

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg filmovertukne tabletter  
Dasatinib Accord Healthcare 50 mg filmovertukne tabletter  
Dasatinib Accord Healthcare 70 mg filmovertukne tabletter  
Dasatinib Accord Healthcare 80 mg filmovertukne tabletter  
Dasatinib Accord Healthcare 100 mg filmovertukne tabletter  
Dasatinib Accord Healthcare 140 mg filmovertukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Dasatinib Accord Healthcare 20 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder dasatinibmonohydrat svarende til 20 mg dasatinib.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertukket tablet indeholder ca. 25 mg lactose.

### Dasatinib Accord Healthcare 50 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder dasatinibmonohydrat svarende til 50 mg dasatinib.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertukket tablet indeholder ca. 62 mg lactose.

### Dasatinib Accord Healthcare 70 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder dasatinibmonohydrat svarende til 70 mg dasatinib.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertukket tablet indeholder ca. 87 mg lactose.

### Dasatinib Accord Healthcare 80 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder dasatinibmonohydrat svarende til 80 mg dasatinib.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertukket tablet indeholder ca. 100 mg lactose.

### Dasatinib Accord Healthcare 100 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder dasatinibmonohydrat svarende til 100 mg dasatinib.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertukket tablet indeholder ca. 125 mg lactose.

### Dasatinib Accord Healthcare 140 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder dasatinibmonohydrat svarende til 140 mg dasatinib.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertukket tablet indeholder ca. 175 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertukket tablet (tablet).

### Dasatinib Accord Healthcare 20 mg filmovertukne tabletter

Hvid til råhvid, bikonveks, ca. 5,5 mm, rund, filmovertukket tablet, præget med "IV1" på den ene

side og glat på den anden side.

Dasatinib Accord Healthcare 50 mg filmovertrukne tabletter

Hvid til råhvid, bikonveks, ca. 10,70 × 5,7 mm, oval, filmovertrukket tablet, præget med "IV2" på den ene side og glat på den anden side.

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg filmovertrukne tabletter

Hvid til råhvid, bikonveks, ca. 8,7 mm, rund, filmovertrukket tablet, præget med "IV3" på den ene side og glat på den anden side.

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg filmovertrukne tabletter

Hvid til råhvid, bikonveks, ca. 10,2 × 9,95 mm, trekantet, filmovertrukket tablet, præget med "IV4" på den ene side og glat på den anden side.

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg filmovertrukne tabletter

Hvid til råhvid, bikonveks, ca. 14,70 × 7,10 mm, oval, filmovertrukket tablet, præget med "IV5" på den ene side og glat på den anden side.

Dasatinib Accord Healthcare 140 mg filmovertrukne tabletter

Hvid til råhvid, bikonveks, ca. 10,9 mm, rund, filmovertrukket tablet, præget med "IV6" på den ene side og glat på den anden side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Dasatinib Accord Healthcare er indiceret til behandling af voksne patienter med:

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

Dasatinib Accord Healthcare er indiceret til behandling af pædiatriske patienter med:

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

### **4.2 Dosering og administration**

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

#### Dosering

##### *Voksne patienter*

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

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

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

Dosering til børn og unge er baseret på legemsvægt (se Tabel 1). Dasatinib administreres oralt en gang dagligt i form af enten dasatinib filmovertrukne tabletter eller dasatinib pulver til oral suspension. Dosis skal genberegnes hver tredje måned baseret på ændringer i kropsvægten, eller oftere om nødvendigt. Tabletten frarådes til patienter, der vejer mindre end 10 kg. Pulveret til oral

suspension skal bruges til disse patienter. Det anbefales at basere øgning eller reduktion af dosis på den enkelte patients respons og tolerance. Der er ingen erfaring med dasatinib behandling til børn under 1 år.

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

Den anbefalede daglige startdosis af Dasatinib Accord Healthcare tabletter til pædiatriske patienter er vist i Tabel 1.

**Tabel 1: Dosering af Dasatinib Accord Healthcare tabletter til pædiatrisk patienter med Ph+ CML-CP eller Ph+ ALL**

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

<sup>a</sup> Tabletten frarådes til patienter, der vejer mindre end 10 kg; pulveret til oral suspension skal bruges til disse patienter.

#### Behandlingsvarighed

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

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

Dasatinib findes som 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg og 140 mg filmovertrukne tabletter for at opnå den anbefalede dosis. Dosisstigning eller -reduktion anbefales på baggrund af patientens respons og tolerabilitet.

#### Dosiseskalering

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

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

**Tabel 2: Dosiseskalering for pædiatriske patienter med Ph+ CML-CP**

	Dosis (maksimum daglig dosis)	
	Startdosis	Eskalering
Tabletter	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg

70 mg  
100 mg

90 mg  
120 mg

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

### Dosisjustering ved bivirkninger

#### *Myelosuppression*

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

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

**Tabel 3: Dosisjusteringer ved neutropeni og trombocytopeni hos voksne**

Voksne med CML i kronisk fase (startdosis 100 mg én gang dagligt)	ANC $<0,5 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Stop behandling indtil ANC <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math> og trombocytter <math>\geq 50 \times 10^9/l</math>.</li> <li>2. Genoptag behandling med den oprindelige startdosis.</li> <li>3. Ved trombocytter <math>&lt;25 \times 10^9/l</math> og/eller recidiv af ANC <math>&lt;0,5 \times 10^9/l</math> i <math>&gt;7</math> dage, gentages trin 1 og behandlingen genoptages med reduceret dosis på 80 mg 1 gang dagligt ved anden episode. Ved tredje episode reduceres dosis til 50 mg én gang dagligt (hos nyligt diagnosticerede patienter) eller seponeres (hos patienter, der har været resistente eller intolerante over for tidligere behandling, inklusive imatinib).</li> </ol>
Voksne med fremskreden og blastfase CML og Ph+ ALL (startdosis 140 mg én gang dagligt)	ANC $<0,5 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter $<10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Undersøg om cytopeni er relateret til leukæmi (marvaspirat eller biopsi).</li> <li>2. Hvis cytopeni ikke er relateret til leukæmi stoppes behandlingen, indtil ANC <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math> og trombocytter <math>\geq 20 \times 10^9/l</math> og genoptages med den oprindelige startdosis.</li> <li>3. Hvis cytopeni recidiverer, gentages trin 1, og behandlingen genoptages med reduceret dosis på 100 mg én gang dagligt (anden episode) eller 80 mg én gang dagligt (tredje episode).</li> <li>4. Hvis cytopeni er relateret til leukæmi, skal dosisoptrapning til 180 mg én gang dagligt, overvejes.</li> </ol>

ANC: absolut neutrofiltal

**Tabel 4: Dosisjustering for neutropeni og trombocytopeni hos pædiatriske patienter med Ph+ CML-CP.**

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

ANC: absolut neutrofilital

\*lavere tabletdosis ikke tilgængelig

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

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

#### *Ikke-hæmatologiske bivirkninger*

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

gang dagligt med yderligere reduktion fra 100 mg én gang dagligt til 50 mg én gang dagligt, hvis det findes nødvendigt. Hos pædiatriske patienter med CML-CP med ikke-hæmatologiske bivirkninger skal anbefalingerne for dosisreduktion for hæmatologiske bivirkninger beskrevet ovenfor følges. Hos pædiatriske patienter med Ph+ ALL med ikke-hæmatologiske bivirkninger skal dosis reduceres ét niveau efter behov i henhold til anbefalingerne for dosisreduktion for hæmatologiske bivirkninger beskrevet ovenfor.

#### *Pleuraeffusion*

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

#### *Dosisreduktion for samtidig brug af potente CYP3A4-hæmmere*

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

- 40 mg dagligt for patienter, der tager Dasatinib Accord Healthcare 140 mg dagligt.
- 20 mg dagligt for patienter, der tager Dasatinib Accord Healthcare 100 mg dagligt.
- 20 mg dagligt for patienter, der tager Dasatinib Accord Healthcare 70 mg dagligt.

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

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

#### Særlige patientgrupper

##### *Ældre*

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

##### *Leverinsufficiens*

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

##### *Nyreinsufficiens*

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

ikke at falde hos patienter med nyreinsufficiens.

#### Administration

Dasatinib Accord Healthcare skal administreres oralt.

For at minimere risikoen for optagelse gennem huden og for at opretholde konsistens i doseringen må de filmovertukne tabletter ikke knuses, deles eller tygges, men skal synkes hele.

Filmovertukne tabletter må ikke opløses, da eksponeringen hos patienter der får dispergible tabletter er lavere end hos dem, der synker en hel tablet. Dasatinib pulver til oral suspension er også tilgængeligt til pædiatriske patienter med Ph+ CML-CP og Ph+ ALL samt voksne patienter med CML-CP, der ikke kan synke tabletter.

Dasatinib Accord Healthcare kan tages med eller uden mad og skal tages konsekvent enten om morgenen eller om aftenen (se pkt. 5.2).

Dasatinib Accord Healthcare må ikke tages sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice (se pkt. 4.5).

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Klinisk relevante interaktioner

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

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

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

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

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

#### Særlige patientgrupper

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

#### Vigtige bivirkninger



### *Myelosuppression*

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

### *Blødning*

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

Der skal udvises forsigtighed, hvis patienten har behov for lægemidler, der hæmmer trombocyt-funktionen eller antikoagulantia.

### *Væskeretention*

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

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

### *Pulmonal arteriel hypertension (PAH)*

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

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

#### *QT-forlængelse*

*In vitro* data tyder på, at dasatinib har potentiale til at forlænge kardiell ventrikulær repolarisering (QT-intervallet) (se pkt. 5.3). Blandt 258 dasatinib-behandlede patienter og 258 imatinib-behandlede patienter med mindst 60 måneders opfølgning i fase III-studiet vedrørende nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase rapporteredes QTc-forlængelse som en bivirkning hos 1 patient (<1 %) i hver gruppe. Medianændringerne i QTcF fra *baseline* var 3,0 msek. hos dasatinib-behandlede patienter sammenlignet med 8,2 msek. hos patienter, der blev behandlet med imatinib. En patient (<1 %) i hver gruppe havde QTcF >500 msek. Blandt 865 patienter med leukæmi, der i kliniske fase II-studier blev behandlet med dasatinib, var de gennemsnitlige ændringer fra *baseline* i QTc-intervallet ved Fridericias' metode (QTcF) 4-6 msek. De øvre 95 % konfidensintervaller for alle gennemsnitlige ændringer fra *baseline* var <7 msek. (se pkt. 4.8). Blandt de 2.182 patienter med resistens eller intolerans over for tidligere behandling med imatinib, som fik dasatinib i kliniske studier, blev QTc-forlængelse indberettet som bivirkning hos 15 (1 %) patienter. 21 af disse patienter (1 %) havde QTcF >500 msek.

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

#### *Hjertebivirkninger*

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

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

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

### *Trombotisk mikroangiopati (TMA)*

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

### *Reaktivering af hepatitis B*

Reaktivering af hepatitis B er forekommet hos kroniske bærere af hepatitis B-virus (HBV), efter at patienten har fået en BCR-ABL-tyrosinkinasehæmmer. I nogle tilfælde har dette medført akut leversvigt eller fulminant hepatitis, førende til levertransplantation eller død.

Patienten skal testes for HBV-infektion før initiering af behandling med dasatinib. En specialist i leversygdomme og i behandling af hepatitis B skal konsulteres, før behandling initieres hos patienter med positiv hepatitis B-serologi (herunder patienter med aktiv sygdom), og hvis patienten testes HBV-positiv under behandlingen. Bærere af HBV, hvor behandling med dasatinib er nødvendig, skal overvåges tæt for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion i hele behandlingsperioden og i flere måneder efter behandlingsophør (se pkt. 4.8).

### *Effekter på vækst og udvikling hos pædiatriske patienter*

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

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

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

### Hjælpstoffer

#### *Lactose*

Dette produkt indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

#### *Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Aktive substanser der kan øge plasmakoncentrationer af dasatinib

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

får dasatinib (se pkt. 4.2).

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

#### Aktive substanser der kan reducere plasmakoncentration af dasatinib

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

#### Histamin-2-antagonister og protonpumpe-hæmmere

Langvarig suppression af mavesyresekretion ved H<sub>2</sub>-antagonister eller protonpumpe-hæmmere (fx famotidin og omeprazol) vil sandsynligvis reducere eksponeringen af dasatinib. I et enkeltdosisstudie med raske frivillige reduceredes ekponeringen af dasatinib med 61 % efter administration af famotidin 10 timer inden indtagelse af enkeltdosis dasatinib. I en undersøgelse med 14 raske forsøgspersoner, resulterede administration af en enkeltdosis på 100 mg dasatinib 22 timer efter en dosis på 40 mg omeprazol i 4 dage, ved *steady state* i en reduktion af AUC for dasatinib på 43 % og C<sub>max</sub> for dasatinib på 42 %. Det skal overvejes at bruge antacida i stedet for H<sub>2</sub>-antagonister eller protonpumpe-hæmmere, til patienter, der er i behandling med dasatinib (se pkt. 4.4).

#### Antacida

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

#### Aktive stoffer, hvis plasmakoncentration kan ændres af dasatinib

Samtidig brug af dasatinib og et CYP3A4-substrat kan øge eksponeringen af CYP3A4-substratet. I et studie med raske frivillige øgede en enkeltdosis på 100 mg dasatinib AUC og C<sub>max</sub> af simvastatin, der er et kendt CYP3A4-substrat, med hhv. 20 og 37 %. Det kan ikke udelukkes, at virkningen er større efter flere doser dasatinib. CYP3A4-substrater, der vides at have et snævert terapeutisk indeks (fx astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, quinidin, bepridil eller sekalealkaloide [ergotamin, dihydroergotamin]), skal derfor administreres med forsigtighed til patienter, der får dasatinib (se pkt. 4.4). *In vitro* data indikerer en mulig risiko for interaktioner med CYP2C8-substrater såsom glitazoner.

#### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun blevet udført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Både seksuelt aktive mænd og kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektiv prævention under behandlingen.

#### Graviditet

Baseret på humane data er dasatinib under mistanke for at medføre medfødte misdannelser, herunder neuralrørsdefekter og skadelige farmakologiske virkninger på fostret, når det anvendes under graviditet. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Dasatinib må ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med dasatinib. Hvis dasatinib anvendes under graviditet, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fostret.

#### Amning

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

#### Fertilitet

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

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

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

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

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

#### Tabel over bivirkninger

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

**Tabel 5: Tabeloversigt over bivirkninger**

<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
<i>Meget almindelig</i>	infektion (inklusive bakteriel, viral, mykotisk, ikke-specifik)
<i>Almindelig</i>	pneumoni (inklusive bakteriel, viral og mykotisk), øvre luftvejsinfektion/inflammation, herpes virusinfektion (herunder cytomegalovirus (CMV)), enterocolitis, sepsis (inklusive ikke almindelige tilfælde med dødelig udgang)
<i>Ikke kendt</i>	reaktivering af hepatitis B
<b>Blod og lymfesystem</b>	
<i>Meget almindelig</i>	myelosuppression (inklusive anæmi, neutropeni, trombocytopeni)
<i>Almindelig</i>	febril neutropeni
<i>Ikke almindelig</i>	lymfadenopati, lymfopeni
<i>Sjælden</i>	“pure red cell” aplasi
<b>Immunsystemet</b>	
<i>Ikke almindelig</i>	overfølsomhed (inklusive erythema nodosum)
<i>Sjælden</i>	anafylaktisk shock
<b>Det endokrine system</b>	
<i>Ikke almindelig</i>	hypothyreoidisme
<i>Sjælden</i>	hyperthyreoidisme, tyroiditis
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
<i>Almindelig</i>	appetitforstyrrelser <sup>a</sup> , hyperurikæmi
<i>Ikke almindelig</i>	tumorlysesyndrom, dehydrering, hypoalbuminæmi, hyperkolesterolæmi
<i>Sjælden</i>	diabetes mellitus
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
<i>Almindelig</i>	depression, søvnløshed
<i>Ikke almindelig</i>	angst, konfusion, affektlabilitet, nedsat libido
<b>Nervesystemet</b>	
<i>Meget almindelig</i>	hovedpine
<i>Almindelig</i>	neuropati (inklusive perifer neuropati), svimmelhed, dysgeusi, døsighed
<i>Ikke almindelig</i>	CNS-blødning <sup>*b</sup> , synkope, tremor, amnesi, balanceforstyrrelser
<i>Sjælden</i>	cerebrovaskulært attack, transitorisk cerebral iskæmi, krampe, optikusneuritis, paralyse af 7. nerve, demens, ataksi
<b>Øjne</b>	
<i>Almindelig</i>	synsforstyrrelser (inklusive synsforstyrrelser, sløret syn og nedsat syn), tørre øjne
<i>Ikke almindelig</i>	nedsat syn, konjunktivitis, fotofobi, tåreflåd
<b>Øre og labyrint</b>	
<i>Almindelig</i>	tinnitus
<i>Ikke almindelig</i>	høretab, vertigo
<b>Hjerte</b>	
<i>Almindelig</i>	kongestivt hjertesvigt/hjerteinsufficiens <sup>*c</sup> , perikardie-effusion*, arytmie (inklusive takykardi), palpitationer
<i>Ikke almindelig</i>	myokardieinfarkt (heriblandt dødelig udgang)*, forlænget QT i elektrokardiogram*, perikarditis, ventrikulær arytmie (inklusive ventrikulær takykardi), angina pectoris, kardiomegali, abnorme T-takker i elektrokardiogram, forhøjet troponin

<i>Sjælden</i>	cor pulmonale, myokarditis, akut koronarsyndrom, hjertestop, PR-forlængelse i elektrokardiogram, koronararteriesygdom, pleuroperikarditis
<i>Ikke kendt</i>	artrieflimren/hjerteflimren
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
<i>Meget almindelig</i>	blødning* <sup>d</sup>
<i>Almindelig</i>	hypertension, rødmen
<i>Ikke almindelig</i>	hypotension, tromboflebitis, trombose
<i>Sjælden</i>	dyb venetrombose, emboli, livedo reticularis
<i>Ikke kendt</i>	trombotisk mikroangiopati
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
<i>Meget almindelig</i>	pleuraeffusion*, dyspnø
<i>Almindelig</i>	lungeødem*, pulmonal hypertension*, lungeinfiltration, pneumonitis, hoste
<i>Ikke almindelig</i>	pulmonal arteriel hypertension, bronkospasme, astma, chylothorax
<i>Sjælden</i>	lungeemboli, akut respiratorisk distressyndrom
<i>Ikke kendt</i>	interstitiel lungesygdom
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
<i>Meget almindelig</i>	diarré, opkastning, kvalme, mavesmerter
<i>Almindelig</i>	gastrointestinal blødning*, colitis (inklusive neutropenisk colitis), gastritis, inflammation i slimhinderne (inklusive mucositis/stomatitis), dyspepsi, abdominal distension, obstipation, forstyrrelser i bløddele i munden
<i>Ikke almindelig</i>	pankreatitis (inklusive akut pankreatitis), øvre gastrointestinale ulcus, esophagitis, ascites*, analfissur, dysfagi, gastroøsofageal refluks sygdom
<i>Sjælden</i>	gastroenteropati med proteintab, ileus, analfistler
<i>Ikke kendt</i>	dødelig gastrointestinal blødning*
<b>Lever og galdeveje</b>	
<i>Ikke almindelig</i>	hepatitis, cholestasis, cholecystitis
<b>Hud og subkutane væv</b>	
<i>Meget almindelig</i>	hududslæt <sup>e</sup>
<i>Almindelig</i>	alopeci, dermatitis (inklusive eksem), pruritus, akne, tør hud, urticaria, hyperhidrose
<i>Ikke almindelig</i>	neutrofil dermatosis, fotosensitivitet, pigmenteringsforstyrrelse, panniculitis, hudsår, bulløse tilstande, neglelidelser, palmoplantar erytrodysesthesisyndrom, hårlidelser
<i>Sjælden</i>	leukocytoklastisk vaskulitis, hudfibrose
<i>Ikke kendt</i>	Stevens-Johnsons syndrom <sup>f</sup>
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
<i>Meget almindelig</i>	smerter i bevægeapparatet <sup>g</sup>
<i>Almindelig</i>	artralgi, myalgi, muskelsvaghed, muskuloskeletal stivhed, muskelspasmer
<i>Ikke almindelig</i>	rabdomyolyse, osteonekrose, muskelinflammation, tendonitis, arthritis
<i>Sjælden</i>	forsinket epifysefusion <sup>h</sup> , væksthæmning <sup>h</sup>
<b>Nyrer og urinveje</b>	
<i>Ikke almindelig</i>	nyreinsufficiens (inklusive nyresvigt), hyppig vandladning, proteinuri
<i>Ikke kendt</i>	nefrotisk syndrom
<b>Graviditet, puerperium og den perinatale periode</b>	
<i>Sjælden</i>	spontan abort
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	
<i>Ikke almindelig</i>	gynækomasti, menstruationsforstyrrelser
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
<i>Meget almindelig</i>	perifert ødem <sup>i</sup> , udmattelse, pyreksi, ansigtsødem <sup>j</sup>
<i>Almindelig</i>	asteni, smerter, smerter i brystet, generaliseret ødem* <sup>k</sup> , kulderystelser
<i>Ikke almindelig</i>	utilpashed, andet superficielt ødem <sup>l</sup>
<i>Sjælden</i>	gangforstyrrelser
<b>Undersøgelser</b>	
<i>Almindelig</i>	vægttab, vægtøgning
<i>Ikke almindelig</i>	forhøjet blod-kreatinfosfokinase, forhøjet gammaglutamyltransferase

<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>	
<i>Almindelig</i>	kontusion

- <sup>a</sup> Inkluderer nedsat appetit, tidlig mæthedsfølelse, øget appetit.
- <sup>b</sup> Inkluderer blødning i centralnervesystemet, cerebralt hæmatom, cerebral blødning, ekstradural hæmatom, intrakranielt blødning, hæmoragisk apopleksi, subaraknoidal blødning, subdural hæmatom og subdural blødning.
- <sup>c</sup> Inkluderer forhøjet natriuretisk peptid i hjernen, ventrikel dysfunktion, venstre ventrikel dysfunktion, højre ventrikel dysfunktion, hjertesvigt, akut hjertesvigt, kronisk hjertesvigt, kongestiv hjertesvigt, kardiomyopati, kongestiv kardiomyopati, diastolisk dysfunktion, nedsat uddrivningsfraktion og ventrikelsvigt, venstre ventrikelsvigt, højre ventrikelsvigt og ventrikel-hypokinesi.
- <sup>d</sup> Eksklusive gastrointestinal blødning og CNS-blødning; disse bivirkninger er indberettet under organklasserne hhv. mave-tarmkanalen og nervesystemet.
- <sup>e</sup> Inkluderer lægemiddeludslæt, erytem, erythema multiforme, erythrosis, eksfoliativt udslæt, generaliseret erytem, genitalt udslæt, varmeudslæt, milia, miliaria, pustuløs psoriasis, udslæt, erytematøst udslæt, follikulært udslæt, generaliseret udslæt, makulært udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, kløende udslæt, pustuløst udslæt, vesikulært udslæt, hudeksfoliation, hudirritation, toksisk hudruption, urticaria vesiculosa og vaskulitisk udslæt.
- <sup>f</sup> Efter markedsføring er der rapporteret om enkelte tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom. Det var ikke muligt at afgøre, hvorvidt disse mucokutane bivirkninger var direkte relateret til dasatinib eller til samtidig behandling med andre lægemidler.
- <sup>g</sup> Smerter i bevægeapparatet rapporteret under eller efter ophør af behandling.
- <sup>h</sup> Hyppigheden er rapporteret som almindelig i pædiatriske studier.
- <sup>i</sup> Deklivt ødem, lokaliseret ødem, perifert ødem.
- <sup>j</sup> Konjunktivalt ødem, øjenødem, hævede øjne, øjenlågødem, ansigtsødem, læbeødem, makulært ødem, mundødem, orbitalt ødem, periorbitalt ødem, hævet ansigt.
- <sup>k</sup> Væskeophobning, væskeretention, gastrointestinalt ødem, generaliseret ødem, perifær hævelse, ødem, ødem på grund af hjertesygdom, perirenal effusion, ødem efter indgreb, visceralt ødem.
- <sup>l</sup> Genital hævelse, ødem ved incisionsstedet, genitalt ødem, penilt ødem, penil hævelse, skrotalt ødem, hævelser på huden, hævede testikler, vulvovaginal hævelse.
- \* Se afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" for yderligere oplysninger.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Myelosuppression*

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

#### *Blødning*

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

#### *Væskeretention*

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

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

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

Pleuraeffusion var sædvanligvis reversibel og blev håndteret ved at seponere behandlingen med



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

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

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

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

Der er indberettet tilfælde af chylothorax hos patienter med pleural effusion. Nogle tilfælde af chylothorax forsvandt ved seponering, afbrydelse eller dosisreduktion med dasatinib, men de fleste tilfælde krævede også yderligere behandling.

#### *Pulmonal arteriel hypertension (PAH)*

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

#### *QT-forlængelse*

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

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

#### *Hjertebivirkninger*

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

#### *Reaktivering af hepatitis B*

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

Forekomsten af pleuraeffusion og kongestivt hjertesvigt/hjerteinsufficiens var lavere blandt de patienter, der blev behandlet med dasatinib 100 mg én gang dagligt, end blandt de patienter, der blev behandlet med dasatinib 70 mg 2 gange dagligt i fase III-studiet vedrørende dosioptimering hos patienter med CML i kronisk fase og med resistens eller intolerans over for tidligere behandling med imatinib (medianbehandlingsvarigheden var 30 måneder). Myelosuppression sås også mindre hyppigt i behandlingsgruppen med 100 mg én gang dagligt (se nedenstående:

Afvisninger i laboratorieundersøgelser). Den mediane behandlingsvarighed i behandlingsgruppen med 100 mg én gang dagligt var 37 måneder (1-91 måneder). Den kumulative rate for udvalgte bivirkninger, som blev rapporteret ved den anbefalede startdosis på 100 mg 1 gang dagligt, er vist i Tabel 6a.

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

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

<sup>a</sup> Resultater, som blev rapporteret i populationen med den anbefalede startdosis på 100 mg 1 gang dagligt (n=165) i fase III- dosisoptimeringsstudiet

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

**Tabel 6b: Udvalgte bivirkninger, der blev indberettet i et fase III-dosisoptimeringsstudie: CML i fremskreden fase og Ph+ ALL<sup>a</sup>**

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

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

<sup>b</sup> Inkluderer ventrikeldysfunktion, hjerteinsufficiens, kongestiv hjerteinsufficiens, kardiomyopati, kongestiv kardiomyopati, diastolisk dysfunktion, nedsat udrykningsfraktion og ventrikelsvigt.

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

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

**Tabel 7: Bivirkninger rapporteret hos  $\geq 10$  % af pædiatriske patienter med Ph+ ALL behandlet med dasatinib i et kontinuerligt dosisregime i kombination med kemoterapi (N=126)<sup>a</sup>**

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

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

## Afviigelser i laboratorieundersøgelser

### Hæmatologi

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Resultater fra fase 3-dosisoptimeringsstudie rapporteret ved studieopfølgning ved år 2.

<sup>b</sup> CA180-034 studieresultater ved anbefalet startdosis på 100 mg én gang dagligt.

<sup>c</sup> CA180-035 studieresultater ved anbefalet startdosis på 140 mg én gang dagligt.

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

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

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

### Biokemi

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

### 2 års opfølgning

Grad 3- eller 4-stigninger af aminotransferaser eller bilirubin blev indberettet hos 1 % af patienterne med CML i kronisk fase (resistens eller intolerans over for imatinib). Dog blev der rapporteret stigninger med en øget hyppighed på 1-7 % hos patienter med CML i fremskreden fase

eller Ph+ ALL. Dette blev sædvanligvis håndteret med dosisreduktion eller afbrydelse. I fase III-studier vedrørende dosisoptimering ved CML i kronisk fase blev grad 3 og 4 forhøjelse i aminotransferaser eller bilirubin indberettet hos  $\leq 1$  % af patienterne med ensartet lav forekomst i de 4 behandlingsgrupper. I fase III-studier vedrørende dosisoptimering ved CML i fremskreden fase og Ph+ ALL, blev grad 3 og 4 forhøjelse af aminotransferaser eller bilirubin indberettet hos 1 % til 5 % af patienterne.

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

#### Pædiatrisk population

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

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

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

#### Særlige patientgrupper

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

#### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

### Farmakodynamik

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

### Virkningsmekanisme

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

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

### Klinisk virkning og sikkerhed

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

Der er udført 4 kliniske, ukontrollerede, åbne, fase II, enkeltarmsstudier for at bestemme sikkerhed og effekt af dasatinib hos patienter med kronisk, fremskreden eller myeloid blastfase CML, som enten var resistente eller intolerante over for imatinib. Ét randomiseret, ikke-komparativt studie udførtes med patienter i kronisk fase, som oplevede behandlingssvigt ved initial behandling med 400 eller 600 mg imatinib. Startdosis af dasatinib var 70 mg, 2 gange dagligt. Dosismodifikationer var tilladt med henblik på at forbedre aktivitet eller behandling af toksicitet (se pkt. 4.2). Der er gennemført 2 randomiserede, åbne fase III-studier for at evaluere effekten af dasatinib, administreret én gang dagligt sammenlignet med dasatinib, administreret 2 gange dagligt. Derudover er der udført et åbent, randomiseret komparativt fase III-studie med voksne patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase.

Effekten af dasatinib er baseret på hæmatologiske og cytogenetiske responsrater. Varigheden af respons og de estimerede overlevelsesserater har givet yderligere evidens for dasatinibs kliniske effekt.

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

### *CML i kronisk fase - nyligt diagnosticeret*

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

519 patienter blev randomiseret til en behandlingsgruppe: 259 til dasatinib og 260 til imatinib. *Baseline*-karakteristika var ligeligt fordelt mellem de to behandlingsgrupper med hensyn til alder

(gennemsnitsalder var 46 år for dasatinib-gruppen og 49 år for imatinib-gruppen med hhv. 10 % og 11 % af patienterne på 65 år eller derover), køn (hhv. 44 % og 37 % kvinder) og race (hhv. kaukasisk 51 % og 55 %, asiatisk 42 % og 37 %). Ved *baseline* var fordelingen af Hasford-scores den samme for dasatinib- og imatinib-behandlingsgrupperne (lavrisiko: 33 % og 34 %; middelrisiko 48 % og 47 %; højrisiko: 19 % og 19 %).

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

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

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

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

	<b>dasatinib n = 259</b>	<b>imatinib n = 260</b>	<b>p-værdi</b>
<b>Responstrate (95 % CI)</b>			
<b>Cytogenetisk respons</b>			
<b>inden for 12 måneder</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	76,8 % (71,2-81,8)	66,2 % (60,1-71,9)	p < 0,007*
CCyR <sup>b</sup>	85,3 % (80,4-89,4)	73,5 % (67,7-78,7)	—
<b>inden for 24 måneder</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	80,3 %	74,2 %	—
CCyR <sup>b</sup>	87,3 %	82,3 %	—
<b>inden for 36 måneder</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	82,6 %	77,3 %	—
CCyR <sup>b</sup>	88,0 %	83,5 %	—
<b>inden for 48 måneder</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	82,6 %	78,5 %	—
CCyR <sup>b</sup>	87,6 %	83,8 %	—
<b>inden for 60 måneder</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	83,0 %	78,5 %	—
CCyR <sup>b</sup>	88,0 %	83,8 %	—
<b>Major molekulært respons<sup>c</sup></b>			
<b>12 måneder</b>	52,1 % (45,9-58,3)	33,8 % (28,1-39,9)	p < 0,00003*
<b>24 måneder</b>	64,5 % (58,3-70,3)	50 % (43,8-56,2)	—
<b>36 måneder</b>	69,1 % (63,1-74,7)	56,2 % (49,9-62,3)	—
<b>48 måneder</b>	75,7 % (70,0-80,8)	62,7 % (56,5-68,6)	—
<b>60 måneder</b>	76,4 % (70,8-81,5)	64,2 % (58,1-70,1)	p = 0,0021
<b>Hazard-ratio (HR)</b>			
<b>inden for 12 måneder (99,99 % CI)</b>			
Tid-til cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p < 0,0001*
Tid-til MMR	2,01 (1,2-3,4)		p < 0,0001*
Varighed af cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p < 0,035

	<b>inden for 24 måneder (95 % CI)</b>	
Tid-til cCCyR	1,49 (1,22-1,82)	—
Tid-til MMR	1,69 (1,34-2,12)	—
Varighed af cCCyR	0,77 (0,55-1,10)	—
	<b>inden for 36 måneder (95 % CI)</b>	
Tid-til cCCyR	1,48 (1,22-1,80)	—
Tid-til MMR	1,59 (1,28-1,99)	—
Varighed af cCCyR	0,77 (0,53-1,11)	—
	<b>inden for 48 måneder (95 % CI)</b>	
Tid-til cCCyR	1,45 (1,20-1,77)	—
Tid-til MMR	1,55 (1,26-1,91)	—
Varighed af cCCyR	0,81 (0,56-1,17)	—
	<b>inden for 60 måneder (95 % CI)</b>	
Tid-til cCCyR	1,46 (1,20-1,77)	p = 0,0001
Tid-til MMR	1,54 (1,25-1,89)	p < 0,0001
Varighed af cCCyR	0,79 (0,55-1,13)	p = 0,1983

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

<sup>b</sup> Komplet cytogenisk respons (CCyR) er baseret på en enkelt cytogenetisk knoglemarvsundersøgelse.

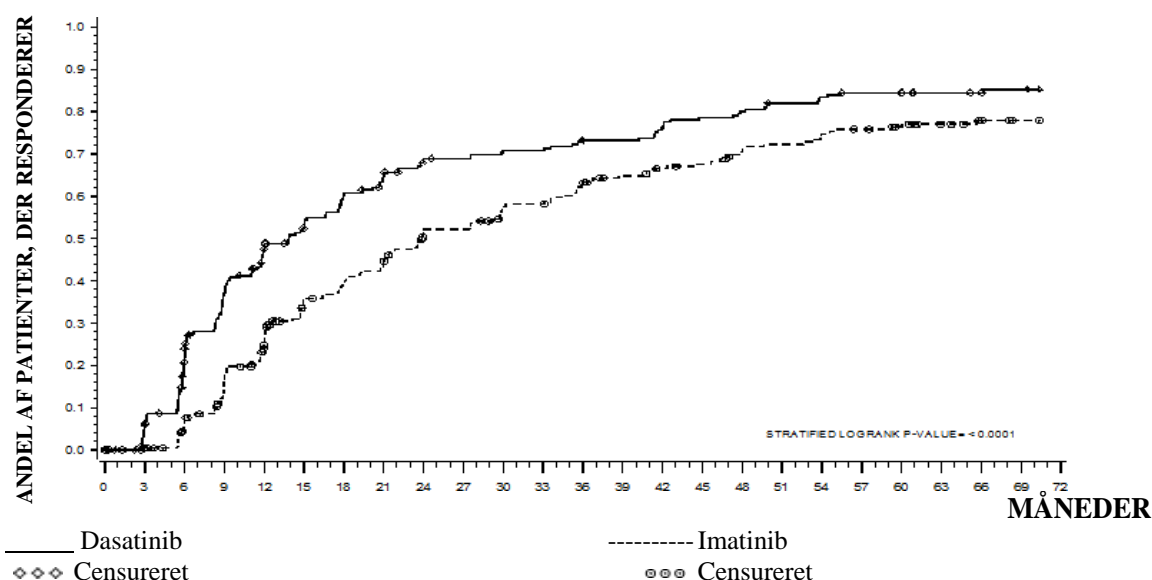
<sup>c</sup> Major molekylært respons (til enhver tid) er defineret som BCR-ABL-forhold  $\leq 0,1$  % ved RQ-PCR i perifere blodprøver, som er standardiseret efter den internationale skala. Disse er kumulative rater, der repræsenterer den tidligste opfølgning i den nævnte periode.

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

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

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

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



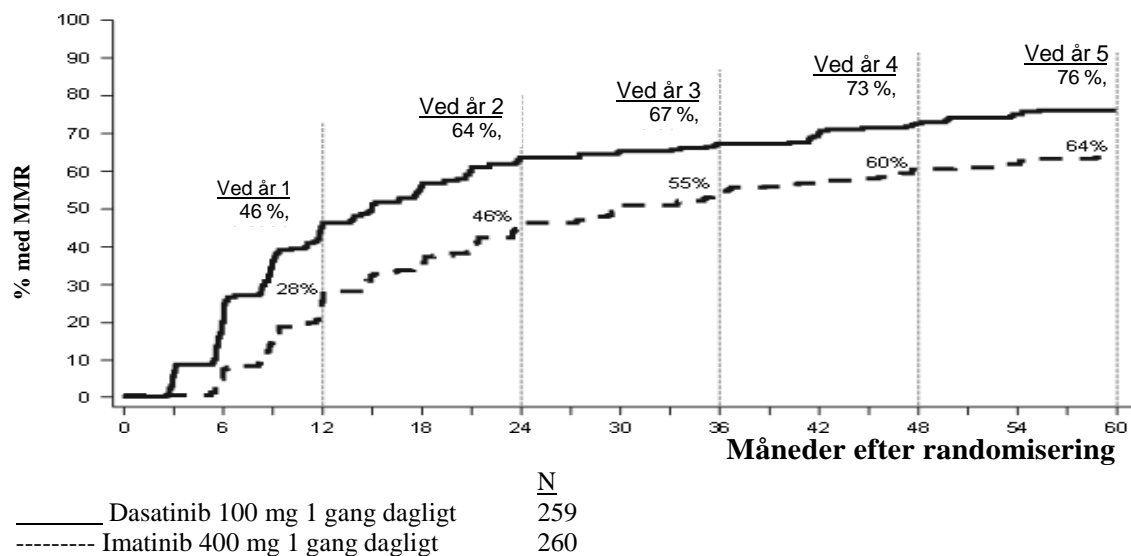
Gruppe	# Responder / # Randomiseret	Hazard-ratio (95 % CI)
Dasatinib	198/259	



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

Raten for MMR på spesifikke tidspunkter er vist grafisk i Figur 2. Raten for MMR var konsekvent høyere hos dasatinib-behandlede pasienter sammenlignet med imatinib-behandlede pasienter.

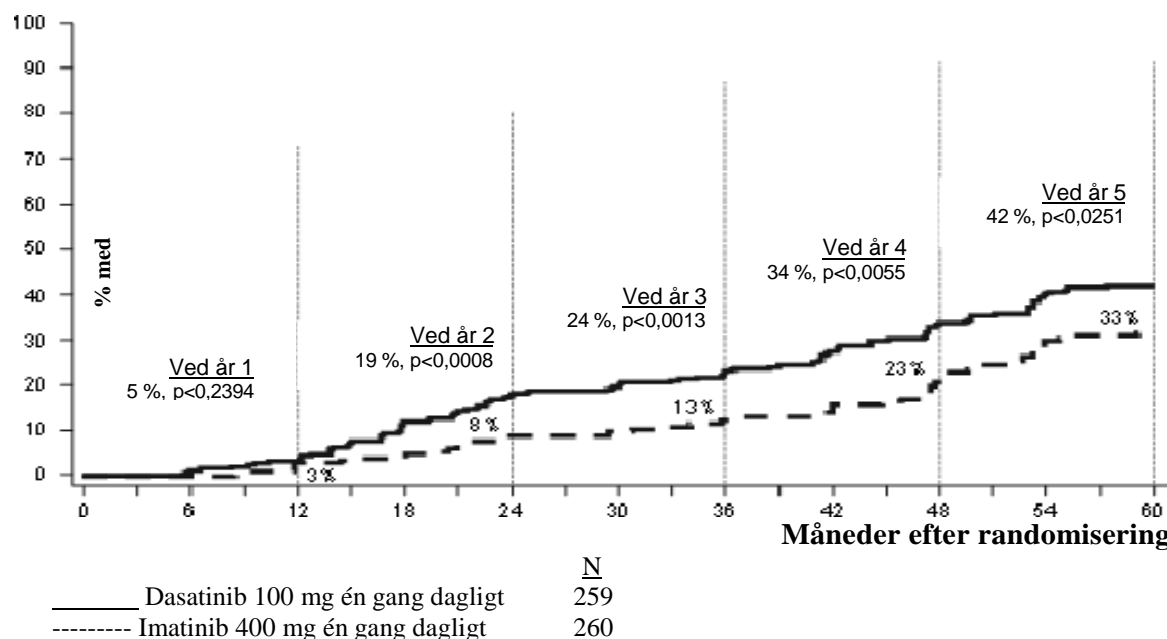
**Figur 2: MMR-rater over tid - alle randomiserede patienter i et fase 3-studie med patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase**



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

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

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



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

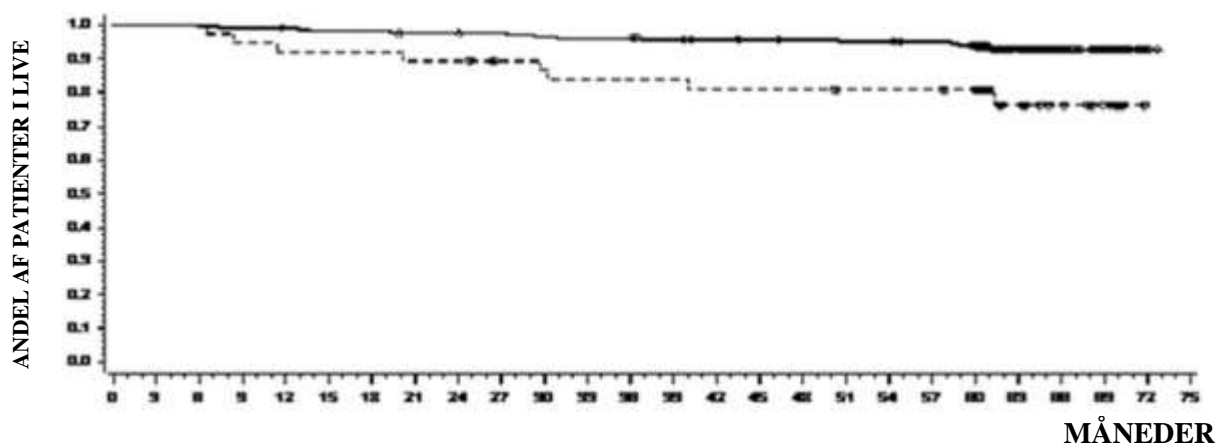
I en yderligere analyse opnåede flere patienter behandlet med dasatinib (84 %) tidlig molekyllært respons (defineret som BCR-ABL-niveauer  $\leq 10$  % efter 3 måneder) sammenlignet med patienter behandlet med imatinib (64 %). Hos patienter, der opnåede tidlig molekyllært respons, var der en lavere risiko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

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

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

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

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



#### Risikopatienter

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

—  $\leq 10\%$

-----  $>10\%$

◆◆◆ Censureret

●●● Censureret

GRUPPE	# DØDSFALD / # Land – patient	MEDIAN (95 % CI)	HAZARD RATIO (95 % CI)
$\leq 10\%$	14/198	.(. - .)	
$>10\%$	8/37	.(. - .)	0,29 (0,12-0,69)

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

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

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

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

##### Studie 1

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

og 52 måneder i imatinib-gruppen. Alle patienter var ekstensivt forbehandlede. Tidligere fuldstændigt hæmatologisk respons (CHR) på imatinib sås hos 93 % af den overordnede patientpopulation. Tidligere MCyR med imatinib sås hos hhv. 28 % og 29 % af patienterne i dasatinib- og imatinib-armen.

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

MCyR forekom hyppigere i dasatinib-armen (36 %) end i imatinib-armen (29 %) efter 3 måneder. Særligt skal det bemærkes, at 22 % af patienterne indberettede et fuldstændigt cytogenet respons (CCyR) i dasatinib-armen, mens kun 8 % opnåede CCyR i imatinib-armen. Med længere behandling og opfølgning (middelværdi på 24 måneder) opnåedes MCyR hos 53 % af de dasatinib-behandlede patienter (CCyR hos 44 %) og 33 % af de imatinib-behandlede patienter (CCyR hos 18 %) inden *crossover*. Blandt patienter som fik imatinib 400 mg inden inklusion i studiet opnåedes MCyR hos 61 % af patienterne i dasatinib-armen og 50 % i imatinib-armen. Baseret på Kaplan-Meier-estimater var andelen af patienter som opretholdt MCyR i et år 92 % (95 % CI: [85 %-100 %]) for dasatinib (CCyR 97 %, 95 % CI: [92 %-100 %]) og 74 % (95 % CI: [49 %-100 %]) for imatinib (CCyR 100 %). Andelen af patienter, som opretholdt MCyR i 18 måneder, var 90 % (95 % CI: [82 %-98 %]) for dasatinib (CCyR 94 %, 95 % CI: [87 %-100 %]) og 74 % (95 % CI: [49 %-100 %]) for imatinib (CCyR 100 %).

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

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

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

## Studie 2

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

I alt 387 patienter fik dasatinib 70 mg 2 gange dagligt (288 resistente og 99 intolerante).

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

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

Der sås 45 forskellige BCR-ABL-mutationer hos 38 % af patienterne inkluderet i studiet. Der opnåedes fuldstændigt hæmatologisk respons eller MCyR hos patienter med en række BCR-

ABL-mutationer forbundet med imatinib-resistens bortset fra T315I. Hyppigheden af MCyR efter to år var ens for patienter med BCR-ABL-mutation, P-loop-mutation eller ingen mutation ved *baseline* (hhv. 63 %, 61 % og 62 %).

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

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

#### CML i fremskreden fase

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

#### CML i myeloid blastfase

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

#### CML i lymfoid blastfase og Ph+ ALL

Der er gennemført et åbent, enkeltarms-, multicenter-studie med patienter med CML i lymfoid blastfase eller Ph+ ALL, som var resistente eller intolerante over for tidligere imatinib-behandling. I alt 48 patienter med CML i lymfoid blastfase fik dasatinib 70 mg 2 gange dagligt (42 resistente og 6 intolerante over for imatinib). Mediantiden fra diagnose til start af behandling var 28 måneder. Medianbehandlingsvarigheden med dasatinib var 3 måneder med 2 % behandlet i >24 måneder til dato. Hyppigheden af major molekylært respons (alle 22 behandlede patienter med CCyR) ved 24 måneder var 50 %. Derudover fik 46 patienter med Ph+ ALL dasatinib 70 mg 2 gange dagligt (44 resistente og 2 intolerante over for imatinib). Mediantiden fra diagnose til start af behandling var 18 måneder.

Medianbehandlingsvarigheden med dasatinib var 3 måneder med 7 % af patienterne behandlet i >24 måneder til dato. Hyppigheden af major molekylært respons (alle 25 behandlede patienter med CCyR) ved 24 måneder var 52 %. Yderligere effektresultater fremgår af Tabel 11. Det skal bemærkes, at der hurtigt blev opnået større hæmatologisk respons (MaHR) (de fleste inden for 35 dage efter første administration af dasatinib til patienter med CML i lymfoid blastfase, og inden for 55 dage for patienter med Ph+ ALL).

**Tabel 11: Effekt i enkeltarmede fase II-studier med dasatinib<sup>a</sup>**

	<b>Kronisk (n = 387)</b>	<b>Accelereret (n = 174)</b>	<b>Myeloid blast (n = 109)</b>	<b>Lymphoid blast (n = 48)</b>	<b>Ph+ ALL (n = 46)</b>
<b>Hæmatologisk responsrate<sup>b</sup> (%)</b>					
MaHR (95 % CI)	n/a	<b>64 % (57-72)</b>	<b>33 % (24-43)</b>	<b>35 % (22-51)</b>	<b>41 % (27-57)</b>
CHR (95 % CI)	<b>91 % (88-94)</b>	50 % (42-58)	26 % (18-35)	29 % (17-44)	35 % (21-50)
NEL (95 % CI)	n/a	14 % (10-21)	7 % (3-14)	6 % (1-17)	7 % (1-18)
Varighed af MaHR (%; Kaplan-Meier-estimer)					
1 år	n/a	79 % (71-87)	71 % (55-87)	29 % (3-56)	32 % (8-56)
2 år	n/a	60 % (50-70)	41 % (21-60)	10 % (0-28)	24 % (2-47)

<b>Cytogent respons<sup>c</sup> (%)</b>					
MCyR (95 % CI)	<b>62 %</b> <b>(57-67)</b>	40 % (33-48)	34 % (25-44)	52 % (37-67)	57 % (41-71)
CCyR (95 % CI)	54 % (48-59)	33 % (26-41)	27 % (19-36)	46 % (31-61)	54 % (39-69)
<b>Overlevelse (%; Kaplan-Meier-estimer)</b>					
Progressionsfri					
1 år	91 % (88-94)	64 % (57-72)	35 % (25-45)	14 % (3-25)	21 % (9-34)
2 år	80 % (75-84)	46 % (38-54)	20 % (11-29)	5 % (0-13)	12 % (2-23)
Samlet					
1 år	97 % (95-99)	83 % (77-89)	48 % (38-59)	30 % (14-47)	35 % (20-51)
2 år	94 % (91-97)	72 % (64-79)	38 % (27-50)	26 % (10-42)	31 % (16-47)

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

<sup>a</sup> Tal angivet i fed er resultater af de primære endepunkter.

<sup>b</sup> Hæmatologiske responskriterier (alle responser blev bekræftet efter 4 uger): Større hæmatologisk respons: (MaHR) = fuldstændigt hæmatologisk respons (CHR) + ingen tegn på leukæmi (NEL).  
CHR (kronisk CML): WBC ≤ institutionel ULN, trombocytter <450.000/mm<sup>3</sup>, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, <5 % myelocytter plus metamyelocytter i perifert blod, basofilocytter i perifert blod <20 % og ingen ekstramedullær involvering.  
CHR (fremskreden CML/Ph+ ALL): WBC ≤ institutionel ULN, ANC ≥1.000/mm<sup>3</sup>, trombocytter ≥100.000/mm<sup>3</sup>, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, knoglemarvsblaster ≤5 %, <5 % myelocytter plus metamyelocytter i perifert blod, basofilocytter i perifert blod <20 % og ingen ekstramedullær involvering.  
NEL: samme kriterier som for CHR, men ANC ≥500/mm<sup>3</sup> og <1.000/mm<sup>3</sup> eller trombocytter ≥20.000/mm<sup>3</sup> og ≤100.000/mm<sup>3</sup>.

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

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

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

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

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

#### *Studie 1*

I studiet med CML i kronisk fase, var det primære endepunkt MCyR hos imatinib-resistente patienter. Det vigtigste sekundære endepunkt var MCyR i forhold til total daglig dosis hos imatinib-resistente patienter. Andre sekundære endepunkter omfattede varighed af MCyR, PFS samt samlet overlevelse. I alt 670 patienter, af hvem 497 var imatinib-resistente, blev randomiseret til dasatinib 100 mg én gang dagligt, 140 mg én gang dagligt, 50 mg 2 gange dagligt eller 70 mg 2 gange dagligt.

Medianbehandlingsvarigheden for alle patienter i fortsat behandling med en opfølgningsperiode på mindst 5 år (n=205) var 59 måneder (28-66 måneder). Medianbehandlingsvarigheden for alle patienter ved en opfølgningsperiode på 7 år var ca. 29,8 måneder (1-92,9 måneder).

Der blev opnået effekt på tværs af alle dasatinib-behandlingsgrupper med dosering én gang dagligt med sammenlignelig effekt (non-inferior) i forhold til dosering 2 gange dagligt for det primære effektendepunkt (forskul i MCyR 1,9 %; 95 % konfidensinterval [-6,8 % - 10,6 %]); behandling med 100 mg 1 gang dagligt viste imidlertid forbedret sikkerhed og tolerabilitet. Effekresultaterne er vist i tabel 12 og 13.

**Tabel 12: Effekt af dasatinib i fase 3-studie vedrørende dosisoptimering: imatinib-resistent eller -intolerant CML i kronisk fase (resultater ved år 2)<sup>a</sup>**

**Alle patienter**

**n = 167**

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

<sup>a</sup> Resultater rapporteret med anbefalet startdosis på 100 mg én gang dagligt.

<sup>b</sup> Hæmatologiske responskriterier (alle responser blev bekræftet efter 4 uger): Komplet hæmatologisk respons (CHR) (kronisk CML): WBC ≤ institutionel ULN, blodplader <450.000/mm<sup>3</sup>, ingen blastceller eller promyelocytter i perifert blod, <5 % myelocytter plus metamyelocytter i perifert blod, basofile i perifert blod <20 % og ingen ekstramedullær involvering.

<sup>c</sup> Cytogenetisk responskriterier: komplet (0 % Ph+ metafaser) eller delvis (>0 %-35 %). MCyR (0 %-35 %) kombinerer både komplet og delvist respons.

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

**Tabel 13: Langvarig virkning af dasatinib i fase 3 dosisoptimeringsstudie: imatinib-resistente eller -intolerante patienter med CML i kronisk fase<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Resultater rapporteret med anbefalet startdosis på 100 mg én gang dagligt.

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

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

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

## Studie 2

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

Dosering én gang dagligt viste sammenlignelig effekt (non-inferioritet) med dosering 2 gange

dagligt med hensyn til det primære effektendepunkt (forskel i MaHR 0,8 %; 95 % konfidensinterval [-7,1 % - 8,7 %]). Behandling med 140 mg én gang dagligt viste imidlertid forbedret sikkerhed og tolerabilitet.

Responsrater er vist i tabel 14.

**Tabel 14: Effekt af dasatinib i fase III-studie vedrørende dosisojustering: CML og Ph+ ALL i fremskreden fase (resultater efter 2 år)<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Resultater rapporteret med anbefalet startdosis på 140 mg én gang dagligt (se pkt. 4.2).

<sup>b</sup> Hæmatologiske responskriterier (alle responser blev bekræftet efter 4 uger): Større hæmatologisk respons: (MaHR) = fuldstændigt hæmatologisk respons (CHR) + ingen tegn på leukæmi (NEL).  
CHR: WBC ≤ institutionel ULN, ANC ≥1.000/mm<sup>3</sup>, trombocytter ≥100.000/mm<sup>3</sup>, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, knoglemarvsblaster ≤5 %, <5 % myelocytter plus metamyelocytter i perifert blod, basofilocytter i perifert blod <20 % og ingen ekstramedullær involvering.  
NEL: samme kriterier som for CHR, men ANC ≥500/mm<sup>3</sup> og <1.000/mm<sup>3</sup> eller trombocytter ≥20.000/mm<sup>3</sup> og ≤100.000/mm<sup>3</sup>.

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

CI = konfidensinterval; ULN = øvre normalgrænse.

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

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

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

### Pædiatrisk population

#### *Pædiatriske patienter med CML*

Blandt 130 patienter med CML i kronisk fase (CML-CP) behandlet i to pædiatriske studier et fase I, åbent, non-randomiseret dosisintervalforsøg og et fase II, åbent, non-randomiseret forsøg, var 84 patienter (udelukkende fra fase II-forsøget) nydiagnosticerede med CML-CP og 46 patienter (17 fra fase I-forsøget og 29 fra fase II-forsøget) resistente eller intolerante overfor tidligere behandling med imatinib. Syvoghalvfems af de 130 pædiatriske patienter med CML-CP blev behandlet med dasatinib-tabletter 60 mg/m<sup>2</sup> én gang dagligt (maksimumdosis på 100 mg én gang dagligt for patienter med højt BSA). Patienter blev behandlet indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Primære effektendepunkter var komplet cytogenetisk respons (CCyR), betydeligt cytogenetisk



respons (MCyR) og betydeligt molekylært respons (MMR). Resultaterne er angivet i Tabel 15.

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

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

<sup>a</sup> Patienter fra et fase-II pædiatrisk studie med nydiagnosticeret CML-CP, der får oral tabletformulering

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

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

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

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

Der var 33 nydiagnosticerede patienter med CML-CP, der fik dasatinib-pulver til oral suspension ved en dosis på 72 mg/m<sup>2</sup>. Denne dosis repræsenterer 30 % lavere eksponering sammenlignet med den anbefalede dosis. Hos disse patienter var CCyR og MMR hhv. 87,9 % [95 % CI: (71,8-96,6)] og 45,5 % [95 % CI: (28,1-63,6)] ved 12 måneder.

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

#### *Pædiatriske patienter med ALL*

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

I dette historisk kontrollerede fase II-multicenterstudie med dasatinib som supplement til

standardkemoterapi fik 106 pædiatriske patienter med nydiagnosticeret Ph+ ALL, hvoraf 104 patienter havde bekræftet Ph+ ALL, dasatinib i en daglig dosis på 60 mg/m<sup>2</sup> i et kontinuerligt dosisregime i op til 24 måneder i kombination med kemoterapi. 82 patienter fik udelukkende dasatinib-tabletter, og 24 patienter fik dasatinib pulver til oral suspension mindst én gang, ud af dem fik 8 patienter udelukkende dasatinib pulver til oral suspension. Standardkemoterapiet var det samme som det, der blev anvendt i AIEOP-BFM ALL 2000-studiet (kemoterapeutisk standardmultistofs- kemoterapiprotokol). Det primære effektendepunkt var hændelsesfri overlevelse (EFS) efter 3 år, som var 65,5 % (55,5; 73,7).

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

### Absorption

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

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

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

### Fordeling

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

### Biotransformation

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

### Elimination

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

Udskillelse finder primært sted gennem fæces, mest i form af metabolitter. Efter oral enkeltdosis

af [ $^{14}\text{C}$ ]-mærket dasatinib, var ca. 89 % af dosis udskilt inden for 10 dage, og hhv. 4 % og 85 % af radioaktiviteten kunne genfindes i urin og fæces. Uomdannet dasatinib stod for hhv. 0,1 % og 19 % af dosis i urin og fæces, mens resten af dosis var metabolitter.

#### Lever- og nyreinsufficiens

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

Dasatinib og dets metabolitter udskilles minimalt via nyrerne.

#### Pædiatrisk population

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

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

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

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

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

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

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

#### Tabletterne

Lactosemonohydrat  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK PH 101 (E460)  
Croscarmellosenatrium (E468)  
Hydroxypropyl cellulose (E463)  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK PH 112 (E460)  
Magnesiumstearat (E470)

#### Filmovertræk

Hypromellose (E464)  
Titandioxid (E171)  
Triacetin (E1518)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

### Dasatinib Accord Healthcare 20 mg, 50 mg filmovertrukne tabletter

OPA/Alu/PVC//Alu blisterkort (blisterkort eller perforerede enkeltdosis-blisterkort).

Karton med 56 eller 60 filmovertrukne tabletter i blisterkort.

Karton med 56 × 1 eller 60 × 1 filmovertrukket tablet i perforerede enkeltdosis-blisterkort.

### Dasatinib Accord Healthcare 70 mg filmovertrukne tabletter

OPA/Alu/PVC//Alu blisterkort (blisterkort eller perforerede enkeltdosis-blisterkort).

Karton med 56 eller 60 filmovertrukne tabletter i blisterkort.

Karton med 56 × 1 eller 60 × 1 filmovertrukket tablet i perforerede enkeltdosis-blisterkort.

### Dasatinib Accord Healthcare 80 mg og 140 mg filmovertrukne tabletter

OPA/Alu/PVC//Alu blisterkort (blisterkort eller perforerede enkeltdosis-blisterkort).

Karton med 30 eller 56 filmovertrukne tabletter i blisterkort.

Karton med 30 × 1 eller 56 × 1 filmovertrukket tablet i perforerede enkeltdosis-blisterkort.

### Dasatinib Accord Healthcare 100 mg filmovertrukne tabletter

OPA/Alu/PVC//Alu blisterkort (blisterkort eller perforerede enkeltdosis-blisterkort).

Karton med 30 eller 56 filmovertrukne tabletter i blisterkort.

Karton med 30 × 1 eller 56 × 1 filmovertrukket tablet i perforerede enkeltdosis-blisterkort.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

De filmovertrukne tabletter består af en kernetablet, der er omgivet af et filmovertræk for at forhindre sundhedspersonalets eksponering over for det aktive stof. Det anbefales at anvende latex- eller nitrilhandsker til hensigtsmæssig bortskaffelse af tabletter, der utilsigtet knuses eller knækkes, for at minimere risikoen for optagelse gennem huden.

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

20 mg:

EU/1/24/1839/001

EU/1/24/1839/002

EU/1/24/1839/003

EU/1/24/1839/004

50 mg:

EU/1/24/1839/005

EU/1/24/1839/006

EU/1/24/1839/007

EU/1/24/1839/008

70 mg:

EU/1/24/1839/009

EU/1/24/1839/010

EU/1/24/1839/011

EU/1/24/1839/012

80 mg:

EU/1/24/1839/013

EU/1/24/1839/014

EU/1/24/1839/015

EU/1/24/1839/016

100 mg:

EU/1/24/1839/017

EU/1/24/1839/018

EU/1/24/1839/019

EU/1/24/1839/020

140 mg:

EU/1/24/1839/021

EU/1/24/1839/022

EU/1/24/1839/023

EU/1/24/1839/024

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første godkendelse:

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## **BILAG II**

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

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

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Lutomierska 50  
Pabianice, 95-200  
Polen

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
Utrecht, 3526 KV  
Holland

Pharmadox Healthcare Limited  
Kw20a Kordin Industrial Park  
Paola, PLA 3000  
Malta

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

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

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **▪ Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

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

### **▪ Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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



**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON TIL BLISTERPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg filmoovertrukne tabletter  
dasatinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: indeholder lactose.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 filmoovertrukne tabletter  
60 filmoovertrukne tabletter  
56 × 1 filmoovertrukket tablet  
60 × 1 filmoovertrukket tablet

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

<b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b>
---

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

EU/1/24/1839/001  
EU/1/24/1839/002  
EU/1/24/1839/003  
EU/1/24/1839/004

<b>13. BATCHNUMMER</b>
------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT</b>
---

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

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

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER eller PERFORERET ENKELTDOSIS-BLISTERKORT**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg tabletter  
dasatinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Oral anvendelse

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON TIL BLISTERPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accord Healthcare 50 mg filmoovertrukne tabletter  
dasatinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: indeholder lactosemonohydrat.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 filmoovertrukne tabletter  
60 filmoovertrukne tabletter  
56 × 1 filmoovertrukket tablet  
60 × 1 filmoovertrukket tablet

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

<b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b>
---

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

EU/1/24/1839/005  
EU/1/24/1839/006  
EU/1/24/1839/007  
EU/1/24/1839/008

<b>13. BATCHNUMMER</b>
------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT</b>
---

Dasatinib Accord Healthcare 50 mg

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

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

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER eller PERFORERET ENKELTDOSIS-BLISTERKORT**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accord Healthcare 50 mg tabletter  
dasatinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Oral anvendelse



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg filmoovertrukne tabletter  
dasatinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: indeholder lactosemonohydrat.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 filmoovertrukne tabletter  
60 filmoovertrukne tabletter  
56 × 1 filmoovertrukket tablet  
60 × 1 filmoovertrukket tablet

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

<b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b>
---

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

EU/1/24/1839/009  
EU/1/24/1839/010  
EU/1/24/1839/011  
EU/1/24/1839/012

<b>13. BATCHNUMMER</b>
------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT</b>
---

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

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

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER eller PERFORERET ENKELTDOSIS-BLISTERKORT**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg tabletter  
dasatinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Oral anvendelse

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg filmoovertrukne tabletter  
dasatinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: indeholder lactosemonohydrat.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmoovertrukne tabletter  
56 filmoovertrukne tabletter  
30 × 1 filmoovertrukket tablet  
56 × 1 filmoovertrukket tablet

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

<b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b>
---

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

EU/1/24/1839/013  
EU/1/24/1839/014  
EU/1/24/1839/015  
EU/1/24/1839/016

<b>13. BATCHNUMMER</b>
------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT</b>
---

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

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

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER eller PERFORERET ENKELTDOSIS-BLISTERKORT**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg tabletter  
dasatinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Oral anvendelse

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON TIL BLISTERPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg filmoverttrukne tabletter  
dasatinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: indeholder lactosemonohydrat.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmoverttrukne tabletter  
56 filmoverttrukne tabletter  
30 × 1 filmoverttrukket tablet  
56 × 1 filmoverttrukket tablet

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

<b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b>
---

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

EU/1/24/1839/017  
EU/1/24/1839/018  
EU/1/24/1839/019  
EU/1/24/1839/020

<b>13. BATCHNUMMER</b>
------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT</b>
---

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

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

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

PC  
SN  
NN



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER eller PERFORERET ENKELTDOSIS-BLISTERKORT**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg tabletter  
dasatinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Oral anvendelse

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON TIL BLISTERPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accord Healthcare 140 mg filmovertrukne tabletter  
dasatinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: indeholder lactosemonohydrat.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter  
56 filmovertrukne tabletter  
30 × 1 filmovertrukket tablet  
56 × 1 filmovertrukket tablet

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

<b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b>
---

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

EU/1/24/1839/021  
EU/1/24/1839/022  
EU/1/24/1839/023  
EU/1/24/1839/024

<b>13. BATCHNUMMER</b>
------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT</b>
---

Dasatinib Accord Healthcare 140 mg

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

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

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER eller PERFORERET ENKELTDOSIS-BLISTERKORT**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accord Healthcare 140 mg tabletter  
dasatinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Oral anvendelse

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

**Dasatinib Accord Healthcare 20 mg filmoovertrukne tabletter**  
**Dasatinib Accord Healthcare 50 mg filmoovertrukne tabletter**  
**Dasatinib Accord Healthcare 70 mg filmoovertrukne tabletter**  
**Dasatinib Accord Healthcare 80 mg filmoovertrukne tabletter**  
**Dasatinib Accord Healthcare 100 mg filmoovertrukne tabletter**  
**Dasatinib Accord Healthcare 140 mg filmoovertrukne tabletter**  
dasatinib

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### Oversigt over indlægssedlen

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

#### 1. Virkning og anvendelse

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

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

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

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dasatinib Accord Healthcare

##### Tag ikke Dasatinib Accord Healthcare

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

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

## Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Dasatinib Accord Healthcare,

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

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

## Børn og unge

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

## Brug af andre lægemidler sammen med Dasatinib Accord Healthcare

**Fortæl altid lægen**, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

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

## Følgende lægemidler må ikke anvendes sammen med Dasatinib Accord Healthcare:

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

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

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

## Brug af Dasatinib Accord Healthcare sammen med mad og drikke

Du må ikke tage Dasatinib Accord Healthcare sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice.

## Graviditet og amning

**Hvis du er gravid**, eller har mistanke om at du er gravid, **skal du straks informere lægen om**

**dette. Dasatinib Accord Healthcare må ikke bruges under graviditet**, medmindre det er klart nødvendigt. Lægen vil informere dig om risikoen ved at tage Dasatinib Accord Healthcare under graviditet.

Både mænd og kvinder, der tager Dasatinib Accord Healthcare, tilrådes at bruge effektiv prævention under behandling.

**Fortæl det til din læge, hvis du ammer.** Du skal stoppe med at amme, mens du tager Dasatinib Accord Healthcare.

#### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Vær særligt forsigtig når du fører motorkøretøj eller betjener maskiner, da du kan opleve bivirkninger som for eksempel svimmelhed og sløret syn.

#### **Dasatinib Accord Healthcare indeholder lactose**

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

#### **Dasatinib Accord Healthcare indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **3. Sådan skal du tage Dasatinib Accord Healthcare**

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

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

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

#### **Dosering til børn med CML eller Ph+ ALL i kronisk fase er baseret på legemsvægt.**

Dasatinib Accord Healthcare skal administreres én gang dagligt gennem munden i form af enten Dasatinib Accord Healthcare tabletter eller dasatinib pulver til oral suspension. Dasatinib Accord Healthcare tabletter frarådes til patienter, der vejer mindre end 10 kg. Pulveret til oral suspension skal bruges til patienter, der vejer mindre end 10 kg og patienter, der ikke er i stand til at synke tabletter. En ændring i dosis kan forekomme, når der skiftes mellem formuleringer (dvs. tabletter og pulver til oral suspension), så du må ikke skifte fra den ene til den anden.

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

<b>Kropsvægt (kg)<sup>a</sup></b>	<b>Daglig dosis (mg)</b>
10 til mindre end 20 kg	40 mg
20 til mindre end 30 kg	60 mg
30 til mindre end 45 kg	70 mg
mindst 45 kg	100 mg

<sup>a</sup> Tabletten frarådes til patienter, der vejer mindre end 10 kg. Pulver til oral suspension skal bruges til disse patienter.

Der foreligger ingen dosisanbefalinger for Dasatinib Accord Healthcare til børn under 1 år.

Afhængigt af hvordan behandlingen virker på dig, kan lægen foreslå en højere eller lavere dosis



eller foreslå, at behandlingen afbrydes kortvarigt. For højere eller lavere dosis kan det være nødvendigt, at du tager en kombination af forskellige tabletstyrker.

#### **Sådan skal du tage Dasatinib Accord Healthcare**

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

#### **Særlig vejledning for, hvordan Dasatinib Accord Healthcare skal håndteres**

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

#### **Hvor længe skal du tage Dasatinib Accord Healthcare**

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

#### **Hvis du har taget for meget Dasatinib Accord Healthcare**

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

#### **Hvis du har glemt at tage Dasatinib Accord Healthcare**

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

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

## **4. Bivirkninger**

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

#### **Følgende kan alle være tegn på alvorlige bivirkninger:**

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

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

#### **Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)**

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

#### **Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)**

- **Infektioner:** lungebetændelse, herpes virusinfektion (herunder cytomegalovirus (CMV)), infektion i øvre luftveje, alvorlig infektion i blod eller væv (herunder ikke almindelige tilfælde med dødelig udgang)

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

#### **Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)**

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

#### **Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)**

- **Hjerte og lunger:** forstørret højre hjertekammer, betændelse i hjertemusklens, en række tilstande, der skyldes blokering af blodtilførslen til hjertemusklens (akut koronarsyndrom), hjertestop, sygdom i kranspulsåren, betændelse i det væv, der omgiver hjertet og lungerne, blodpropper, blodpropper i lungerne
- **Fordøjelsesproblemer:** tab af vigtige næringsstoffer som f.eks. protein fra fordøjelseskanaalen, forstoppelse, fistel i endetarmen (unormal åbning fra endetarmen til huden omkring endetarmen), nedsat nyrefunktion, sukkersyge

- **Hud, hår, øjne, generelt:** kramper, betændelse i synsnerven, hvilket kan medføre fuldstændig eller delvis blindhed, blållilla, spættet misfarvning af huden, unormal høj funktion af skjoldbruskkirtlen, betændelse i skjoldbruskkirtlen, ataksi (en tilstand med nedsat muskelkoordinering), vanskelighed ved at gå, spontan abort, betændelse i hudens blodkar, hudfibrose
- **Hjerne:** slagtilfælde, midlertidig episode med neurologiske forstyrrelser på grund af nedsat blodtilførsel, lammelse af ansigtsnerverne, demens
- **Immunsystemet:** alvorlig allergisk reaktion
- **Knogler, led, muskler og bindevæv:** forsinket sammenvoksning af de afrundede ender, der udgør led (epifyser); langsommere eller forsinket vækst.

**Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt** (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

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

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

#### Indberetning af bivirkninger

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

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **Dasatinib Accord Healthcare indeholder:**

- Aktivt stof: dasatinib. Hver filmovertrukken tablet indeholder 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg eller 140 mg dasatinib som monohydrat.
- Øvrige indholdsstoffer:
  - *Tabletterne:* lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose PH 101 (E460), croscarmellosenatrium (E468), hydroxypropyl-cellulose (E463), mikrokrySTALLinsk cellulose PH 112 (E460), magnesiumstearat (E470)
  - *Filmovertræk:* hypromellose (E464), titandioxid (E171), triacetin (E1518)

**Udseende og pakningsstørrelser**

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg: Den filmovertrukne tablet er hvid til råhvid, bikonveks (udadbuget), ca. 5,5 mm, rund, præget med "IV1" på den ene side og glat på den anden side.

Dasatinib Accord Healthcare 50 mg: Den filmovertrukne tablet er hvid til råhvid, bikonveks (udadbuget), ca. 10,7 × 5,7 mm), oval, præget med "IV2" på den ene side og glat på den anden side.

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg: Den filmovertrukne tablet er hvid til råhvid, bikonveks (udadbuget), ca. 8,7 mm, rund, præget med "IV3" på den ene side og glat på den anden side.

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg: Den filmovertrukne tablet er hvid til råhvid, bikonveks (udadbuget), ca. 10,20 × 9,95 mm), trekantet, præget med "IV4" på den ene side og glat på den anden side.

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg: Den filmovertrukne tablet er hvid til råhvid, bikonveks (udadbuget), ca. 14,70 × 7,10 mm), oval, præget med "IV5" på den ene side og glat på den anden side.

Dasatinib Accord Healthcare 140 mg: Den filmovertrukne tablet er hvid til råhvid, bikonveks (udadbuget), 10,9 mm, rund, præget med "IV6" på den ene side og glat på den anden side.

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg og 50 mg filmovertrukne tabletter fås i kartoner med 56 eller 60 filmovertrukne tabletter i blisterkort, og i kartoner med 56 × 1 eller 60 × 1 filmovertrukket tablet i perforerede enkeltdosisblister.

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg filmovertrukne tabletter fås i kartoner med 56 eller 60 filmovertrukne tabletter i blisterkort, og i kartoner med 56 × 1 eller 60 × 1 filmovertrukket tablet i perforerede enkeltdosisblister.

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg og 140 mg filmovertrukne tabletter fås i kartoner med 30 eller 56 filmovertrukne tabletter, og i kartoner med 30 × 1 eller 56 × 1 filmovertrukket tablet i perforerede enkeltdosisblister.

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg filmovertrukne tabletter fås i kartoner med 30 eller 56 filmovertrukne tabletter, og i kartoner med 30 × 1 eller 56 × 1 filmovertrukket tablet i perforerede enkeltdosisblister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaver af markedsføringstilladelse**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

**Fremstiller**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Lutomierska 50  
Pabianice, 95-200  
Polen

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
Utrecht, 3526 KV  
Holland

Pharmadox Healthcare Limited  
Kw20a Kordin Industrial Park  
Paola, PLA 3000  
Malta

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /  
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.  
Tlf: +34 93 301 00 64

EL  
Win Medica A.E.  
Τηλ: +30 210 74 88 821

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>