

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dasatinib Accordpharma 20 mg fillovertrukne tabletter  
Dasatinib Accordpharma 50 mg fillovertrukne tabletter  
Dasatinib Accordpharma 70 mg fillovertrukne tabletter  
Dasatinib Accordpharma 80 mg fillovertrukne tabletter  
Dasatinib Accordpharma 100 mg fillovertrukne tabletter  
Dasatinib Accordpharma 140 mg fillovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Dasatinib Accordpharma 20 mg fillovertrukne tabletter  
Hver fillovertrukket tablet indeholder 20 mg dasatinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på  
Hver fillovertrukket tablet indeholder 27 mg lactose (som monohydrat).

Dasatinib Accordpharma 50 mg fillovertrukne tabletter  
Hver fillovertrukket tablet indeholder 50 mg dasatinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på  
Hver fillovertrukket tablet indeholder 67,5 mg lactose (som monohydrat).

Dasatinib Accordpharma 70 mg fillovertrukne tabletter  
Hver fillovertrukket tablet indeholder 70 mg dasatinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på  
Hver fillovertrukket tablet indeholder 94,5 mg lactose (som monohydrat).

Dasatinib Accordpharma 80 mg fillovertrukne tabletter  
Hver fillovertrukket tablet indeholder 80 mg dasatinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på  
Hver fillovertrukket tablet indeholder 108 mg lactose (som monohydrat).

Dasatinib Accordpharma 100 mg fillovertrukne tabletter  
Hver fillovertrukket tablet indeholder 100 mg dasatinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på  
Hver fillovertrukket tablet indeholder 135 mg lactose (som monohydrat).

Dasatinib Accordpharma 140 mg fillovertrukne tabletter  
Hver fillovertrukket tablet indeholder 140 mg dasatinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på  
Hver fillovertrukket tablet indeholder 189 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Fillovertrukne tabletter (tablet).

Dasatinib Accordpharma 20 mg fillovertrukne tabletter  
Hvide til råhvide, runde (5,6 mm i diameter), overtrukne tabletter, præget med "DAS" på den ene side

og "20" på den anden.

#### Dasatinib Accordpharma 50 mg filmovertrukne tabletter

Hvide til råhvide, ovale (5,7 x 10,6 mm), overtrukne tabletter, præget med "DAS" på den ene side og "50" på den anden.

#### Dasatinib Accordpharma 70 mg filmovertrukne tabletter

Hvide til råhvide, runde (8,7 mm i diameter), overtrukne tabletter, præget med "DAS" på den ene side og "70" på den anden.

#### Dasatinib Accordpharma 80 mg filmovertrukne tabletter

Hvide til råhvide, trekantede (9,9 x 10,2 mm), overtrukne tabletter, præget med "DAS" på den ene side og "80" på den anden.

#### Dasatinib Accordpharma 100 mg filmovertrukne tabletter

Hvide til råhvide, ovale (7,1 x 14,5 mm), overtrukne tabletter, præget med "DAS" på den ene side og "100" på den anden.

#### Dasatinib Accordpharma 140 mg filmovertrukne tabletter

Hvide til råhvide, runde (11 mm i diameter), overtrukne tabletter, præget med "DAS" på den ene side og "140" på den anden.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Dasatinib Accordpharma er indiceret til behandling af voksne patienter med:

- nyligt diagnosticeret Philadelphia-kromosompositiv (Ph<sup>+</sup>) 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<sup>+</sup> akut lymfoblastær leukæmi (ALL) og CML i lymfoid blastfase med resistens eller intolerans over for tidligere behandling.

Dasatinib Accordpharma er indiceret til behandling af pædiatriske patienter med:

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

### **4.2 Dosering og administration**

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

#### Dosering

##### Voksne patienter

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

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

##### Pædiatrisk population (Ph<sup>+</sup> CML-CP og Ph<sup>+</sup> ALL)

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

end 10 kg. Pulveret til oral suspension bør bruges til disse patienter. Det anbefales at basere øgning eller reduktion af dosis på den enkelte patients respons og tolerance. Der er ingen erfaring med Dasatinib Accordpharma behandling til børn under 1 år.

Dasatinib Accordpharma 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 Accordpharma 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 Accordpharma tabletter til pædiatriske patienter er vist i Tabel 1.

**Tabel 1: Dosering af Dasatinib Accordpharma tabletter til 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 anbefales ikke til patienter, der vejer mindre end 10 kg; pulveret til oral suspension bør bruges til disse patienter.

#### Behandlingsvarighed

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

I kliniske studier er behandling med 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 Accordpharma 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 behandlingsvejledning, 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                         | 90 mg      |

Dosiseskalering frarådes til pædiatriske patienter med Ph+ ALL, da Dasatinib Accordpharma 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**

|   |   |   |
|---|---|---|
| <p>Voksne med CML i kronisk fase (startdosis 100 mg én gang dagligt)</p>                      | <p>ANC <math>&lt;0,5 \times 10^9/l</math> og/eller trombocytter <math>&lt;50 \times 10^9/l</math></p> | <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> |
| <p>Voksne med accelereret og blastfase CML og Ph+ ALL (startdosis 140 mg én gang dagligt)</p> | <p>ANC <math>&lt;0,5 \times 10^9/l</math> og/eller trombocytter <math>&lt;10 \times 10^9/l</math></p> | <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 dosisoptræning til 180 mg én gang dagligt, overvejes.</li> </ol>  |

ANC: absolut neutrofiltal

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

|                                    |                                      |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| 1. Hvis cytopeni bliver ved i mere | <b>Dosis (maksimal daglig dosis)</b> |
|------------------------------------|--------------------------------------|

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

ANC: absolut neutrofil

\*lavere tabletdosis ikke tilgængelig

Hvis grad  $\geq 3$  neutropeni eller trombocytopeni recidiverer under komplet hæmatologisk respons (CHR) hos pædiatriske patienter med Ph+ CML-CP, bør 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 bør anbefalingerne for dosisreduktion for hæmatologiske bivirkninger beskrevet ovenfor følges. Hos pædiatriske patienter med Ph+ ALL med ikke-hæmatologiske bivirkninger bør dosis reduceres ét niveau efter behov i henhold til anbefalingerne for dosisreduktion for hæmatologiske bivirkninger beskrevet ovenfor.

#### Pleuraeffusion

Hvis pleuraeffusion diagnosticeres, skal dasatinib afbrydes, indtil patienten er undersøgt,

asymptomatisk eller er vendt tilbage til *baseline*. Hvis episoden ikke bedres inden for ca. en uge, bør behandling med diuretika eller kortikosteroider eller begge dele overvejes (se pkt. 4.4 og 4.8). Efter opklaring af den første episode bør genintroduktion af dasatinib ved det samme dosisniveau overvejes. Efter opklaring af en efterfølgende episode bør genintroduktion af dasatinib ved et 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 Accordpharma skal undgås (se pkt. 4.5). Om muligt skal der vælges et andet samtidigt lægemiddel uden eller med minimalt potentiale for enzymhæmning. Hvis Dasatinib Accordpharma skal administreres med en potent CYP3A4-hæmmer, skal der overvejes en dosisreduktion til:

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

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

Disse reducerede doser af Dasatinib Accordpharma 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 Accordpharma ikke tåles efter dosisreduktion, skal enten den potente CYP3A4-hæmmer seponeres, eller behandlingen med Dasatinib Accordpharma afbrydes, indtil hæmmeren seponeres. Sørg for en udvaskningsperiode på cirka 1 uge efter hæmmeren er seponeret, før dosis af Dasatinib Accordpharma øges.

#### Særlige patientgrupper

##### *Ældre*

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

##### *Leverinsufficiens*

Patienter med let, moderat eller alvorligt nedsat leverfunktion kan få den anbefalede startdosis. Dog bør Dasatinib Accordpharma 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 Accordpharma skal administreres oralt.

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

Filmovertrukne tabletter bør ikke opløses, da eksponeringen i patienter der får dispergible tabletter er lavere end hos de, der synker en hel tablet. Dasatinib pulver til oral suspension er også

tilgængeligt til pædiatriske patienter med Ph<sup>+</sup> CML-CP og Ph<sup>+</sup> ALL samt voksne patienter med CML-CP, der ikke kan synke tabletter.

Dasatinib Accordpharma kan tages med eller uden mad og bør tages konsekvent enten om morgenen eller om aftenen (se pkt. 5.2).

Dasatinib Accordpharma bør ikke tages sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice (se pkt. 4.5).

### 4.3 Kontraindikationer

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

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### Klinisk relevante interaktioner

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

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

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

Samtidig brug af dasatinib og et CYP3A4-substrat kan øge eksponeringen af CYP3A4-substratet. Der bør derfor udvises forsigtighed, når dasatinib administreres samtidigt med CYP3A4-substrater med snævert terapeutisk indeks, som fx astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, quinidin, bepridil eller sekalealkaloïder (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 bør der udvises forsigtighed ved administration af dasatinib til patienter med leverinsufficiens.

#### Vigtige bivirkninger

##### Myelosuppression

Behandling med dasatinib er forbundet med anæmi, neutropeni og trombocytopeni. Forekomsten er tidligere og hyppigere hos patienter med CML eller Ph<sup>+</sup> ALL i fremskreden fase end med CML i kronisk fase. Hos voksne patienter med CML eller Ph<sup>+</sup> ALL i fremskreden fase, behandlet med dasatinib som monoterapi, bør der tages fuldstændigt blodbillede (CBC) ugentligt i de første 2 måneder og herefter hver måned, eller som klinisk indiceret. Hos voksne og pædiatriske patienter med CML i kronisk fase bør der tages fuldstændigt blodbillede hver anden uge i 12 uger, derefter hver tredje måned eller som klinisk indiceret. Hos pædiatriske patienter med Ph<sup>+</sup> 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 letalt og var forbundet med trombocytopeni Common Toxicity Criteria (CTC) grad 4. Der opstod gastrointestinal blødning grad 3 eller 4 hos 6 % af patienterne med CML i fremskreden fase, hvilket almindeligvis krævede behandlingsafbrydelser og transfusioner. 2 % af patienterne med CML i fremskreden fase oplevede andre grad 3 eller 4 blødninger. De fleste blødningsrelaterede bivirkninger hos disse patienter var typisk forbundet med trombocytopeni grad 3 eller 4 (se pkt. 4.8). Derudover tyder *in vitro* og *in vivo* undersøgelser på, at behandling med dasatinib reversibelt påvirker aktiveringen af blodplader.

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

#### Væskeretention

Dasatinib er forbundet med væskeretention. I det kliniske fase III-studie med patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase sås væskeretention grad 3 eller 4 hos 13 patienter (5 %) i dasatinib-behandlingsgruppen og hos 2 patienter (1 %) i imatinib-behandlingsgruppen efter mindst 60 måneders opfølgning (se pkt. 4.8). Der forekom svær væskeretention hos 32 patienter (6 %) ud af alle 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 bør derfor monitoreres omhyggeligt. Tilfælde af chylothorax er også blevet rapporteret hos patienter med pleuraeffusion (se pkt. 4.8).

#### Pulmonal arteriel hypertension (PAH)

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

Patienter bør undersøges for tegn og symptomer på underliggende kardiopulmonal sygdom før initiering af dasatinib-behandling. Ekkokardiografi bør foretages ved behandlingsstart hos alle patienter med symptomer på hjertesygdom og bør overvejes hos patienter med risikofaktorer for hjerte- eller lungesygdom. Patienter, som udvikler dyspnø og træthed efter initiering af behandlingen, bør undersøges for almindelig ætiologi inklusive pleuraeffusion, pulmonal ødem, anæmi eller lungeinfiltration. Under disse undersøgelser bør dosis af dasatinib reduceres eller behandlingen afbrydes i overensstemmelse med anbefalingerne for behandling af ikke-hæmatologiske bivirkninger (se pkt. 4.2). Hvis der ikke findes nogen forklaring eller hvis der ikke ses nogen bedring ved dosisreduktion eller -afbrydelse, bør diagnosen PAH overvejes.

Diagnosticeringen bør følge almindeligt gældende retningslinjer. Hvis PAH bekræftes, bør dasatinib seponeres permanent.

Opfølgning skal udføres i henhold til almindeligt gældende retningslinjer. Hos nogle patienter med PAH blev der observeret bedring af de hæmodynamiske og kliniske parametre efter ophør af dasatinib-behandling.

#### QT-forlængelse

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

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

#### Hjertebivirkninger

Dasatinib er blevet undersøgt i et randomiseret klinisk studie med 519 patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase, som inkluderede patienter med tidligere hjertesygdom. Hjertebivirkningerne kongestiv hjerteinsufficiens/kardiell dysfunktion, perikardie-effusion, arytmier, palpitationer, QT-forlængelse og myokardieinfarkt (herunder letalt) blev rapporteret hos patienter, der tog dasatinib. Hjertebivirkninger forekom hyppigere hos patienter med risikofaktorer eller hjertesygdom i anamnesen. Patienter med risikofaktorer (fx hypertension, hyperlipidæmi, diabetes) eller med hjertesygdom i anamnesen (fx tidligere perkutan koronar intervention, dokumenteret koronararteriesygdom) bør 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 bør der foretages en funktionel vurdering, inden behandlingen med dasatinib genoptages. Efter lette til moderate bivirkninger ( $\leq$  grad 2) kan behandling med dasatinib genoptages med den oprindelige dosis, og efter alvorlige bivirkninger ( $\geq$  grad 3) kan behandlingen genoptages med reduceret dosis (se pkt. 4.2). Patienter, der fortsætter behandlingen, bør monitoreres regelmæssigt.

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

#### Trombotisk mikroangiopati (TMA)

BCR-ABL-tyrosinkinasehæmmere har været associeret med trombotisk mikroangiopati (TMA), inklusive enkelte indberetningstilfælde for 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 bør 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). Overvågning af knoglevækst og -udvikling hos pædiatriske patienter anbefales.

### Hjælpestoffer

#### Lactose

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

#### Isopropylalkohol

Dette lægemiddel indeholder isopropylalkohol som en rest fra fremstillingsprocessen.

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

### Aktive substanser der kan øge plasmakoncentrationer af dasatinib

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

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

### Aktive substanser der kan reducere plasmakoncentration af dasatinib

Når dasatinib administreredes efter 8 daglige aften-administrationer af 600 mg rifampicin, der er en potent CYP3A4-induktor, faldt AUC af dasatinib med 82 %. Andre lægemidler, der inducerer CYP3A4-aktivitet (fx dexamethason, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller naturlægemidler, der indeholder *Hypericum perforatum*, også kendt som perikon), kan øge metabolismen og reducere plasmakoncentrationer af dasatinib. Samtidig brug af potente

CYP3A4-induktorer og dasatinib anbefales derfor ikke. Til patienter med behov for rifampicin eller andre CYP3A4-induktorer bør der anvendes alternative lægemidler med mindre enzyminduktionspotentiale. Samtidig brug af dexamethason, en svag CYP3A4-induktor, sammen med dasatinib er tilladt. AUC for dasatinib forventes at blive reduceret med cirka 25 % ved samtidig brug af dexamethason, hvilket sandsynligvis ikke vil være klinisk betydningsfuldt.

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

Langvarig suppression af mavesyresekretion ved H<sub>2</sub>-antagonister eller protonpumpe-hæmmere (fx famotidin og omeprazol) vil sandsynligvis reducere eksponeringen af dasatinib. I et enkelt-dosisstudie med raske frivillige reduceredes eksponeringen af dasatinib med 61 % efter administration af famotidin 10 timer inden indtagelse af enkelt-dosis dasatinib. I en undersøgelse med 14 raske forsøgspersoner, resulterede administration af en enkelt-dosis 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 bør 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 enkelt-dosis dasatinib med 55 % og C<sub>max</sub> med 58 %. Når antacida administreredes 2 timer inden indtagelse af enkelt-dosis Dasatinib Accordpharma 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 enkelt-dosis 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 sekalealkaloider [ergotamin, dihydroergotamin]), skal derfor administreres med forsigtighed til patienter, der får dasatinib (se pkt. 4.4). *In vitro* data indikerer en mulig risiko for interaktioner med CYP2C8-substrater såsom glitazoner.

#### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun blevet udført hos voksne.

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

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

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

#### Graviditet

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

Dasatinib bør 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.

### Fertilitet

Fertiliteten af han- og hunrotter blev ikke påvirket af behandling med dasatinib i dyrestudier (se pkt. 5.3). Læger og andre sundhedspersoner bør rådgive mandlige patienter af passende alder om de mulige virkninger af 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 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**

### Sammen drag 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 patienter med CML i kronisk fase behandlet med dasatinib 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 patienter, der blev behandlet med dasatinib, 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, indberettedes 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  $< 1/100$ ); sjældnen ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 5: Tabeloversigt over bivirkninger**

| <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>                      | reakivering 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>                         | hypertyreoidisme, thyroditis   |
| <b>Metabolisme og ernæring</b>         |  |
| <i>Almindelig</i>                      | appetitforstyrrelser <sup>a</sup> , hyperurikæmi   |
| <i>Ikke almindelig</i>                 | tumorlysesyndrom, dehydrering, hypoalbuminæmi, hyperkolesterolemie   |
| <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, døsigthed   |
| <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 (inklusive letal udgang)*, forlænget QT i elektrokardiogram*, perikarditis, ventrikulær arytmie (inklusive ventrikulær takykardi), angina pectoris, kardiomegali, abnorme T-takker i elektrokardiogram, forhøjet troponin |
| <i>Sjælden</i>                         | cor pulmonale, myokarditis, akut koronarsyndrom, hjertestop, PR-forlængelse i elektrokardiogram, koronararteriesygdom, pleuroperikarditis  |
| <i>Ikke kendt</i>                      | 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 gastrointestinalt ulcus, esophagitis, ascites*, analfissur, dysfagi, gastroøsofageal refluks sygdom  |
| <i>Sjælden</i>   | gastroenteropati med proteintab, ileus, analfistler   |
| <i>Ikke kendt</i>  | letal 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>c</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 erytrodysæstesisyndrom, 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>  | smertes i bevægeapparatet <sup>g</sup>  |
| <i>Almindelig</i>  | artragi, 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>  | perifer ødem <sup>i</sup> , udmattelse, pyreksi, ansigtsødem <sup>i</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 centralnervessystemet, 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 udrykningsfraktion 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, erythroderma, 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 huderuption, 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> Frekvensen er rapporteret som almindelig i pædiatriske studier.
- <sup>i</sup> Deklivt ødem, lokaliseret ødem, perifert ødem.
- <sup>j</sup> Konjunktivalt ødem, øjenødem, hævede øjne, øjenlågsødem, 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.



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

#### Pulmonal arteriel hypertension (PAH)

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

#### QT-forlængelse

I fase III-studiet med patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase havde 1 patient (<1 %) af de patienter, der blev behandlet med dasatinib, 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 bør monitoreres omhyggeligt for kliniske tegn eller symptomer på nedsat hjertefunktion og bør vurderes og behandles på behørig vis (se pkt. 4.4).

#### Reaktivering af hepatitis B

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

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

**Tabel 6a: Udvalgte bivirkninger, der blev indberettet i et fase 3-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<br>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        |
| Kongestiv hjertesvigt/hjerte-insufficiens <sup>b</sup> | 1                                 | 0        |
| Perikardie-effusion                                    | 2                                 | 1        |
| Pulmonal hypertension                                  | 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 ventrikulær dysfunktion, hjerteinsufficiens, kongestiv hjerteinsufficiens, kardiomyopati, kongestiv kardiomyopati, diastolisk dysfunktion, nedsat uddrivningsfraktion og ventrikelsvigt.

Der var desuden to studier med i alt 161 pædiatriske patienter med Ph+ ALL, som fik 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.

#### Afviselser i laboratorieundersøgelser

##### *Hæmatologi*

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

Hos patienter med CML med resistens eller intolerans over for tidligere imatinib-behandling var cytopenier (trombocytopeni, neutropeni og anæmi) et vedvarende fund. Forekomst af cytopenier afhængt 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>**

| Hæmatologisk parameter | Kronisk fase<br>(n = 165) <sup>b</sup> | Accelereret fase<br>(n = 157) <sup>c</sup> | Myeloid<br>blastfase<br>(n = 74) <sup>c</sup> | Lymfoid<br>blastfase<br>Ph+ ALL<br>(n = 168) <sup>c</sup> |
|------------------------|--|--|---|---|
|                        | Procentdel af (%) patienter            |  |   |   |
| 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 frekvensen 1 %. Ingen af patienterne afbrød behandlingen med dasatinib på grund af disse biokemiske laboratorieparametre.

### *2 års opfølgning*

Grad 3- eller 4-stigninger af aminotransferaser eller bilirubin blev indberettet hos 1 % af patienterne med CML i kronisk fase (resistens eller intolerans over for imatinib). Dog blev der rapporteret stigninger med en øget hyppighed på 1-7 % hos patienter med CML i fremskreden fase eller Ph<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> CML-CP var sammenlignelig med sikkerhedsprofilen hos voksne. Sikkerhedsprofilen for dasatinib administreret i kombination med kemoterapi hos pædiatriske patienter med Ph<sup>+</sup> ALL var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for dasatinib hos voksne og de forventede bivirkninger af kemoterapi, med undtagelse af en lavere frekvens af pleuraeffusion hos pædiatriske patienter sammenlignet med voksne.

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

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

### Særlige patientgrupper

Selvom sikkerhedsprofilen for 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 væggtab og bør derfor monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.4).

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtigt. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. 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 bør ligeledes institueres.

## **4.10 Udlevering**

# **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 et 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, accelereret eller myeloid blastfase CML, som enten var resistente eller intolerante over for imatinib. Ét randomiseret, ikke-komparativt studie udførtes med patienter i kronisk fase, som oplevede behandlingssvigt ved initial behandling med 400 eller 600 mg imatinib. Startdosis af dasatinib var 70 mg, 2 gange dagligt.

Dosismodifikationer var tilladt med henblik på at forbedre aktivitet eller behandling af toksicitet (se pkt. 4.2). Der er gennemført 2 randomiserede, åbne fase III-studier for at evaluere effekten af dasatinib, administreret én gang dagligt sammenlignet med dasatinib, administreret 2 gange

dagligt. Derudover er der udført et åbent, randomiseret komparativt fase III-studie med voksne patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase.

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

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

#### CML i kronisk fase - nyligt diagnosticeret

Der er blevet udført et internationalt, åbent, multicenter, randomiseret, komparativt fase III-studie med voksne patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase. Patienterne blev randomiseret til at få enten 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 %; højrisko: 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**

|  | Dasatinib<br>Accordpharma<br>n = 259 | Imatinib<br>n = 260 | p-værdi    |
|--|--------------------------------------|---------------------|------------|
| <b>Responsrate (95 % CI)</b>                     |                                      |                     |            |
| <b>Cytogenetisk respons 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 molekylært 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.

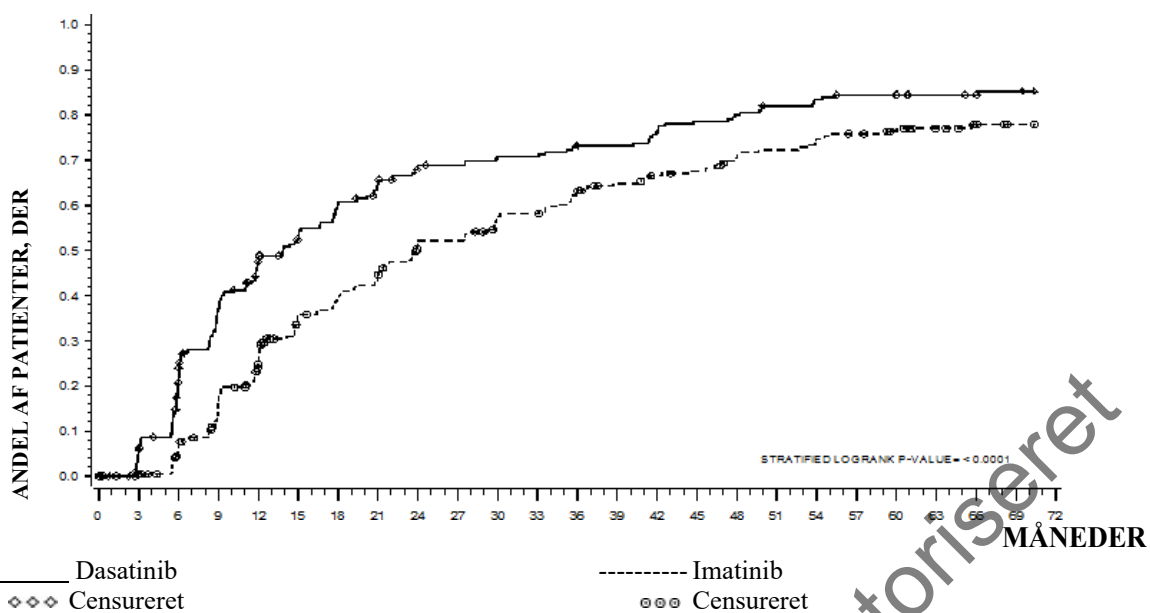
\* Justeret for Hasford-Score og vist statistisk signifikans ved et præ-defineret normalniveau af signifikans.

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)**

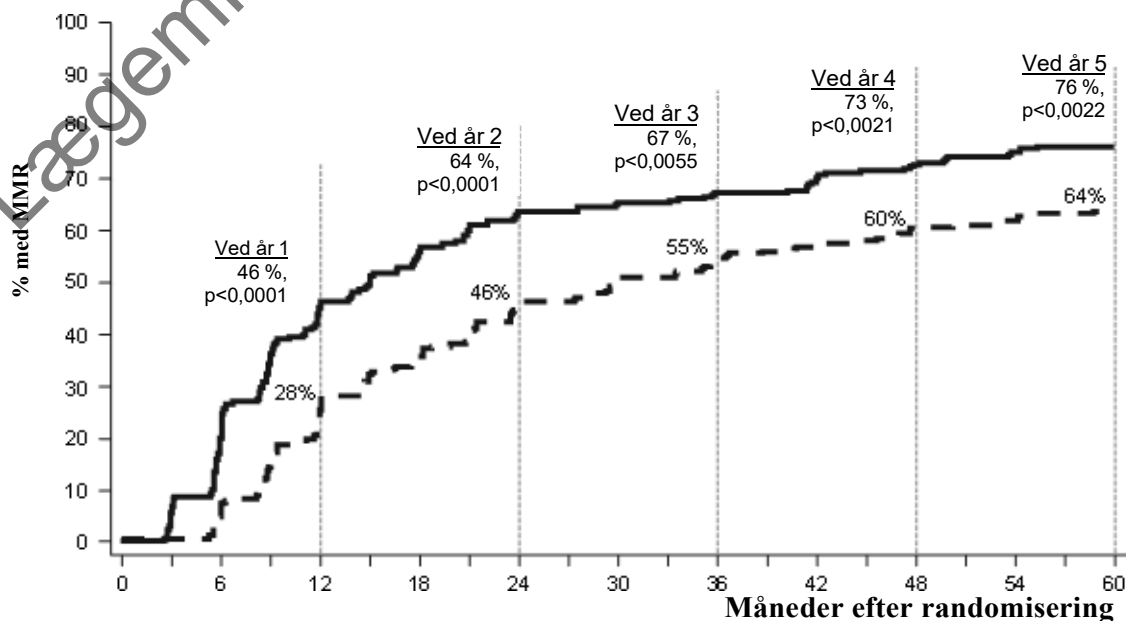


| Gruppe                  | # Patienter, der responderer / # Randomiseret | Hazardratio (95 % CI) |
|-------------------------|---|-----------------------|
| Dasatinib               | 198/259                                       |                       |
| Imatinib                | 167/260                                       |                       |
| Dasatinib over imatinib |   | 1,54 (1,25 - 1,89)    |

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

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



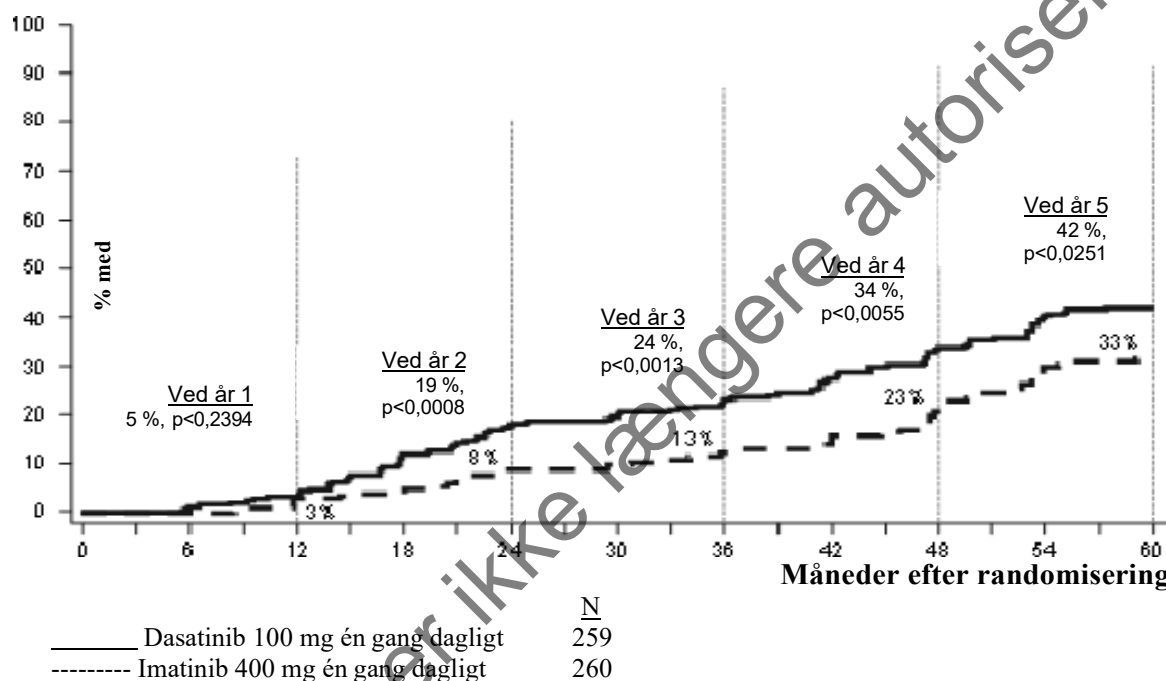


|       |                                 |     |
|-------|---------------------------------|-----|
| _____ | Dasatinib 100 mg 1 gang dagligt | N   |
|       |                                 | 259 |
| ----- | Imatinib 400 mg 1 gang dagligt  | N   |
|       |                                 | 260 |

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 %).

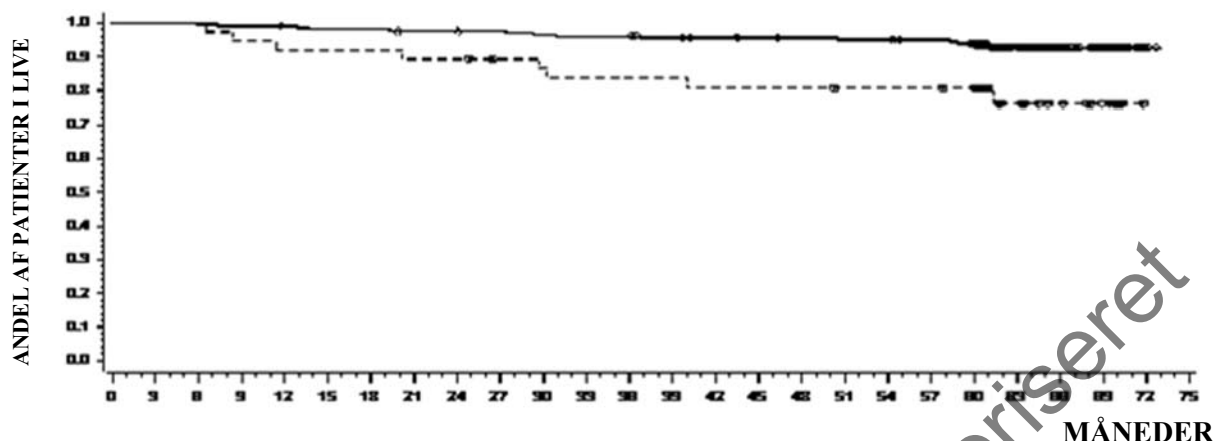
I en yderligere analyse opnåede flere patienter behandlet med dasatinib (84 %) tidlig molekylært respons (defineret som BCR-ABL-niveauer  $\leq 10$  % efter 3 måneder) sammenlignet med patienter behandlet med imatinib (64 %). Hos patienter, der opnåede tidlig molekylært respons, var der en lavere risiko 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 | $> 10$ % 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 30  
 $>10\%$  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 accelereret fase eller blastfase eller død. Den estimerede 60-måneders rate for progressionsfri overlevelse var 88,9 % (CI: 84 %- 92,4 %) for både dasatinib- og imatinib-armene. Ved 60 måneder forekom transformation til accelereret fase eller blastfase hos færre patienter, der blev behandlet med dasatinib (n = 8; 3 %), i forhold til patienter, der blev behandlet med imatinib (n = 15; 5,8 %). Den estimerede 60-måneders overlevelsesrate for patienter, der blev behandlet med dasatinib og imatinib, var 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 mutationsfrekvens blev observeret for begge behandlingsarme. Hos dasatinib-behandlede patienter var de observerede mutationer T315I, F317I/L og V299L. Et anderledes mutationspektrum 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 bør det bemærkes, at 22 % af patienterne indberettede et fuldstændigt cytogenet respons (CCyR) i dasatinib-armen, mens kun 8 % opnåede CCyR i imatinib-armen. Med længere behandling og opfølgning (middelværdi på 24 måneder) opnåedes MCyR hos 53 % af de dasatinib-behandlede patienter (CCyR hos 44 %) og 33 % af de imatinib-behandlede patienter (CCyR hos 18 %) inden *crossover*. Blandt patienter som fik imatinib 400 mg inden inklusion i studiet opnåedes MCyR hos 61 % af patienterne i dasatinib-armen og 50 % i imatinib-armen. Baseret på Kaplan-Meier-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.

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

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

## Studie 2

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

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

Mediantiden fra diagnose til start af behandling var 61 måneder. Størstedelen af patienterne (53 %) var tidligere behandlet med imatinib igennem mere end 3 år. De fleste resistente patienter (72 %) havde fået >600 mg imatinib. Ud over imatinib, havde 35 % af patienterne tidligere modtaget cytotoxisk kemoterapi, 65 % havde tidligere modtaget interferon, og 10 % havde tidligere modtaget stamcelletransplantation. 38 % af patienterne havde *baseline*-mutationer, der vides at medføre imatinib-resistens. Medianbehandlingsvarigheden med dasatinib var 24 måneder med 51 % af patienterne behandlet i >24 måneder til dato. Effektrésultaterne 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 accelereret fase

Der er gennemført et åbent, enkeltarms-, multicenter-studie med patienter med intolerans eller resistens over for imatinib. Ialt 174 patienter fik dasatinib 70 mg 2 gange dagligt (161 resistente og 13 intolerante over for imatinib). Gennemsnitstid fra diagnose til start af behandling var 82 måneder. Medianbehandlingsvarigheden med dasatinib var 14 måneder med 31 % af patienterne behandlet i >24 måneder til dato. Hyppigheden af major molekylært respons (vurderet hos 41 patienter med CCyR) ved 24 måneder var 46 %. Yderligere 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. Ialt 109 patienter fik dasatinib 70 mg 2 gange dagligt (99 resistente og 10 intolerante over for imatinib). Mediantiden fra diagnose til start af behandling var 48 måneder. Medianbehandlingsvarigheden med dasatinib var 3,5 måneder med 12 % af patienterne behandlet i >24 måneder til dato. Hyppigheden af major molekylært respons (vurderet hos 19 patienter med CCyR) ved 24 måneder var 68 %. Yderligere 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 imatinibbehandling. Ialt 48 patienter med CML i lymfoid blastfase fik dasatinib 70 mg 2 gange dagligt (42 resistente og 6 intolerante over for imatinib). Mediantiden fra diagnose til start af behandling var 28 måneder. Medianbehandlingsvarighed med dasatinib var 3 måneder med 2 % behandlet i >24 måneder til dato. Hyppigheden af major molekylært respons (alle 22 behandlede patienter med CCyR) ved 24 måneder var 50 %. Derudover fik 46 patienter med Ph+ ALL 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 bør bemærkes, at der hurtigt blev opnået større hæmatologisk respons (MaHR) (de fleste inden for 35 dage efter første administration af dasatinib til patienter med CML i lymfoid blastfase, og inden for 55 dage for patienter med Ph+ ALL).

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

|   | <b>Kronisk<br/>(n = 387)</b> | <b>Accelereret<br/>(n = 174)</b> | <b>Myeloid blast<br/>(n = 109)</b> | <b>Lymphoid blast<br/>(n = 48)</b> | <b>Ph+ ALL<br/>(n = 46)</b> |
|---|------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Hæmatologisk responsrate<sup>b</sup> (%)</b> |                              |                                  |                                    |                                    |                             |
| MaHR (95 % CI)                                  | n/a                          | <b>64 %<br/>(57-72)</b>          | <b>33 %<br/>(24-43)</b>            | <b>35 %<br/>(22-51)</b>            | <b>41 %<br/>(27-57)</b>     |
| CHR (95 % CI)                                   | <b>91 %<br/>(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 %<br/>(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 opfølgingsperiode på mindst 5 år (n=205) var 59 måneder (28-66 måneder). Medianbehandlingsvarigheden for alle patienter ved en opfølgingsperiode 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.

Effektresultaterne 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 opfølgingsperiode</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 (forskul i MaHR 0,8 %; 95 % konfidensinterval [-7,1 % - 8,7 %]). Behandling med 140 mg én gang dagligt viste imidlertid forbedret sikkerhed og tolerabilitet.

Responstrater er vist i tabel 14.

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

|                         | Accelereret<br>(n= 158) | Myeloid blast<br>(n= 75) | Lymfoid blast<br>(n= 33) | Ph+ALL<br>(n= 40) |
|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------|
| <b>MaHR<sup>b</sup></b> | 66 %                    | 28 %                     | 42 %                     | 38 %              |
| (95 % CI)               | (59-74)                 | (18-40)                  | (26-61)                  | (23-54)           |
| CHR <sup>b</sup>        | 47 %                    | 17 %                     | 21 %                     | 33 %              |
| (95 % CI)               | (40-56)                 | (10-28)                  | (9-39)                   | (19-49)           |
| NEL <sup>b</sup>        | 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)           |
| CCyR                    | 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. Syvoghalfems af de 130 pædiatriske patienter med CML-CP blev behandlet med dasatinib-tabletter 60 mg/m<sup>2</sup> en gang dagligt (maximumdosis på 100 mg en 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 opfølgingsperiode**

|  | 3 måneder              | 6 måneder              | 12 måneder             | 24 måneder             |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| <b>CCyR (95 % CI)</b>                            |                        |                        |                        |                        |
| Nydiagnosticeret<br>(N = 51) <sup>a</sup>        | 43,1 %<br>(29,3; 57,8) | 66,7 %<br>(52,1; 79,2) | 96,1 %<br>(86,5; 99,5) | 96,1 %<br>(86,5; 99,5) |
| Forudgående<br>imatinib (N = 46) <sup>b</sup>    | 45,7 %<br>(30,9; 61,0) | 71,7 %<br>(56,5; 84,0) | 78,3 %<br>(63,6; 89,1) | 82,6 %<br>(68,6; 92,2) |
| <b>MCyR (95 % CI)</b>                            |                        |                        |                        |                        |
| Nydiagnosticeret<br>(N = 51) <sup>a</sup>        | 60,8 %<br>(46,1; 74,2) | 90,2 %<br>(78,6; 96,7) | 98,0 %<br>(89,6; 100)  | 98,0 %<br>(89,6; 100)  |
| Forudgående<br>imatinib (N = 46) <sup>b</sup>    | 60,9 %<br>(45,4; 74,9) | 82,6 %<br>(68,6; 92,2) | 89,1 %<br>(76,4; 96,4) | 89,1 %<br>(76,4; 96,4) |
| <b>MMR (95 % CI)</b>                             |                        |                        |                        |                        |
| Nydiagnosticeret<br>(N = 51) <sup>a</sup>        | 7,8 %<br>(2,2; 18,9)   | 31,4 %<br>(19,1; 45,9) | 56,9 %<br>(42,2; 70,7) | 74,5 %<br>(60,4; 85,7) |
| Forudgående<br>imatinib<br>(N = 46) <sup>b</sup> | 15,2 %<br>(6,3; 28,9)  | 26,1 %<br>(14,3; 41,1) | 39,1 %<br>(25,1; 54,6) | 52,2 %<br>(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 (se pkt. 5.2 i Produktresuméet for dasatinib pulver til oral suspension). Hos disse patienter var CCyR og MMR hhv. 87,9 % [95 % CI: (71,8-96,6)] og 45,5 % [95 % CI: (28,1-63,6)] ved 12 måneder.

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

#### Pædiatriske patienter med ALL

Effekten af dasatinib i kombination med kemoterapi blev vurderet i et pivotalt studie med pædiatriske patienter, der var over 1 år og havde nydiagnosticeret Ph<sup>+</sup> 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. Standardkemoterapiregimet var det samme som det, der blev anvendt i AIEOP-BFM ALL 2000-studiet (kemoterapeutisk standardmultistofs- kemoterapiprotokol). Det primære effektendepunkt var hændelsesfri overlevelse (EFS) efter 3 år, som var 65,5 % (55,5; 73,7).

Raten for MRD-negativitet (minimal restsygdom) vurderet vha. Ig/TCR var 71,7 % ved afslutningen af konsolideringen for alle behandlede patienter. Da raten var baseret på 85 patienter med evaubare 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 gennemsnitlig AUC for dasatinib. Et fedtfattigt måltid 30 minutter inden dasatinib resulterede i en stigning i gennemsnitlig 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 metaboliseringen. Hos raske frivillige, der fik 100 mg [<sup>14</sup>C]-mærket dasatinib, udgjorde uomdannet dasatinib 29 % af den cirkulerende radioaktivitet i plasma. Plasmakoncentration og målt *in vitro* aktivitet viser, at dasatinibmetabolitter sandsynligvis ikke spiller en større rolle i produktets observerede farmakologi. CYP3A4 er i høj grad ansvarlig for metabolismen af dasatinib.

### Elimination

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

Udskillelse finder primært sted gennem fæces, mest i form af metabolitter. Efter oral enkeltdosis af [<sup>14</sup>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 ( $C_{\text{avg}}$ ,  $C_{\text{min}}$  og  $C_{\text{max}}$ ) 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 dosis anbefaling 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 bør tages med i overvejelserne, hvis patienter skal skifte fra tabletter til dasatinib -pulver til oral suspension eller omvendt.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

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

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

Nyreforandringer hos aber behandlet i op til 9 måneder var begrænset til en stigning i baggrundsnyremineralisering. I et akut, oralt enkeltdosisstudie med aber sås kutan blødning, men dette sås ikke i studier med gentagne doser, hverken hos aber eller rotter. Hos rotter hæmmede dasatinib trombocytaggregationen *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 kardiell ventrikelrepolarisering (QT-interval). I et *in vivo* enkelt-dosisstudie 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 clastogent *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 embryoletalitet ved dosisniveauer omtrent svarende til humane kliniske eksponeringer. Dasatinib har tilsvarende induceret embryoletalitet med nedsat kuld størrelse 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  
Hydroxypropyl cellulose  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Methacrylsyre-methacrylat copolymer (1:2)  
Talcum  
Croscarmellosenatrium  
Magnesiumstearat

#### Filmovertæk

Hypromellose (E464)  
Titandioxid (E171)  
Mellemkædetriglycerider

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

12 måneder

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Dasatinib Accordpharma 20 mg, 50 mg og 70 mg filmovertrukne tabletter  
Alu/Alu blisterstrips (blisterstrips eller perforerede enkeltdosis-blisterstrips).

Karton med 56 eller 60 filmovertrukne tabletter i blisterstrips.  
Karton med 56 × 1 eller 60 × 1 filmovertrukket tablet i perforerede enkeltdosis-blisterstrips.

Dasatinib Accordpharma 80 mg, 100 mg og 140 mg filmovertrukne tabletter  
Alu/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**

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)**

Dasatinib Accordpharma 20 mg filmovertrukne tabletter  
EU/1/21/1541/001  
EU/1/21/1541/002  
EU/1/21/1541/003  
EU/1/21/1541/004

Dasatinib Accordpharma 50 mg filmovertrukne tabletter  
EU/1/21/1541/005  
EU/1/21/1541/006  
EU/1/21/1541/007  
EU/1/21/1541/008

Dasatinib Accordpharma 70 mg filmovertrukne tabletter  
EU/1/21/1541/009  
EU/1/21/1541/010

EU/1/21/1541/011  
EU/1/21/1541/012

Dasatinib Accordpharma 80 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/21/1541/013  
EU/1/21/1541/014  
EU/1/21/1541/015  
EU/1/21/1541/016

Dasatinib Accordpharma 100 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/21/1541/017  
EU/1/21/1541/018  
EU/1/21/1541/019  
EU/1/21/1541/020

Dasatinib Accordpharma 140 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/21/1541/021  
EU/1/21/1541/022  
EU/1/21/1541/023  
EU/1/21/1541/024

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

Dato for første godkendelse: 24. marts 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

## 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**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

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

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

Pharmascience International Limited  
1<sup>st</sup> Floor Iacovides Tower, 81-83 Griva Digeni Avenue  
Nicosia, 1090,  
Cypern

## 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 <http://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**

Lægemidlet er ikke lægemere autoriseret



Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON TIL BLISTERPAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accordpharma 20 mg filmovertrukne tabletter  
dasatinib

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

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg dasatinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: indeholder lactosemonohydrat.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

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

56 filmovertrukne tabletter  
60 filmovertrukne tabletter  
56 × 1 filmovertrukket tablet  
60 × 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**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE**

**ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1541/001  
EU/1/21/1541/002  
EU/1/21/1541/003  
EU/1/21/1541/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Dasatinib Accordpharma 20 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accordpharma 20 mg tabletter  
dasatinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON TIL BLISTERPAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accordpharma 50 mg filmovertrukne tabletter  
dasatinib

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

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg dasatinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: indeholder lactosemonohydrat.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

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

56 filmovertrukne tabletter  
60 filmovertrukne tabletter  
56 × 1 filmovertrukket tablet  
60 × 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**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1541/005  
EU/1/21/1541/006  
EU/1/21/1541/007  
EU/1/21/1541/008

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Dasatinib Accordpharma 50 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accordpharma 50 mg tabletter  
dasatinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON TIL BLISTERPAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accordpharma 70 mg filmovertrukne tabletter  
dasatinib

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

Hver filmovertrukket tablet indeholder 70 mg dasatinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer: indeholder lactosemonohydrat.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

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

56 filmovertrukne tabletter  
60 filmovertrukne tabletter  
56 × 1 filmovertrukket tablet  
60 × 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**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE**



**ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1541/009  
EU/1/21/1541/010  
EU/1/21/1541/011  
EU/1/21/1541/012

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Dasatinib Accordpharma 70 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accordpharma 70 mg tabletter  
dasatinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON TIL BLISTERPAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accordpharma 80 mg filmovertrukne tabletter  
dasatinib

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

Hver filmovertrukket tablet indeholder 80 mg dasatinib.

**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**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE**

**ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1541/013  
EU/1/21/1541/014  
EU/1/21/1541/015  
EU/1/21/1541/016

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Dasatinib Accordpharma 80 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accordpharma 80 mg tabletter  
dasatinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON TIL BLISTERPAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accordpharma 100 mg filmovertrukne tabletter  
dasatinib

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

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg dasatinib.

**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**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE**

**ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1541/017  
EU/1/21/1541/018  
EU/1/21/1541/019  
EU/1/21/1541/020

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Dasatinib Accordpharma 100 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accordpharma 100 mg tabletter  
dasatinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON TIL BLISTERPAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accordpharma 140 mg filmovertrukne tabletter  
dasatinib

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

Hver filmovertrukket tablet indeholder 140 mg dasatinib.

**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**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1541/021  
EU/1/21/1541/022  
EU/1/21/1541/023  
EU/1/21/1541/024

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Dasatinib Accordpharma 140 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accordpharma 140 mg tabletter  
dasatinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

**Dasatinib Accordpharma 20 mg fillovertrukne tabletter**  
**Dasatinib Accordpharma 50 mg fillovertrukne tabletter**  
**Dasatinib Accordpharma 70 mg fillovertrukne tabletter**  
**Dasatinib Accordpharma 80 mg fillovertrukne tabletter**  
**Dasatinib Accordpharma 100 mg fillovertrukne tabletter**  
**Dasatinib Accordpharma 140 mg fillovertrukne 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 Dasatinib Accordpharma 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 Accordpharma
3. Sådan skal du tage Dasatinib Accordpharma
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Dasatinib Accordpharma 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 Accordpharma hæmmer væksten af disse leukæmiske celler.

Dasatinib Accordpharma 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 lymfoïd 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 Accordpharma hæmmer væksten af disse leukæmiske celler.

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

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

##### Tag ikke Dasatinib Accordpharma

- hvis du er **allergisk** over for dasatinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Dasatinib Accordpharma (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 Accordpharma

- hvis du tager **blodfortyndende lægemidler** eller lægemidler, der forebygger blodpropper (se ”Brug af andre lægemidler sammen med Dasatinib Accordpharma”)
- hvis du har eller tidligere har haft lever- eller hjerteproblemer
- hvis du får **åndedrætsbesvær, brystmerter eller hoste**, mens du tager Dasatinib Accordpharma. 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 Accordpharma 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 Accordpharma, 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 Accordpharma har den ønskede effekt. Du vil også jævnligt få taget blodprøver, mens du tager Dasatinib Accordpharma.

## Børn og unge

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

## Brug af andre lægemidler sammen med Dasatinib Accordpharma

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

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

## Følgende lægemidler må ikke anvendes sammen med Dasatinib Accordpharma:

- 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 Accordpharma**.

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

## Brug af Dasatinib Accordpharma sammen med mad og drikke

Du må ikke tage Dasatinib Accordpharma 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 Accordpharma må ikke bruges under graviditet**, medmindre det er klart

nødvendigt. Lægen vil informere dig om risikoen ved at tage Dasatinib Accordpharma under graviditet.

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

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

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

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

### **Dasatinib Accordpharma indeholder lactose**

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

### **Dasatinib Accordpharma indeholder isopropylalkohol**

Dette lægemiddel indeholder isopropylalkohol som en rest fra fremstillingsprocessen.

## **3. Sådan skal du tage Dasatinib Accordpharma**

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

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

| <b>Legemsvægt (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 anbefales ikke til patienter, der vejer mindre end 10 kg; pulveret til oral suspension bør bruges til disse patienter.

Der foreligger ingen dosisbefalinger for Dasatinib Accordpharma 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 Accordpharma**

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

### **Særlig vejledning for, hvordan Dasatinib Accordpharma skal håndteres**

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

### **Hvor længe skal du tage Dasatinib Accordpharma**

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

### **Hvis du har taget for meget Dasatinib Accordpharma**

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 Accordpharma**

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 bryst smerter, 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, brystsmerter, smerter i hænder og fødder, kulderystelser, stive muskler og led, muskeltrækninger
- **Undersøgelser kan vise:** væske omkring hjertet, væske i lungerne, uregelmæssigt hjerteslag, alt for få hvide blodlegemer i blodet forbundet med feber, mave-tarmblødning, stor mængde urinsyre i blodet

#### **Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 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), mælkeagtig væske omkring 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 (reakivering) 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 Accordpharma indeholder:**

- Aktivt stof: dasatinib. Hver filmovertrukken tablet indeholder 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg eller 140 mg dasatinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
  - *Tabletterne:* lactosemonohydrat (se punkt 2 "Dasatinib Accordpharma indeholder lactose"), hydroxypropyl-cellulose, mikrokrySTALLINSK cellulose, methacrylsyre-methacrylat copolymer (1:2), talkum, croscarmelloseatrium, magnesiumstearat
  - *Filmovertræk:* hypromellose (E464), titandioxid (E171), mellemkædetriglycerider

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Dasatinib Accordpharma 20 mg: Den filmovertrukne tablet er hvid til råkvid, rund (5,6 mm i diameter), præget med "DAS" på den ene side og "20" på den anden.

Dasatinib Accordpharma 50 mg: Den filmovertrukne tablet er hvid til råhvid, oval (5,7 x 10,6 mm), præget med "DAS" på den ene side og "50" på den anden.

Dasatinib Accordpharma 70 mg: Den filmovertrukne tablet er hvid til råhvid, rund (8,7 mm i diameter), præget med "DAS" på den ene side og "70" på den anden.

Dasatinib Accordpharma 80 mg: Den filmovertrukne tablet er hvid til råhvid, trekantet (9,9 x 10,2 mm), præget med "DAS" på den ene side og "80" på den anden.

Dasatinib Accordpharma 100 mg: Den filmovertrukne tablet er hvid til råhvid, oval (7,1 x 14,5 mm), præget med "DAS" på den ene side og "100" på den anden.

Dasatinib Accordpharma 140 mg: Den filmovertrukne tablet er hvid til råhvid, rund (11 mm i diameter), præget med "DAS" på den ene side og "140" på den anden.

Dasatinib Accordpharma 20 mg, 50 mg eller 70 mg filmovertrukne tabletter fås i kartoner med 56 eller 60 filmovertrukne tabletter, og i kartoner med 56 × 1 eller 60 × 1 filmovertrukket tablet i perforerede enkeltdosisblister.

Dasatinib Accordpharma 80 mg, 100 mg eller 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.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **Indehaver af markedsføringstilladelse**

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

#### **Fremstiller**

Pharmascience International Limited  
1<sup>st</sup> Floor Iacovides Tower, 81-83 Griva Digeni Avenue  
Nicosia, 1090,  
Cypern

#### **Denne indlægsseddel blev senest ændret**

#### **Andre informationskilder**

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