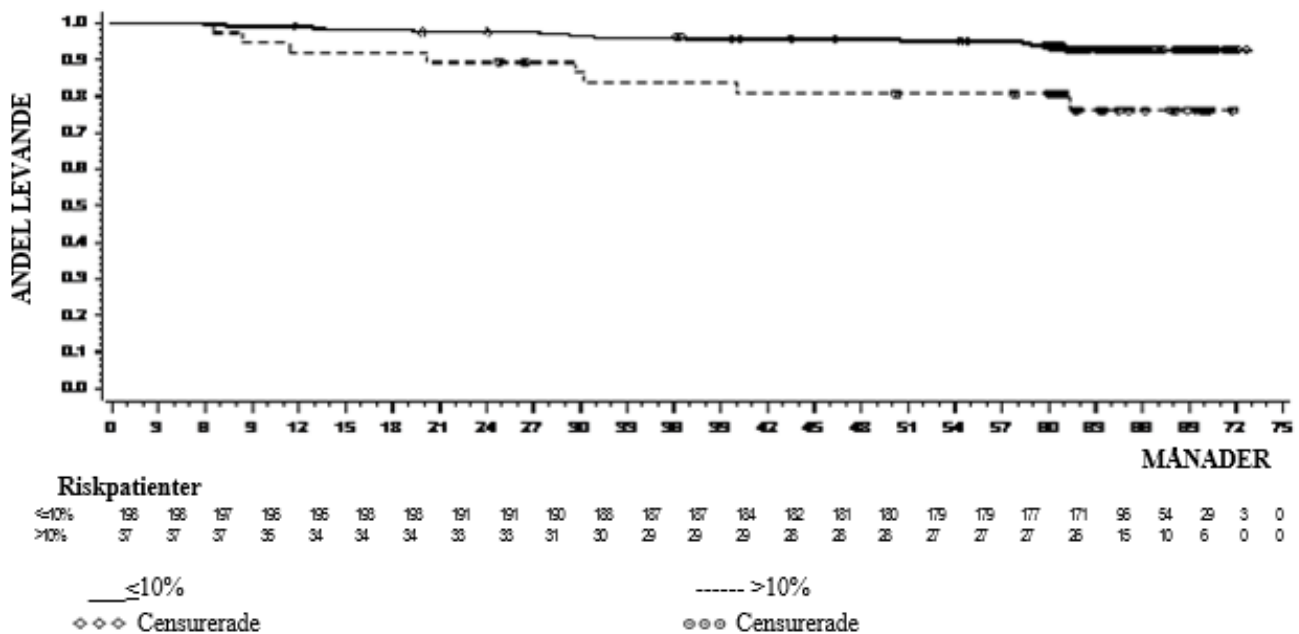
I ytterligare en analys, uppnådde fler dasatinib-behandlade patienter (84%) ett tidigt molekyllärt svar (definierat som BCR-ABL-nivåerna < 10% vid 3 månader) jämfört med imatinib-behandlade patienter (64%). Patienter som uppnådde en tidig molekyllärt svar hade en lägre risk för transformation, högre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

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

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

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

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



GRUPP	# DÖDSFALL / # Patient	MEDIAN (95% KI)	HAZARD RATIO (95% KI)
$\leq 10\%$	14/198	.(. - .)	
$> 10\%$	8/37	.(. - .)	0,29 (0,12 - 0,69)

Sjukdomsprogression definierades som ökning av vita blodceller trots lämplig behandling, förlust av CHR, delvis CyR eller CCyR, progression till accelererad fas eller blastkris, eller död. Den uppskattade 60-månaders PFS-frekvensen var 88,9% (KI: 84%-92,4%) för både dasatinib-gruppen och för imatinib-gruppen. Vid 60 månader hade färre av de

dasatinib-behandlade patienterna (n = 8;3%), jämfört med (n = 15; 5,8%) de imatinib-behandlade patienterna, övergått i accelererad fas eller blastkris. Den uppskattade överlevnadsfrekvensen vid 60 månader var 90,9% (KI: 86,6%-93,8%) för dasatinib-behandlade patienter och 89,6% (KI: 85,2%-92,8%) för imatinib-behandlade patienter. Det var ingen skillnad i OS (HR 1,01, 95% KI: 0,58-1,73, p=0,9800) och PFS (HR 1,00, 95% KI: 0,58-1,72, p=0,9998) mellan dasatinib och imatinib.

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

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

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

Studie 1

En öppen, randomiserad, icke-jämförande multicenterstudie genomfördes hos patienter med terapiavbrott på initial behandling med 400 eller 600 mg imatinib. De randomiserades (2:1) till antingen dasatinib (70 mg två gånger dagligen) eller imatinib (400 mg två gånger dagligen). Crossover till den andra

behandlingsarmen var tillåten om patienterna visade tecken på sjukdomsprogress eller intolerans som inte kunde hanteras med dosjustering. Det primära effektmåttet var MCyR vid 12 veckor. Resultat finns tillgängliga för 150 patienter: 101 randomiserades till dasatinib och 49 till imatinib (alla resistenta mot imatinib). Mediantiden från diagnos till randomisering var 64 månader hos dasatinib-gruppen och 52 månader hos imatinib-gruppen. Alla patienter som deltog i studien hade genomgått omfattande behandling före studiestart. Fullständigt hematologiskt svar (CHR) på imatinib hade tidigare uppnåtts hos 93% av den totala patientpopulationen. Ett MCyR på imatinib uppnåddes hos 28% av patienterna i dasatinib-armen och 29% av patienterna i imatinib-armen före studiens början.

Behandlingens medianduration var 23 månader för dasatinib (med 44% av patienterna hittills behandlade i > 24 månader) och 3 månader för imatinib (med 10% av patienterna hittills behandlade i > 24 månader). Nittiotre procent av patienterna i dasatinib-armen och 82% av patienterna i imatinib-armen uppnådde CHR före crossover.

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

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

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

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

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

Studie 2

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

Totalt 387 patienter fick dasatinib 70 mg två gånger dagligen (288 resistent och 99 intolerant). Mediantiden från diagnos till behandlingsstart var 61 månader. Den övervägande delen av patienterna (53%) hade fått tidigare behandling med imatinib i mer än tre år. De flesta av de resistent patienterna (72%) hade fått > 600 mg imatinib. Förutom imatinib hade 35% av patienterna tidigare fått cytostatika, 65% hade tidigare fått interferon och 10% hade tidigare fått stamcellstransplantation. Trettioåtta procent av patienterna hade initialt mutationer kända för att medföra resistens mot imatinib. Mediandurationen för behandling med dasatinib var 24 månader då hittills 51% av patienterna behandlats i > 24 månader. Effekresultaten redovisas i tabell 11. MCyR uppnåddes hos 55% av de imatinib-resistent patienterna och hos 82% av de imatinib-intolerant patienterna. Med minst 24 månaders uppföljning hade endast 21 av de 240 patienterna som uppnått MCyR progredierat och mediandurationen för MCyR hade inte uppnåtts.

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

Det förekom 45 olika BCR-ABL-mutationer hos 38% av patienterna i denna kliniska studie. Fullständigt hematologiskt svar eller MCyR uppnåddes av patienter med en mängd BCR-ABL-mutationer som förknippas med imatinib-resistens förutom T315I. Svarsfrekvensen

för MCyR vid 2 år var liknande, oberoende av om patienterna vid starten hade någon BCR-ABL-mutation (63%), P-loop-mutation (61%) eller ingen mutation (62%).

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

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

Accelererad fas av KML

En öppen, enarmad, multicenterstudie genomfördes med patienter som var intoleranta eller resistenta mot imatinib. Totalt 174 patienter fick dasatinib 70 mg två gånger dagligen (161 resistenta och 13 intoleranta mot imatinib). Mediantiden från diagnos till behandlingsstart var 82 månader. Mediandurationen för behandling med dasatinib var 14 månader då hittills 31% av patienterna behandlats i > 24 månader. Frekvensen av betydande molekyllärt svar (bedömd för 41 patienter med CCyR) var 46% vid 24 månader. Ytterligare effektresultat redovisas i tabell 11.

Myeloid blastkris av KML

En öppen, enarmad, multicenterstudie genomfördes med patienter som var intoleranta eller resistenta mot imatinib. Totalt 109 patienter fick dasatinib 70 mg två gånger dagligen (99 resistenta och 10 intoleranta mot imatinib). Mediantiden från diagnos till behandlingsstart var 48 månader. Mediandurationen för behandling

med dasatinib var 3,5 månader då hittills 12% av patienterna behandlats i > 24 månader. Frekvensen av betydande molekylärt svar (bedömd för 19 patienter med CCyR) var 68% vid 24 månader. Ytterligare effektresultat redovisas i tabell 11.

KML i lymfoid blastkris och Ph+ ALL

En öppen, enarmad, multicenterstudie genomfördes hos patienter med KML i lymfoid blastkris eller Ph+ ALL, som var resistent eller intolerant mot tidigare imatinib-behandling. Totalt 48 patienter med KML i lymfoid blastkris fick dasatinib 70 mg två gånger dagligen (42 resistent och 6 intolerant mot imatinib).

Mediantiden från diagnos till behandlingsstart var 28 månader.

Mediandurationen för behandlingen med dasatinib var 3 månader då hittills 2% av patienterna behandlats i > 24 månader.

Frekvensen av betydande molekylärt svar (alla 22 behandlade patienter med CCyR) var 50 % vid 24 månader. Därutöver fick 46 patienter med Ph+ ALL dasatinib 70 mg två gånger dagligen (44 resistent och 2 intolerant mot imatinib). Mediantiden från diagnos till behandlingsstart var 18 månader. Mediandurationen för behandling med dasatinib var 3 månader då hittills 7% av patienterna behandlats i > 24 månader. Frekvensen av betydande molekylärt svar (alla 25 behandlade patienter med CCyR) var 52% vid 24 månader. Ytterligare effektresultat redovisas i tabell 11.

Noterbart är att betydande hematologiska svar (Major Haematologic Response = MaHR) uppnåddes snabbt. (De flesta svaren kom inom 35 dagar efter den första dasatinib-administreringen hos patienter med KML i lymfoid blastkris och inom 55 dagar hos patienter med Ph+ ALL).

Tabell 11: Effekt i enarmade fas II-studier med SPRYCEL^a

	Kronisk fas (n= 387)	Accelererera d fas (n= 174)	Myeloid bl astkris (n= 109)	Lymfoid blastfas (n= 48)	Ph+ ALL (n= 46)
Hematologiskt svar^b (%)					
MaHR (95% KI)	Ej relevant	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
CHR (95% KI)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% KI)	Ej relevant	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Varaktighet av MaHR (%; Kaplan-Meier-beräkningar)					
1 år	Ej relevant	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 år	Ej relevant	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Cytogenetiskt svar^c (%)					
MCyR (95% KI)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95% KI)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Överlevnad (%; Kaplan-Meier-beräkningar)					
Progressionsfri 1 year	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 år	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Total 1					

	Kronisk fas (n= 387)	Accelererera d fas (n= 174)	Myeloid bl astkris (n= 109)	Lymfoid blastfas (n= 48)	Ph+ ALL (n= 46)
	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 år	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Data i denna tabell är från studier med en startdos på 70 mg två gånger dagligen. Se avsnitt 4.2 för rekommenderad startdos.

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

^b Hematologiska svarskriterier (alla svar bekräftade efter 4 veckor):

Betydande hematologiskt svar: (Major Haematologic Response = MaHR) = Fullständigt hematologiskt svar (Complete Haematologic Response = CHR) + inga tecken på leukemi (No Evidence of Leukaemia = NEL) CHR + NEL

CHR (kronisk KML): Vita blodkroppar (White Blood Cells = WBC) \leq det institutionella övre normala gränsvärdet (Upper Limit of Normal range = ULN), trombocyter $< 450\ 000/\text{mm}^3$, inga blaster eller promyelocyter i perifert blod, $< 5\%$ myelocyter plus metamyelocyter i perifert blod, $< 20\%$ basofiler i perifert blod och inget extramedullärt engagemang.

CHR (avancerad KML/Ph+ ALL): Vita blodkroppar \leq institutionellt ULN, ANC $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$, trombocyter $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, inga blaster eller promyelocyter i perifert blod, benmärgsblaster $\leq 5\%$, $< 5\%$ myelocyter plus metamyelocyter i perifert blod, $< 20\%$ basofiler i perifert blod och inget extramedullärt engagemang.

NEL: samma kriterier som för CHR men ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ och $< 1,000/\text{mm}^3$, eller trombocyter $\geq 20,000/\text{mm}^3$ och $\leq 100,000/\text{mm}^3$.

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

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

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

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

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

Studie 1

I studien med KML i kronisk fas, var det primära effektmåttet MCyR hos imatinib-resistent patienter. Det huvudsakliga sekundära effektmåttet var MCyR med avseende på total daglig dosnivå hos de imatinib-resistent patienterna. Andra sekundära effektmått inkluderade durationen av MCyR, PFS, samt total överlevnad. Totalt 670 patienter, varav 497 som var imatinib-resistent, randomiserades till grupper som fick behandling med dasatinib 100 mg en gång dagligen, 140 mg en gång dagligen, 50 mg två gånger dagligen, eller 70 mg två gånger dagligen. Mediantiden för behandling, för alla patienter som fortfarande stod på behandling

vid minst 5 års uppföljning (n=205), var 59 månader (intervall 28-66 månader). Behandlingens medianduration för alla patienter vid 7 års uppföljning var 29,8 månader (intervall < 1-92,9 månader).

Effekt erhöles i samtliga dasatinibs behandlingsgrupper med dosering en gång dagligen, vilket visar att effekten var jämförbar med (ej lägre än) effekten av doseringen två gånger dagligen vad gäller det primära effektmåttet (skillnad i MCyR 1,9%; 95% konfidensintervall [-6,8%-10,6%]); men behandlingsregimen 100 mg en gång dagligen uppvisade bättre säkerhet och tolerabilitet. Effekresultaten redovisas i tabellerna 12 och 13.

Tabell 12: Effekten av SPRYCEL i fas III dosoptimeringsstudien: imatinib-resistenta eller -intoleranta patienter med KML i kronisk fas (2-årsresultat)^a

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

Alla patienter	n=167
Imatinib-resistenta patienter	n=124
Imatinib-resistenta patienter	72% (58-83)

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

^b Hematologiska svarskriterier (alla svar bekräftade efter 4 veckor):

Fullständigt hematologiskt svar (CHR) (KML i kronisk fas): WBC \leq det institutionella övre normala gränsvärdet, trombocyter

$<450,000/\text{mm}^3$, inga blaster eller promyelocyter i perifert blod,

$<5\%$ myelocyter plus metamyelocyter i perifert blod, $<20\%$ basofiler i perifert blod, och inget extramedullärt engagemang.

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

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

Tabell 13: Långtidseffekten av SPRYCEL i fas III dosoptimeringsstudien: imatinib-resistenta eller -intoleranta patienter med KML i kronisk fas^a

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

imidinib-into 54% (38, 68) 55% (37, 69) 77% (63, 89) 65% (50, 79)

stenta

patienter

Imatinib-intol 100% (100, 100) 95% (88, 100) 82% (70, 94) 70% (52, 82)

eranta 100) 100)

patienter

--	--	--	--	--

stenta			
patienter			
Imatinib-intol	100% (100,	95% (88,	82% (70, 94) 70% (52, 82)
eranta	100)	100)	
patienter			

a Resultat vid rekommenderad startdos 100 mg en gång dagligen.

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

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

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

Studie 2

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

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

Svarsfrekvenserna redovisas i tabell 14.

Tabell 14: Effekten av SPRYCEL i fas III dosoptimeringsstudien: KML i avancerad fas och Ph+ ALL (2-årsresultat)^a

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

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

^b Hematologiska svarskriterier (alla svar bekräftade efter 4 veckor): Betydande hematologiskt svar: (Major Haematologic

Response = MaHR) = fullständigt hematologiskt svar (Complete Haematologic Response = CHR) + inga tecken på leukemi (No Evidence of Leukaemia = NEL)

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

NEL: samma kriterier som för CHR men ANC \geq 500/mm³ och $<$ 1,000/mm³, eller trombocyter \geq 20,000/mm³ och \leq 100,000/mm³.

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

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

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

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

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

Pediatriisk population

Pediatriiska patienter med KML:

Bland 130 patienter med KML i kronisk fas som behandlades i två pediatriiska studier, en fas I, öppen, icke-randomiserad dosstudie och en fas II, öppen, icke-randomiserad studie, 84 patienter (exklusive från fas II-studien) nyligen diagnostiserades med KML i kronisk fas och 46 patienter (17 från fas I-studien och 29 från fas II-studien) var resistenta eller intoleranta mot tidigare behandling med imatinib. Nittiosju av 130 pediatriiska patienter med KML i kronisk fas behandlades med SPRYCEL tabletter 60 mg/m² en gång dagligen (maximal dos på 100 mg en gång dagligen för patienter med hög BSA.). Patienterna behandlades tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Viktiga effektmått var: fullständigt cytogenetiskt svar (CCyR), större cytogenetiskt svar (MCyR) och större molekyllärt svar (MMR). Resultaten redovisas i tabell 15.

Tabell 15: Effekt av SPRYCEL hos pediatriiska patienter med KML i kronisk fas kumulativt svar över tiden efter minsta uppföljningsperiod

	3 månader	6 månader	12 månader	24 månader
CCyR (95% KI)	43,1%	66,7%	96,1%	96,1%

	3 månader	6 månader	12 månader	24 månader
Nydiagnostis erad (N = 51) ^a	(29,3, 57,8)	(52,1, 79,2)	(86,5, 99,5)	(86,5, 99,5)
Tidigare imatinib (N = 46) ^b	45,7% (30,9, 61,0)	71,7% (56,5, 84,0)	78,3% (63,6, 89,1)	82,6% (68,6, 92,2)
MCyR (95% KI)				
Nydiagnostis erad (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)
Tidigare imatinib (N = 46) ^b	60,9% (45,4, 74,9)	82,6% (68,6, 92,2)	89,1% (76,4, 96,4)	89,1% (76,4, 96,4)
MMR (95% KI)				
Nydiagnostis erad (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)
Tidigare imatinib (N = 46) ^b	15,2% (6,3, 28,9)	26,1% (14,3, 41,1)	39,1% (25,1, 54,6)	52,2% (36,9, 67,1)

a Pediatriska patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas som fick oral tablettformulering i en fas II-studie.

b Pediatriska patienter med imatinibresistent eller intolerant KML i kronisk fas som fick oral tablettformulering i fas I -och fas II-studier.

I den fas I-pediatrika studien, efter minst 7 års uppföljning bland de 17 patienterna med imatinibresistent eller -intolerant KML i kronisk fas, var mediandurationen för PFS 53,6 månader och OS-frekvensen var 82,4%.

I den fas II-pediatrika studien hos patienter som fått tablettformuleringen var den uppskattade 24-månaders PFS-frekvensen bland de 51 patienterna med nyligen diagnostiserad KML i kronisk fas 94,0% (82,6, 98,0) och 81,7% (61,4, 92,0) bland de 29 patienter med imatinibresistent / intolerant KML i kronisk fas. Efter 24 månaders uppföljning var OS hos nydiagnostiserade patienter 100% och 96,6% hos imatinibresistent eller intoleranta patienter.

I den fas II-pediatrika studien progredierade 1 nydiagnostiserad patient och 2 imatinibresistent eller intoleranta patienter till KML i blastfas.

Det fanns 33 nydiagnostiserade pediatrika patienter med KML i kronisk fas som fick SPRYCEL pulver till oral suspension i en dos av 72 mg/m². Denna dos representerar 30% lägre exponering jämfört med den rekommenderade dosen (se avsnitt 5.2). Hos dessa patienter var CCyR 87,9% [95% KI: (71,8-96,6)] och MMR: 45,5% [95% KI: (28,1-63,6)] vid 12 månader.

Bland de dasatinibbehandlade pediatrika patienterna med KML i kronisk fas, som tidigare exponerats för imatinib, var mutationerna som detekterades vid slutet av behandlingen: T315A, E255K och F317L. Emellertid noterades också E255K och F317L före behandling. Det uppkom inga mutationer hos nydiagnostiserade KML-patienter i kronisk fas vid slutet av behandlingen.

Pediatriska patienter med ALL

Effekten av SPRYCEL i kombination med kemoterapi utvärderades i en pivotal studie med pediatriska patienter äldre än 1 år med nydiagnostiserad Ph+ ALL.

I denna multicenter, historiskt kontrollerade, fas II-studie med dasatinib, i tillägg till standardbehandling med kemoterapi, fick 106 pediatriska patienter med nydiagnostiserad Ph+ ALL, av vilka 104 patienter hade konfirmerad Ph+ ALL, en daglig dos av dasatinib på 60 mg/m^2 i en kontinuerlig doseringsregim, kombinerat med kemoterapi, i upp till 24 månader. Åttiotvå patienter fick enbart dasatinib i tablettform, 24 patienter fick dasatinib pulver till oral suspension åtminstone en gång, och 8 patienter fick enbart dasatinib pulver till oral suspension. Kemoterapibehandlingen var densamma som användes i studien AIEOP-BFM ALL 2000 (kombinationer av standardprodukter). Det primära effektmåttet var 3 års eventfri överlevnad (Event Free Survival=EFS) med resultatet 65,5% (55,5, 73,7).

Negativitetshastigheten av minimal residual disease (MRD), bedömd genom Ig/TCR-omlagring, var vid slutet av konsolideringen 71,7% för behandlade patienter. När denna hastighet baserades på de 85 patienterna med utvärderbara Ig/TCR-bedömningar, uppskattades den till 89,4%. Negativitetshastigheterna av MRD var vid slutet av induktion och konsolidering, mätt med flödescytometri, 66,0% respektive 84,0%.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

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

Data från friska frivilliga försökspersoner som fick en enkeldos på 100 mg dasatinib 30 minuter efter en fettrik måltid visade på en 14%-ig ökning i dasatinibs genomsnittliga AUC. En måltid med lågt fettinnehåll 30 minuter före intag av dasatinib resulterade i en ökning på 21% av dasatinibs genomsnittliga AUC. De observerade effekterna av matintag avspeglar inte kliniskt relevanta förändringar i exponering. Exponeringsvariabiliteten för dasatinib är högre vid fasta (47 % C.V.) jämfört med efter måltid med låg fetthalt (39 % C.V.) och efter måltid med hög fetthalt (32 % C.V.).

Baserat på den farmakokinetiska analysen av patientpopulationen, beräknas variabiliteten i dasatinibexponering framför allt bero på att biotillgängligheten varierar vid olika tillfällen (44 % C.V.) och i mindre utsträckning på interindividuell variation i biotillgänglighet och clearance (30 % respektive 32 % C.V.). Den slumpmässiga variationen i exponering vid olika tillfällen förväntas inte påverka den kumulativa exponeringen, effekten eller säkerheten.

Distribution

Hos patienter har dasatinib en stor, skenbar distributionsvolym (2 505 l), variationskoefficient (C.V. 93%), vilket tyder på att läkemedlet har en omfattande distribution i det extravaskulära rummet. Vid kliniskt relevanta koncentrationer av dasatinib var

bindningen till plasmaproteiner cirka 96%, baserat på resultat från försök *in vitro*.

Metabolism

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

Eliminering

Den terminala halveringstiden för dasatinib är i medeltal 3-5 timmar. Oral clearance är i medeltal 363,8 l/timma (C.V.% 81,3%).

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

Nedsatt lever- och njurfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på dasatinibs farmakokinetik efter en enkeldos utvärderades för åtta patienter med måttligt nedsatt leverfunktion som erhållit en dos på 50 mg och för fem patienter med svårt nedsatt leverfunktion som erhållit en dos på 20 mg jämfört med friska personer som erhållit en dasatinibdos på 70

mg. Medelvärde av C_{max} och AUC för dasatinib, justerat för 70 mg-dosen, minskade med 47% respektive 8% för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med personer med normal leverfunktion. För patienter med svårt nedsatt leverfunktion minskade medelvärde av C_{max} och AUC för dasatinib, justerat för 70 mg-dosen, med 43% respektive 28% jämfört med patienter med normal leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Dasatinib och dess metaboliter utsöndras minimalt via njurarna.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för dasatinib har utvärderats hos 104 pediatrika patienter med leukemi eller fasta tumörer (72 som fick tablettformuleringen och 32 som fick pulver till oral suspension).

I en farmakokinetisk studie på barn var den dos-normaliserade exponeringen för dasatinib (C_{avg} , C_{min} och C_{max}) jämförbar mellan 21 patienter med KML i kronisk fas och 16 patienter med Ph+ ALL.

En bioekvivalensstudie som utvärderade pulver till oral suspension mot tablettformuleringen hos 77 vuxna patienter visade att exponeringen med pulver till oral suspension var 19% lägre än med tablettarna. Koncentrationsdata för 32 pediatrika patienter behandlade med 72 mg/m² pulver till oral suspension slogs samman med data från tablettformuleringen för en populationsfarmakokinetisk analys. Den visade att exponeringen efter 72 mg/m² pulver till oral suspension (mätt som genomsnittlig koncentration vid steady state [C_{avgss}]) var ungefär 30% lägre än efter 60 mg/m² tabletter. En simulering i en populationsfarmakokinetisk modell förutsade att den

rekommenderade doseringen per kg kroppsvikt för pulver till oral suspension, som anges i avsnitt 4.2 av produktresumén för pulver till oral suspension, förväntas ge en liknande exponering som en tablett dos på 60 mg/m². Dessa data bör övervägas om patienter ska byta från pulver till oral suspension till tabletter eller vice versa.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

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

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

Hos mus framkallade dasatinib dosrelaterad immunosuppression som effektivt kunde hanteras med dosminskning och/eller en ändring i doseringsschemat. Dasatinib hade fototoxisk potential i en *in vitro* fototoxicitetstest på musfibroblaster med upptag av neutralrött. Dasatinib ansågs vara icke-fototoxisk *in vivo* efter en

peroral enkeldos till hårlösa honmöss med upp till 3 gånger så höga exponeringar som hos människa efter administrering av rekommenderad terapeutisk dos (baserat på AUC).

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros

Karmellosnatrium

Simetikonemulsion

- bestående av:
 - simetikon,
 - polysorbat 65,
 - polyetoxylatstearat,
 - glycerider,
 - metylcellulosa,
 - xantangummi,
 - bensoesyra,
 - sorbinsyra,
 - svavelsyra

Vinsyra

Natriumcitrat, vattenfri

Natriumbensoat (E211)

Kisel (kolloidal, hydrofob)

Blandad bärsmak [innehållande bensylalkohol, svaveldioxid (E220)]

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Oppnad flaska

3 år.

Efter beredning

Den orala suspensionen är hållbar i 60 dagar. Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.

Beredd oral suspension blandad med mjölk, yoghurt, äppeljuice eller äppelmos kan förvaras vid högst 25°C upp till 1 timma.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

För förvaringsanvisningar efter beredning av läkemedlet, se avsnitt 6.3

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje 120 ml HDPE-flaska (med en barnskyddande kork av polypropylen) innehåller 33 g pulver till oral suspension.

Förpackningsstorlek: 1 flaska

Varje förpackning innehåller också en adapter av lågdensitetspolyetylen och en 12 ml spruta för oral dosering (sprutcylinder av polypropylen med en kolv av högdensitetspolyeten) i en försluten plastpåse.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

SPRYCEL-pulver till oral suspension måste beredas av farmaceut eller behörig sjukvårdspersonal innan den ges till patienten. Produkten består av en pulverblandning innehållande den aktiva substansen plus hjälpämnen förpackad i en flaska för beredning. Efter beredning innehåller flaskan 99 ml oral suspension av vilka 90 ml är avsett för dosering och administrering.

Användning av latex- eller nitrilhandskar rekommenderas för att minimera risken för hudexponering vid hantering och lämplig destruktion av pulver som oavsiktligt spillts från flaskan.

Instruktioner för beredning av pulver till oral suspension

SPRYCEL pulver till oral suspension ska beredas enligt följande: Observera: Om du behöver bereda mer än en flaska, färdigställ en flaska i taget.

Tvätta händerna innan beredningen. Utför beredningen på en ren yta.

Steg 1: Knacka försiktigt på botten av varje flaska (innehållande 33 g SPRYCEL pulver till oral suspension) för att lösgöra pulvret. Ta av

den barnskyddande korken och folieförseglingen. Tillsätt 77,0 ml renat vatten, allt på en gång, och förslut flaskan väl genom att skruva på korken.

Steg 2: Vänd omedelbart flaskan upp och ner och skaka kraftigt i minst 60 sekunder för att få en homogen suspension. Om det fortfarande finns synliga klumpar, fortsätt att skaka tills inga klumpar längre är synliga. Beredning av SPRYCEL på detta sätt ger 90 ml oral suspension (volym som kan administreras) om 10 mg/ml.

Steg 3: Skruva av korken, sätt i adaptern i flaskans hals och förslut flaskan väl genom att skruva på den barnskyddande korken.

Steg 4: Anteckna utgångsdatum på flaskans etikett (utgångsdatumet för beredd oral suspension är 60 dagar från beredningsdagen).

Steg 5: Överlämna flaskan med insatt adapter, bipacksedel och doseringsspruta för oral användning i sin originalförpackning till patienten eller vårdgivaren. Påminn patienten eller vårdgivaren att skaka flaskan kraftigt före varje användning.


Instruktioner för administrering till patienten

- Ta SPRYCEL oral suspension på tom eller full mage.
- Tvätta händerna före och efter varje användning.
- Förvara beredd oralsuspension i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas.
- Kontrollera den totala föreskrivna dosen och bestäm det antal milliliter (ml) du behöver.
- Om den nödvändiga mängden är större än 11 ml, måste den delas upp i 2 oser enligt tabell 16.

Tabell 16: Hur man delar upp en dos av oral suspension som är större än 11 ml

Totalt förskrivna dos (ml)	Första dosen (ml)	Andra dosen (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Se till att ha följande saker tillhands innan du förbereder en dos av SPRYCEL oral suspension till patienten:

<ul style="list-style-type: none"> ● Pappershandduk ● 1 flaska SPRYCEL oral suspension innehållande en vit till gul grumlig suspension. ● En 12-ml oral doseringsspruta som medföljer flaskan. ● En liten behållare med vatten för att skölja sprutan. 	 <p>The illustration shows two items: on the left, a 12-ml oral dosing syringe with a plunger and a scale; on the right, a small glass bottle containing a white to yellowish suspension. Below the syringe is the label 'oral doseringsspruta' and below the bottle is the label 'flaska'.</p>
--	--

Förbered omsorgsfullt den orala suspensionen av SPRYCEL som ska ges, mät upp dosen och fyll sprutan så här:

<p>1. Blanda den orala suspensionen av SPRYCEL genom att skaka den förslutna flaskan i 30 sekunder.</p>	
---	--

- Skaka väl före varje användning.

Skaka
flaskan
upprepad
e gånger i
30 sekund
er.



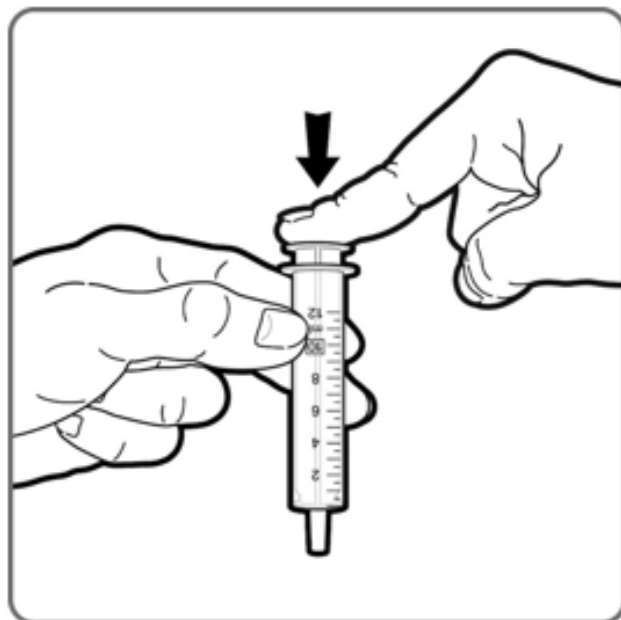
2. Skruva av korken. Se till att adaptern, där sprutan ska placeras, är ordentligt intryckt i flaskan.

Se till att
flaskadap
tern är
ordentligt
intryckt.

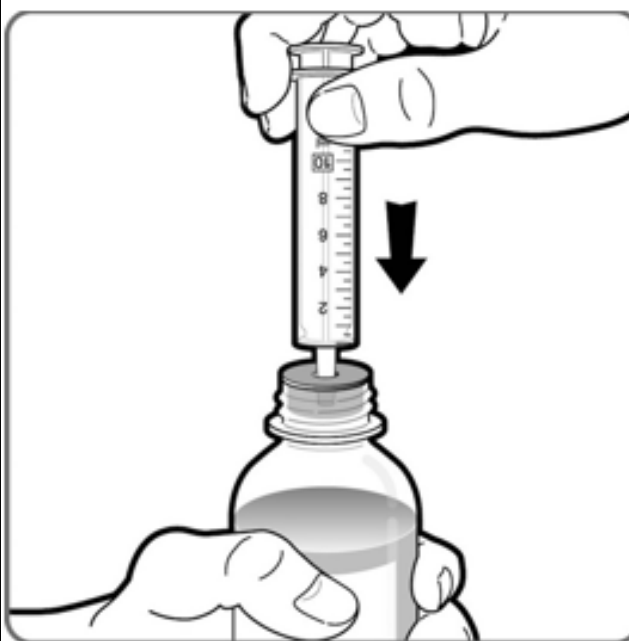


3. Titta på markeringarna på sprutans sida så att du kan se hur mycket du ska fylla den innan du börjar. Observera att markeringarna på sprutan är i ml. Hitta markeringen som matchar dosen som ordinerats av din läkare.

Före varje användning av sprutan, kontrollera att sprutkolven är nertryckt i botten av sprutan.



4. Med flaskan i upprätt läge, sätt in sprutans spets ordentligt i flaskadaptern.



5. Håll fast sprutspetsen i flaskan och vänd flaskan med sprutan upp och ner.



6. Dra långsamt upp förskrivna mängd SPRYCEL oral suspension genom att dra sprutkolven tills den når markeringen för den förskrivna dosen.

- Håll i sprutkolven för att förhindra att den rör sig. Det kan uppstå ett vakuum i flaskan som drar tillbaka sprutkolven.
- Om inte en flaska räcker, använd den andra flaskan för att nå upp till hela den förskrivna dosen. Se till att den andra flaskan skakas före användning.



7. Håll fast sprutspetsen i flaskan och vänd flaskan med sprutan upprätt igen.



8. Ta bort sprutan från flaskan, var försiktig så att du inte trycker på sprutkolven.



9. Med patienten i upprätt läge, placera spetsen på sprutan i munnen mellan kinden och tungan. Tryck långsamt på sprutkolven tills hela dosen har givits.

- Kontrollera att patienten har svält hela dosen.
- Om en andra dos behövs för att nå upp till hela den förskrivna dosen, upprepa steg 3 till 10.
- Förslut flaskan väl genom att skruva på korken. Förvara flaskan upprätt.

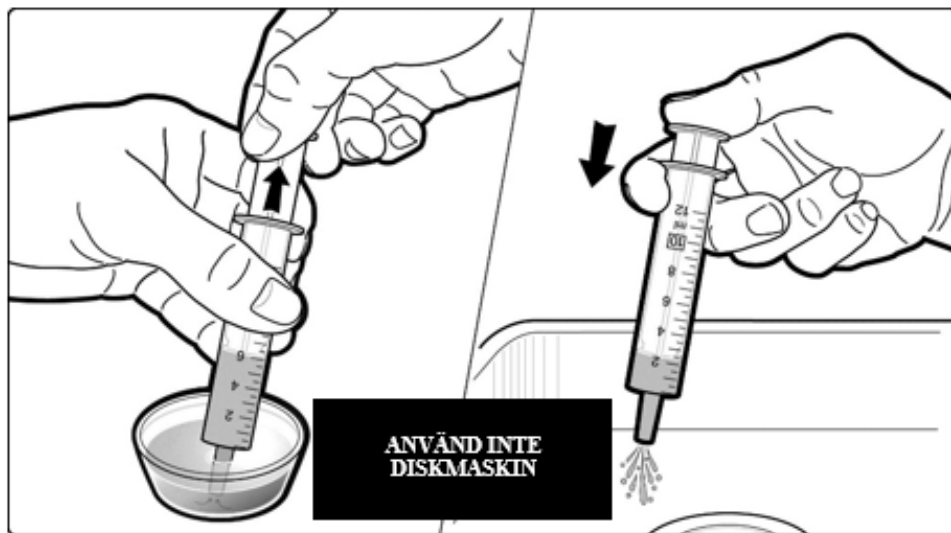


10. Rengör utsidan och insidan av sprutan med

vatten och låt den lufttorka efter varje användning för att kunna återanvändas nästa dag.

- **Diska inte i diskmaskin.**
- **För att undvika att skada sprutan, ta inte isär den.**

11. Se bipacksedeln (avsnitt 5 'Hur SPRYCEL ska förvaras') för instruktioner om kassering av oanvänt läkemedel, spruta och flaska.



Beredd oralsuspension ska endast ges med hjälp av sprutan som medföljer i varje förpackning. Se bipacksedeln för mer detaljerad bruksanvisning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/363/016

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 20 november 2006

Förnyat godkännande: 15 juli 2016

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20 februari 2024

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