

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Dasatinib Accordpharma 20 mg filmuhúðaðar töflur  
Dasatinib Accordpharma 50 mg filmuhúðaðar töflur  
Dasatinib Accordpharma 70 mg filmuhúðaðar töflur  
Dasatinib Accordpharma 80 mg filmuhúðaðar töflur  
Dasatinib Accordpharma 100 mg filmuhúðaðar töflur  
Dasatinib Accordpharma 140 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Dasatinib Accordpharma 20 mg filmuhúðaðar töflur  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg dasatinib.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 27 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Dasatinib Accordpharma 50 mg filmuhúðaðar töflur  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg dasatinib.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 67,5 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Dasatinib Accordpharma 70 mg filmuhúðaðar töflur  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 70 mg dasatinib.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 94,5 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Dasatinib Accordpharma 80 mg filmuhúðaðar töflur  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg dasatinib.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 108 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Dasatinib Accordpharma 100 mg filmuhúðaðar töflur  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg dasatinib.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 135 mg af laktósaeinhýdrati.

Dasatinib Accordpharma 140 mg filmuhúðaðar töflur  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 140 mg dasatinib.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 189 mg af laktósaeinhýdrati. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Dasatinib Accordpharma 20 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar til beinhvítar, kringlóttar húðaðar töflur, 5,6 mm í þvermál, með „DAS“ greypt í aðra hliðina og „20“ í hina.

#### Dasatinib Accordpharma 50 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar til beinhvítar, sporöskjulaga, 5,7 x 10,6 mm húðaðar töflur með „DAS“ greipt í aðra hliðina og „50“ í hina.

#### Dasatinib Accordpharma 70 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar til beinhvítar, kringlóttar húðaðar töflur, 8,7 mm í þvermál, með „DAS“ greipt í aðra hliðina og „70“ í hina.

#### Dasatinib Accordpharma 80 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar til beinhvítar, 9,9 x 10,2 mm þríhyrningslaga, húðaðar töflur með „DAS“ greipt í aðra hliðina og „80“ í hina.

#### Dasatinib Accordpharma 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar til beinhvítar, sporöskjulaga, 7,1 x 14,5 mm húðaðar töflur með „DAS“ greipt í aðra hliðina og „100“ í hina.

#### Dasatinib Accordpharma 140 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar til beinhvítar, kringlóttar húðaðar töflur, 11 mm í þvermál með „DAS“ greipt í aðra hliðina og „140“ í hina.

## **4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

### **4.1 Ábendingar**

Dasatinib Accordpharma er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með:

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

Dasatinib Accordpharma er ætlað til meðferðar hjá börnum með:

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

### **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

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

#### Skammtar

##### Fullorðnir sjúklingar

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

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

##### Börn (Ph+ CML-CP og Ph+ ALL)

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

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

Ráðlagður upphafsdagsskammtur fyrir Dasatinib Accordpharma töflur hjá börnum er í töflu 1.

**Tafla 1: Skammtar Dasatinib Accordpharma taflna hjá börnum með Ph+ CML-CP eða Ph+ ALL**

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

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

#### Meðferðarlengd

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

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

Til þess að fá ráðlagðan skammt er Dasatinib Accordpharma fánlegt sem 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg og 140 mg filmuhúðaðar töflur. Skammtaaukning eða -lækkun byggist á svörun sjúklings og hversu vel hann þolir lyfið.

#### Skammtaaukning

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

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

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

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

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

Breyting á skömmtum vegna aukaverkana

Mergbæling

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

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

**Tafla 3: Skammtabreytingar við daufkyrningafæð og blóðflagnafæð hjá fullorðnum sjúklingum**

Fullorðnir með CML í stöðugum fasa (upphafsskammtur 100 mg einu sinni á dag)	ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l og/eða blóðflögur < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Hættið meðferðinni þar til ANC ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l og blóðflögur ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l.</li><li>2. Hefjið meðferð að nýju með upphaflegum byrjunarskammti.</li><li>3. Verði blóðflögur &lt; 25 x 10<sup>9</sup>/l og/eða ef ANC verður aftur &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l í &gt; 7 daga skal endurtaka lið 1 og halda áfram með minni skammt þ.e. 80 mg einu sinni á dag í annarri lotu. Í þriðju lotu skal minnka skammtinn enn frekar í 50 mg einu sinni á dag (fyrir nýgreinda sjúklinga) eða hætta meðferð (hjá sjúklingum sem eru ónæmir fyrir eða þola ekki fyrri meðferð þ.m.t. meðferð með imatinibi).</li></ol>
Hröðunarfasi og bráðafasi CML og Ph+ ALL hjá fullorðnum (upphafsskammtur 140 mg einu sinni á dag)	ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l og/eða blóðflögur < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Kannið hvort frumufæð tengist hvítblæði (mergskoðun eða vefjasýni).</li><li>2. Ef frumufæð tengist ekki hvítblæði, skal hætta meðferðinni þar til ANC ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l og blóðflögur ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l. Síðan skal hefja meðferð aftur með upphaflegum byrjunarskammti.</li><li>3. Ef frumufæð tekur sig upp aftur, skal endurtaka lið 1 og halda áfram með minni skammt þ.e. 100 mg einu sinni á dag (í annarri lotu) eða 80 mg einu sinni á dag (í þriðju lotu).</li><li>4. Ef frumufæð tengist hvítblæði skal hugsanlega auka skammt í 180 mg einu sinni á dag.</li></ol>

ANC = heildar daufkyrningafjöldi

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

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

ANC = heildar daufkyrningafjöldi

\*minni töfluskammtur ekki fánlegur

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

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

#### Aukaverkanir sem ekki tengjast blóðmynd

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

#### Vökvasöfnun í brjóstholi

Ef vökvasöfnun í brjóstholi greinist skal gera hlé á dasatinibgjöf þar til sjúklingur hefur verið

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

#### *Minnkun skammta við samhliðanotkun öflugra CYP3A4 hemla*

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

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

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

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

#### Sérstakir hópar

##### Aldraðir

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

##### Skert lifrarstarfsemi

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

##### Skert nýrnastarfsemi

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

##### Lyfjagjöf

Gefa á Dasatinib Accordpharma til inntöku.

Filmuhúðuðu töflurnar má hvorki mylja, brjóta né tyggja til að viðhalda samræmingu í skömmtum og minnka hættuna á snertingu lyfsins við húð, þær á að gleypa heilar. Ekki á að sundra filmuhúðuðum töflum í vökva þar sem útsetning hjá sjúklingum sem fá sundraða töflu er minni en hjá þeim sem gleypa heila töflu. Dasatinib mixtúra er einnig fánæg fyrir börn með Ph+ CML-CP og Ph+ ALL og fullorðna með CML-CP sem geta ekki gleypst töflur.

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

### 4.3 Frábendingar

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

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Klínískt mikilvægar milliverkanir

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

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

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

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

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

#### Sérstakir hópar

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

#### Mikilvægar aukaverkanir

##### Mergbæling

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



### Blæðingar

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

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

### Vökvasöfnun

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

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

### Lungnaháþrýstingur

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

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

### Lenging á QT bili

Niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum benda til að dasatinib geti hugsanlega lengt endurskautun í slegli

(QT bil) (sjá kafla 5.3). Hjá 258 sjúklingum sem fengu dasatinib og 258 sjúklingum sem fengu imatinib, með a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni, í III. stigs rannsókn á sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa var greint frá lengingu á QTc bili sem aukaverkun hjá einum sjúklingi (<1%) í hvorum hóp. Breyting (miðgildi) á QTcF miðað við upphafsgildi var 3,0 msek hjá sjúklingum sem fengu dasatinib samanborið við 8,2 msek hjá sjúklingum sem fengu imatinib. Hjá einum sjúklingi (<1%) í hvorum hóp var QTcF > 500 msek. Hjá 865 sjúklingum með hvítblæði sem fengu dasatinib í II. stigs klínískum rannsóknum varð meðaltalsbreyting á QTc bili miðað við upphafsgildi, út frá Fridericia aðferð (QTcF) 4-6 msek. 95% bil milli vikmarka fyrir allar meðaltalsbreytingar miðað við upphafsgildi var <7 msek. (sjá kafla 4.8). Af þeim 2.182 sjúklingum sem voru ónæmir fyrir eða þöndu ekki fyrir meðferð með imatinibi og fengu dasatinib í klínískum rannsóknum var greint frá QTc lengingu sem aukaverkun hjá 15 (1%). Hjá 21 þessara sjúklinga (1%) var QTcF > 500 msek.

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

#### Aukaverkanir á hjarta

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

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

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

#### Segaöræðakvilla

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

#### Endurvirkjun á lifrabólgu B

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

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

### Áhrif á vöxt og þroska hjá börnum

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

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

Vaxtarskerðing hefur sést hjá börnum sem hafa fengið meðferð með dasatiníbi í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að fylgjast með beinvexti og þroska hjá börnum.

### Hjálparefni

#### Mjólkursykur

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

### Ísóprópýlalkóhól

Lyfið inniheldur ísóprópýlalkóhól sem leifar úr framleiðsluferlinu.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Virki efni sem geta aukið plasmabéttni dasatiníbs

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

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

### Virki efni sem geta dregið úr plasmabéttni dasatiníbs

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

### Histamín-2 viðtakablokkar og prótónpumpuhemlar

Langtímabæling á seytingu magasýru með H<sub>2</sub>-viðtakablokkum eða prótónpumpuhemlum (t.d. famotidin og omeprazol) eru líkleg til að draga úr útsetningu fyrir dasatiníbi. Í einskammtarannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum minnkaði útsetning fyrir dasatiníbi um 61% eftir famotidin gjöf 10 klst. fyrir gjöf á einum skammti af dasatiníbi. Í rannsókn á 14 heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu stakan 100 mg skammt af dasatiníbi 22 klst. eftir 4 daga meðferð með 40 mg omeprazoli við jafnvægi, minnkaði AUC fyrir dasatinib um 43% og C<sub>max</sub> fyrir dasatinib um 42%. Því skal hugleiða notkun sýrubindandi lyfja í stað H<sub>2</sub>-viðtakablokka eða prótónpumpuhemla hjá sjúklingum sem fá dasatinib meðferð (sjá kafla 4.4).

### Sýrubindandi lyf

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

### Plasmaþéttni eftirfarandi virkra efna getur breyst fyrir tilstilli dasatinibs

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

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

### Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

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

### Meðganga

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

### Brjóstgjöf

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

### Frjósemi

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

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

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

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggi

Upplýsingarnar hér á eftir endurspeglar útsetningu fyrir dasatinibi sem einlyfjameðferð við alla

skammta sem prófaðir voru í klínískum rannsóknum (N=2.900) þ.m.t. hjá 324 fullorðnum sjúklingum með nýgreint CML í stöðugum fasa, 2.388 fullorðnum sjúklingum með CML eða Ph+ ALL í stöðugum fasa eða langt gengið, sem eru ónæmir eða þola ekki imatinib, og hjá 188 börnum.

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

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

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

#### Samantekt aukaverkana sett upp í töflu

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

**Tafla 5: Samantekt aukaverkana**

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

<b>Efnaskipti og næring</b>	
<i>Algengar</i>	truflun á matarlyst <sup>a</sup> , aukið þvagefni í blóði
<i>Sjaldgæfar</i>	æxlislýsuheilkenni, ofþornun, albúmínþrestur, kólesterólhækkun
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	sykursýki
<b>Geðræn vandamál</b>	
<i>Algengar</i>	þunglyndi, svefnleysi
<i>Sjaldgæfar</i>	kvíði, ringlun, óstöðugt geðslag, minnkuð kynhvöt
<b>Taugakerfi</b>	
<i>Mjög algengar</i>	höfuðverkur
<i>Algengar</i>	taugakvilli (þ.m.t. taugakvilli í útlimum), sundl, bragðtruflun, svefnhöfgi
<i>Sjaldgæfar</i>	blæðing í miðtaugakerfi <sup>*b</sup> , yfirlið, skjálfti, minnisleysi, jafnvægistruflanir
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	heilablóðfall, skammvinnt blóðþurrðarkast, krampar, sjóntaugarþroti, lömum andlitstaugar, vitglöp, ósamhæfðar hreyfingar
<b>Augu</b>	
<i>Algengar</i>	sjónvandamál (m.a. sjóntruflanir, þokusýn, minnkuð sjónskerpa), augnþurrkur
<i>Sjaldgæfar</i>	sjónskerðing, tárubólga, ljósfælni, aukin táraseyting
<b>Eyru og vöndurhús</b>	
<i>Algengar</i>	eyrnasuð
<i>Sjaldgæfar</i>	heyrnarleysi, svimi
<b>Hjarta</b>	
<i>Algengar</i>	hjartabilun/skert hjartastarfsemi <sup>*c</sup> , vökvasöfnun í gollurshúsi <sup>*</sup> , hjartsláttartruflanir (þ.m.t. hraðtaktur), hjartsláttarónot
<i>Sjaldgæfar</i>	hjartadrep (þ.m.t. banvænt) <sup>*</sup> , lenging QT-bils á hjartalínuriti <sup>*</sup> , gollurshússbólga, hjartsláttartruflanir í slegli (m.a. hraðtaktur), hjartaöng, hjartastækkun, óeðlilegar T- bylgjur á hjartalínuriti, aukið trópónn
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	hægri hjartabilun (cor pulmonale), hjartavöðvabólga, brátt kransæðaheilkenni, hjartastopp, lenging PR-bils á hjartalínuriti, kransæðasjúkdómur, fleiðru- og gollursbólga
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	gáttatíf/gáttaflökt
<b>Æðar</b>	
<i>Mjög algengar</i>	blæðingar <sup>*d</sup>
<i>Algengar</i>	háþrýstingur, húðroði
<i>Sjaldgæfar</i>	lágþrýstingur, segablæðabólga, segamyndun
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	segamyndun í djúplægri bláæð, blóðreksstífla, marmarahúð (livedo reticulares)
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	segaöraðakvilli
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
<i>Mjög algengar</i>	vökvasöfnun í brjóstholi <sup>*</sup> , mæði
<i>Algengar</i>	lungnabjúgur <sup>*</sup> , lungnaháþrýstingur <sup>*</sup> , lungnaíferð, lungnabólga, hósti
<i>Sjaldgæfar</i>	lungnaháþrýstingur, berkjukrampi, astmi, iðrakirnibrjóst (chylothorax) <sup>*</sup>
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	lungnasegarek, bráð andnað
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	millivefsbjúgbólga lungna
<b>Meltingarfæri</b>	
<i>Mjög algengar</i>	niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkur
<i>Algengar</i>	blæðingar í meltingarvegi <sup>*</sup> , ristilbólga (m.a. neutropenic colitis), magabólga, slímhimnubólga (m.a. slímibólga/munnbólga), meltingartruflunanir, þaninn kviður, hægðatregða, breytingar á mjúkvef í munni
<i>Sjaldgæfar</i>	brislbólga (þ.m.t. bráð brislbólga), sár í efri meltingarvegi, vélindisbólga, skínuholsvökvi <sup>*</sup> , sprungur í endaparmi, kyngingarerfiðleikar, vélindabakflæðissjúkdómur
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	próteintap (protein-losing gastroenteropathies), garnastífla, bakraufarfstíll
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	banvæn blæðing í meltingarvegi <sup>*</sup>
<b>Lifur og gall</b>	
<i>Sjaldgæfar</i>	lifrabólga, gallblöðrubólga, gallstífla

<b>Húð og undirhúð</b>	
<i>Mjög algengar</i>	húðútbrot <sup>c</sup>
<i>Algengar</i>	skalli, húðbólga (þ.m.t. exem), kláði, þrymlabólur, þurr húð, ofsakláði, ofsvitnun
<i>Sjaldgæfar</i>	daufkyrninga húðsjúkdómur (neutrophilic dermatosis), aukið ljósnæmi, mislitun í húð, spikfellsbólga (panniculitis), sár, bólur, breyting á nöglum, handa-fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome), breyting á hári
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	hvítornasundrandi æðabólga, bandvefsmyndun í húð
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	Stevens-Johnson heilkenni <sup>f</sup>
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	
<i>Mjög algengar</i>	verkur í stoðkerfi <sup>g</sup>
<i>Algengar</i>	liðverkur, vöðvaverkur, vöðvamáttleysi, stífleiki í stoðkerfi, vöðvakrampi
<i>Sjaldgæfar</i>	rákvöðvalýsa, beindrep, bólga í vöðvum, sinarbólga, liðbólga
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	seinkuð beingerving vaxtarlína <sup>h</sup> , vaxtarhömlun <sup>h</sup>
<b>Nýru og þvægfæri</b>	
<i>Sjaldgæfar</i>	skert nýrnastarfsemi (þ.m.t. nýrnabilun), tíð þvæglát, prótein í þvægi
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	nýrungaheilkenni
<b>Meðganga, sængurlega og burðarmál</b>	
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	fósturlát
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
<i>Sjaldgæfar</i>	brjóstastækkun hjá körlum, tíðatruflanir
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
<i>Mjög algengar</i>	bjúgur í útlimum <sup>i</sup> , þreyta, hiti, búgur í andliti <sup>j</sup>
<i>Algengar</i>	þröttleysi, verkur, brjóstverkur, útbreiddur búgur <sup>*k</sup> , hrollur
<i>Sjaldgæfar</i>	lasleiki, annar yfirborðslægur búgur <sup>l</sup>
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	truflanir á göngulagi
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
<i>Algengar</i>	þyngdarminnkun, þyngdaraukning
<i>Sjaldgæfar</i>	aukinn kreatínfosfókínáasi í blóði, aukinn gamma-glútamýltransferasi
<b>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</b>	
<i>Algengar</i>	mar

<sup>a</sup> M.a. minnkuð matarlyst, mettast fljótt, aukin matarlyst.

<sup>b</sup> M.a. blæðing í miðtaugakerfi, margúll í heila, heilablæðing, utanbasts margúll, innanbasts margúll og innanbastsblæðing, heilablóðfall, innanskúmsblæðing (subarachnoid haemorrhage), innanbasts margúll og innanbastsblæðing.

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

<sup>d</sup> Blæðingar í meltingarfærum og miðtaugakerfi undanskildar, greint er frá þessum aukaverkunum undir meltingarfærum og taugakerfi.

<sup>e</sup> M.a. lyfjaútpöt, hörundsroði, regnbogaróðasótt, blóðríkisroði, skinnflagningsútbrot, útbreidd roðaþot, útbrot á kynfærum, hitaútbrot, hymnigrjón (milia), svitabólur, graftarbólusóri, útbrot, roðaútbrot (rash erythematous), útbrot í hársliðri, útbreidd útbrot, dílaútbrot, dröfnuörðuútbrot (maculo-papular), örðu útbrot (papular), kláðaútbrot, graftarbólur, vessablöðruútbrot, húðflögnun, erting í húð, eitrunarútpöt, vessablöðruofsakláði, æðabólguútbrot.

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

<sup>g</sup> Stoðkerfisverkur sem greint var frá meðan á meðferð stóð eða eftir að henni lauk.

<sup>h</sup> Tíðni algeng í rannsóknum hjá börnum.

<sup>i</sup> Þyngdarafslsbjúgur, staðbundinn búgur, búgur í útlimum.

<sup>j</sup> Tárubjúgur, augnbjúgur, augnþroti, búgur í augnlokum, andlitsbjúgur, búgur í vörum, sjónudepilsbjúgur, búgur í munni, búgur í augntótt, búgur í kringum augntótt, andlitsþroti.

<sup>k</sup> Of mikill vökvi, vökvasöfnun, búgur í meltingarfærum, allsherjar búgur, þroti í útlimum, búgur, búgur vegna hjartasjúkdóms, útflæði nýrahjúps, búgur í kjölfar aðgerða, búgur í innyflum.

<sup>l</sup> Þroti í kynfærum, búgur á skurðstað, búgur í kynfærum, búgur í getnaðarlim, þroti í getnaðarlim, búgur í pung, þroti í húð, þroti í eistum, þroti í sköpum og leggöngum.

\* Sjá nánar kaflann „Valdar aukaverkanir“

## Lýsing á völdum aukaverkunum

### Mergbæling

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

### Blæðingar

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

### Vökvasöfnun

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

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

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

Sex prósent sjúklinga í meðferð með dasatiníbi hættu meðferð vegna lyfjatengdrar vökvasöfnunar í brjóstholi.

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

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

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

### Lungnaháprýstingur

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

### Lenging á QT bili



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

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

#### Aukaverkanir á hjarta

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

#### Endurvirkjun lifrabólgu B

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

Í skammtarannsókn (dose-optimisation study) í III. stigs rannsókn á sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem voru ónæmir fyrir eða þöldu ekki fyrri meðferð með imatinibi (meðferðarlengd (miðgildi) var 30 mánuðir) var tíðni vökvæðunar í brjóstholi og hjartaþilunar/skertrar hjartastarfsemi minni hjá sjúklingum sem fengu 100 mg dasatinib einu sinn á dag miðað við hjá þeim sem fengu 70 mg dasatinib tvisvar á dag.

Einnig var sjaldnar greint frá mergbælingu hjá hópnum sem fékk meðferð með 100 mg einu sinni á dag (sjá óeðlilegar rannsóknaniðurstöður hér fyrir neðan). Lengd meðferðar (miðgildi) hjá hópnum sem fékk 100 mg einu sinni á sólarhring var 37 mánuðir (á bilinu 1-91 mánuðir). Uppsöfnuð tíðni valdra aukaverkana sem greint var frá í hópnum sem fékk 100 mg einu sinni á sólarhring sem ráðlagðan upphafsskammt er sýnd í töflu 6a.

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

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

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

Í skammtarannsókn (dose-optimisation study) í III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með langt gengið CML og Ph+ ALL, var meðferðarlengdin (miðgildi) 14 mánuðir fyrir CML í hröðunarfasa, 3 mánuðir

fyrir CML í kyrningafasa, 4 mánuðir fyrir eitilfrumufasa CML og 3 mánuðir fyrir Ph+ ALL. Valdar aukaverkanir sem greint var frá við ráðlagða upphafsskammtinn 140 mg einu sinni á sólarhring eru sýndar í töflu 6b. Skammturinn 70 mg tvisvar á sólarhring var einnig rannsakaður. Meðferð með 140 mg einu sinni á sólarhring hafði sambærilega verkun og meðferð með 70 mg tvisvar á sólarhring, en öryggi var heppilegra.

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

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

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

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

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

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

**Tafla 7: Aukaverkanir sem greint var frá hjá  $\geq 10\%$  barna með Ph+ ALL sem fengu samfellda meðferð með dasatinibi ásamt krabbameinslyfjameðferð (N=126)<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Í lykilorannsókninni fengu 24 af 106 sjúklingum mixtúru a.m.k. einu sinni, þar af fengu 8 eingöngu mixtúru.

## Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

### Blóðmynd

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Niðurstöður sem greint var frá úr skammtarannsókn í III. stigs rannsókn eftir 2 ára eftirfylgni.

<sup>b</sup> Niðurstöður úr rannsókn CA180-034 við ráðlagðan upphafsskammt 100 mg einu sinni á sólarhring.

<sup>c</sup> Niðurstöður úr rannsókn CA180-035 við ráðlagðan upphafsskammt 140 mg einu sinni á sólarhring.

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

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

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

### Lífefnafræði

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

### Eftirfylgni í 2 ár

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

greint frá hækkun transamínasa eða bilirubins af gráðu 3 eða 4 hjá 1% til 5% sjúklinga í öllum meðferðarhópum.

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

### Börn

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

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

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

### Sérstakir hópar

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

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

## **4.9 Ofskömmun**

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

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

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

#### Lyfhrif

Dasatinib hamlar virki BCR-ABL kínasa og kínasa í SRC fjölskyldunni ásamt fjölda annarra sérhæfðra æxlis tengdra/valdandi kínasa þar með talin c-KIT, ephrín (EPH) kínasa viðtaka og PDGFβ viðtaka. Dasatinib er öflugur, undir-nanomólarskala hemill á BCR-ABL kínasa með virkni við

0,6-0,8 nM. Það binst bæði óvirkum og virkum byggingarformum BCR-ABL ensímsins.

### Verkunarháttur

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

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

### Klínísk verkun og öryggi

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

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

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

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

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

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

### CML í stöðugum fasa - nýlega greint

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

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

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

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

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

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

	Dasatinib Accordpharma n = 259	imatinib n = 260	p-gildi
<b>Svörunartíðni (95% CI)</b>			
<b>Litningasvörun</b>			
<b>innan 12 mánaða</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>innan 24 mánaða</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	80,3% 74,2%	–	–
CCyR <sup>b</sup>	87,3% 82,3%	–	–
<b>innan 36 mánaða</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	82,6% 77,3%	–	–
CCyR <sup>b</sup>	88,0% 83,5%	–	–
<b>innan 48 mánaða</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	82,6% 78,5%	–	–
CCyR <sup>b</sup>	87,6% 83,8%	–	–
<b>innan 60 mánaða</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	83,0% 78,5%	–	–
CCyR <sup>b</sup>	88% 83,8%	–	–
<b>Meiriháttar sameindasvörun<sup>c</sup></b>			
<b>12 mánuðir</b>	52,1% (45,9–58,3)	33,8% (28,1–39,9)	p < 0,00003*
<b>24 mánuðir</b>	64,5% (58,3–70,3)	50% (43,8–56,2)	–
<b>36 mánuðir</b>	69,1% (63,1–74,7)	56,2% (49,9–62,3)	–
<b>48 mánuðir</b>	75,7% (70,0–80,8)	62,7% (56,5–68,6)	–
<b>60 mánuðir</b>	76,4% (70,8–81,5)	64,2% (58,1–70,1)	p = 0,0021
<b>Áhættuhlutfall (HR)</b>			
<b>innan 12 mánaða (99,99% CI)</b>			
Tími að cCCyR	1,55 (1,0–2,3)		p < 0,0001*
Tími að MMR	2,01 (1,2–3,4)		p < 0,0001*
Varanleiki svörunar cCCyR	0,7 (0,4–1,4)		p < 0,035
<b>innan 24 mánaða (95% CI)</b>			
Tími að cCCyR	1,49 (1,22–1,82)		–
Tími að MMR	1,69 (1,34–2,12)		–
Varanleiki svörunar	0,77 (0,55–1,10)		–

cCCyR

**innan 36 mánaða (95% CI)**

Tími að cCCyR	1,48 (1,22–1,80)	–
Tími að MMR	1,59 (1,28–1,99)	–
Varanleiki svörunar	0,77 (0,53–1,11)	–

cCCyR

**innan 48 mánaða (95% CI)**

Tími að cCCyR	1,45 (1,20–1,77)	–
Tími að MMR	1,55 (1,26–1,91)	–
Varanleiki svörunar	0,81 (0,56–1,17)	–

cCCyR

**innan 60 mánaða (95% CI)**

Tími að cCCyR	1,46 (1,20–1,77)	p = 0,0001
Tími að MMR	1,54 (1,25–1,89)	p < 0,0001
Varanleiki svörunar	0,79 (0,55–1,13)	p = 0,1983

cCCyR

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

<sup>b</sup> Fullkomin litningasvörun (CCyR) er byggð á einu mati á litningasvörun í beinmerg.

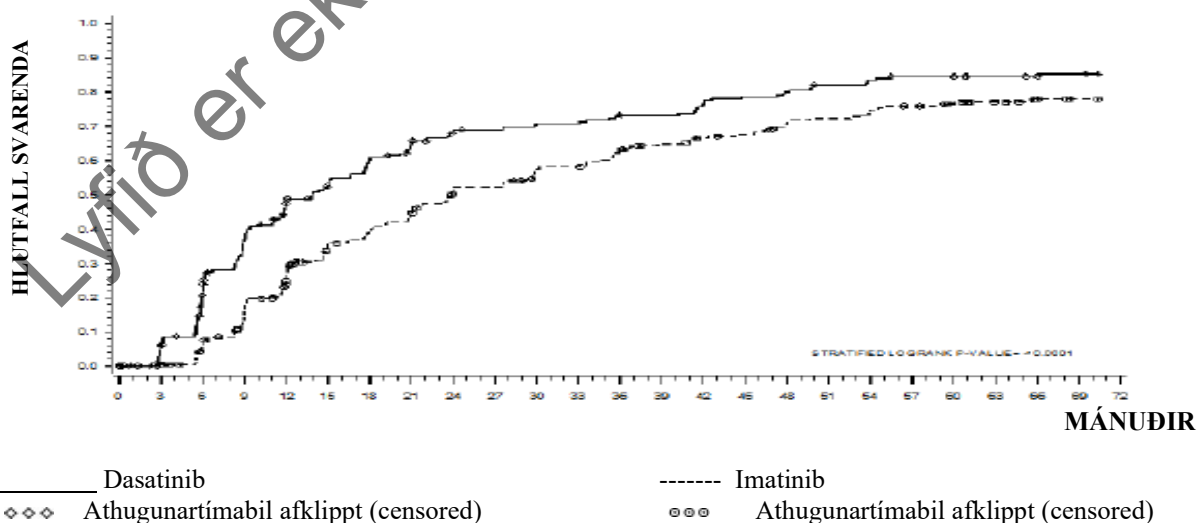
<sup>c</sup> Meiriháttar sameindasvörun (á hvaða tímapunkti sem er) var skilgreint sem hlutfall BCR-ABL af RQ-PCR ≤0,1% í útæðablóðsýnum staðlað samkvæmt alþjóðlegum mælikvarða. Þetta er stighækkandi tíðni sem sýnir lágmarks eftirfylgni innan skilgreindra tímamarka.

\*Aðlagað Hasford stigakerfi og tölfræðilegu marktæki við fyrirfram skilgreint nafngildi við marktökustig. CI = öryggisbil

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

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

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

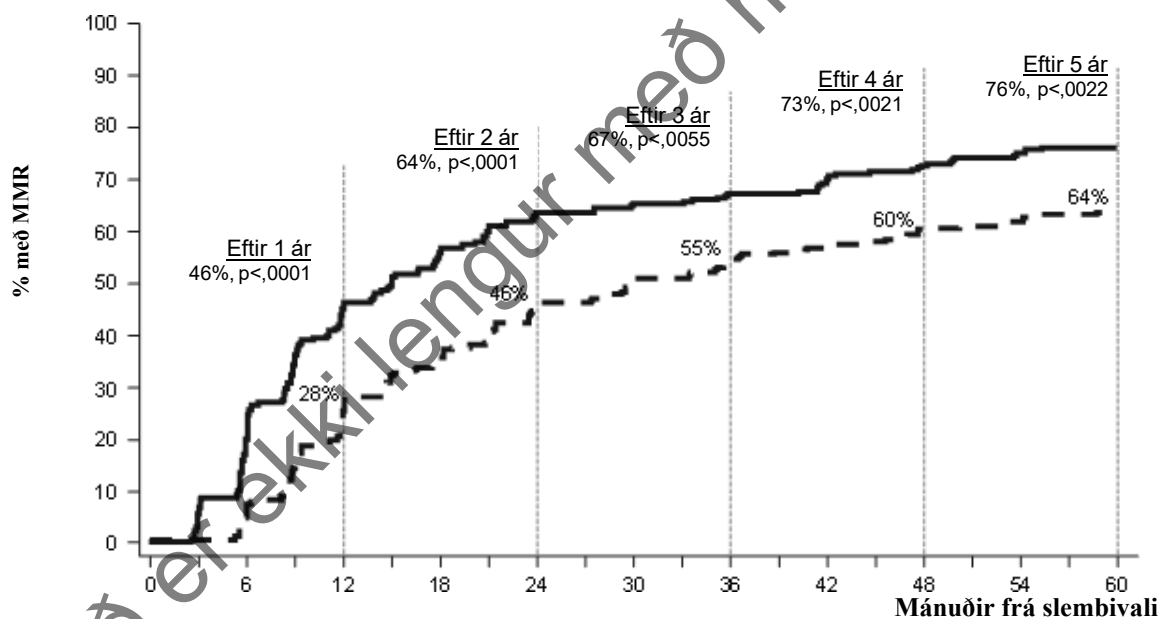


Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib fremra imatinibi		1,54 (1,25 - 1,89)

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

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

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



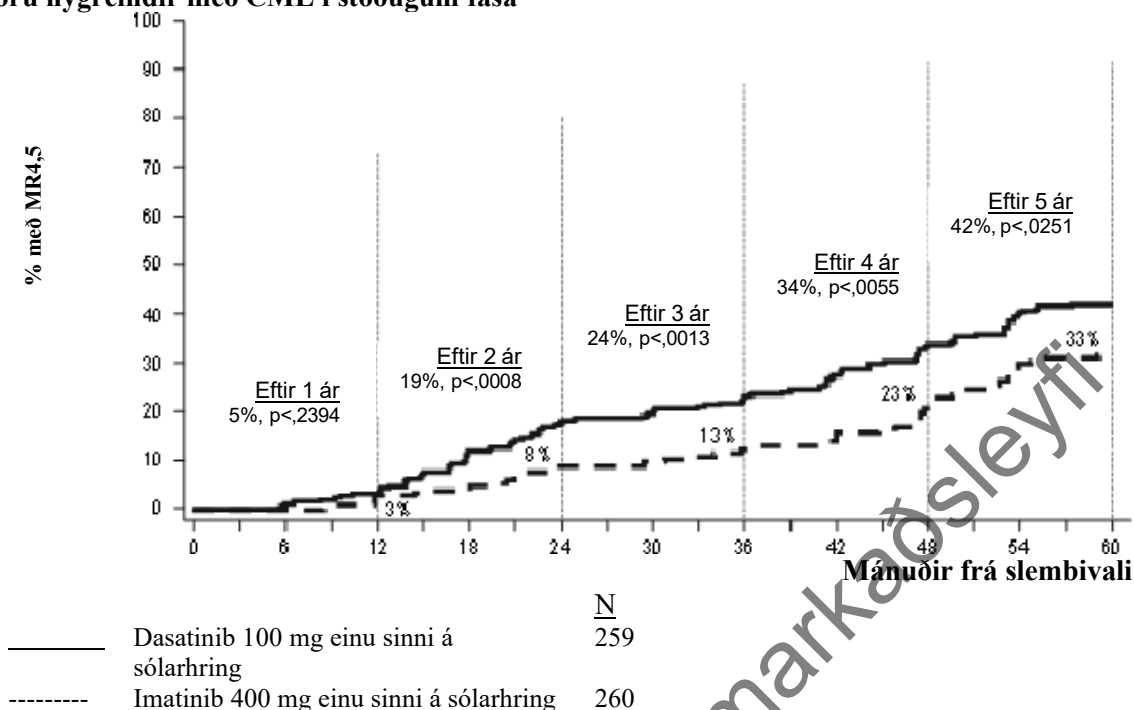
	N
Dasatinib 100 mg einu sinni á sólarhring	259
Imatinib 400 mg einu sinni á sólarhring	260

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

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



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



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

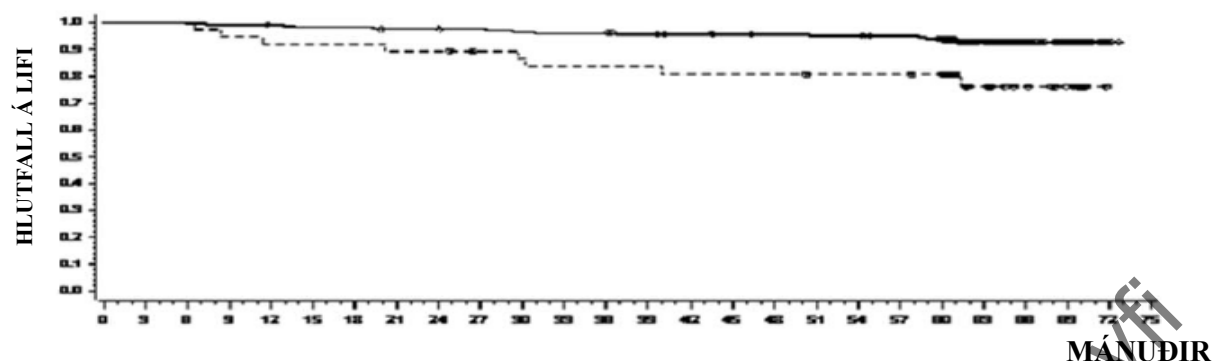
Samkvæmt viðbótargreiningu náðu fleiri sjúklingar sem fengu meðferð með dasatinibi (84%) skjótri sameindasvörun (skilgreint sem magn BCR-ABL  $\leq 10\%$  á 3 mánuðum) samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með imatinibi (64%). Hjá sjúklingum sem náðu skjótri sameindasvörun var minni hættu á umbreytingu,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

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

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

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

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



### Sjúklingar í hættu

$\leq 10\%$	198	198	197	196	195	193	193	191	191	190	188	187	187	184	182	181	180	179	179
$> 10\%$	37	37	37	35	34	34	34	33	33	31	30	29	29	29	29	28	28	28	27

HÓPUR	# DAUÐSFÖLL / # Sjúkl.	MÍÐGILDI (95% CI)	ÁHÆTTUHLUTFALL (95% CI)
$\leq 10\%$	14/198	(. - .)	
$> 10\%$	8/37	(. - .)	0,29 (0,12 - 0,69)

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

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

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

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

### Rannsókn 1

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

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

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

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

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

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

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

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

## Rannsókn 2

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

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

Byggt á Kaplan-Meier mati viðhéldu 95% (95% CI: [92%-98%]) sjúklinga meiriháttar litningasvörun í

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

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

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

#### Hröðunarfasi (accelerated phase) CML

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

#### Kyrningafasi (myeloid blast phase) CML

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

#### Eitilfrumufasi (lymphoid blast phase) CML og Ph+ ALL

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

**Tafla 11: Virkni í II. stigs einarma klínískum rannsóknum með dasatinib<sup>a</sup>**

	Stöðugur fasi (n = 387)	Hröðunar fasi (n = 174)	Kyrninga fasi (n = 109)	Eitilfrumu- fasi (n = 48)	Ph+ ALL (n = 46)
<b>Blóðsvörun<sup>b</sup> (%)</b>					
MaHR (95% CI)	n/a	<b>64%</b> (57–72)	<b>33%</b> (24–43)	<b>35%</b> (22–51)	<b>41%</b> (27–57)
CHR (95% CI)	<b>91%</b> (88–94)	50% (42–58)	26% (18–35)	29% (17–44)	35% (21–50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10–21)	7% (3–14)	6% (1–17)	7% (1–18)
Varanleiki MaHR (%; Kaplan-Meier mat)					
1 ár	n/a	79% (71–87)	71% (55–87)	29% (3–56)	32% (8–56)
2 ár	n/a	60% (50–70)	41% (21–60)	10% (0–28)	24% (2–47)
<b>Litningasvörun<sup>c</sup> (%)</b>					
MCyR (95% CI)	<b>62%</b> (57–67)	40% (33–48)	34% (25–44)	52% (37–67)	57% (41–71)
CcyR (95% CI)	54% (48–59)	33% (26–41)	27% (19–36)	46% (31–61)	54% (39–69)
<b>Lifun (%; Kaplan-Meier mat)</b>					
Án versnunar					
1 ár	91% (88–94)	64% (57–72)	35% (25–45)	14% (3–25)	21% (9–34)
2 ár	80% (75–84)	46% (38–54)	20% (11–29)	5% (0–13)	12% (2–23)
Heildar					
1 ár	97% (95–99)	83% (77–89)	48% (38–59)	30% (14–47)	35% (20–51)
2 ár	94% (91–97)	72% (64–79)	38% (27–50)	26% (10–42)	31% (16–47)

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

<sup>a</sup> Feitletraðar niðurstöður eru fyrsti endapunktur.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Rannsókn 1*

Rannsókn á CML í stöðugum fasa var fyrsti endapunktur MCyR hjá sjúklingum sem voru ónæmir fyrir imatinibi. Aðal annars stigs endapunktur var MCyR eftir heildar dagsskammt hjá imatinib-ónæmum sjúklingum. Aðrir annars stigs endapunktur voru m.a. lengd MCyR, lifun án versnunar (progression free survival (PFS)) og heildarlifun. Alls voru 670 sjúklingar, þar af voru 497 ónæmir fyrir imatinibi, valdir með slembivali í hópa sem fengu dasatinib 100 mg einu sinni á dag, 140 mg einu sinni á dag, 50 mg tvisvar á dag eða 70 mg tvisvar á dag. Miðgildi meðferðarlengdar hjá

öllum sjúklingum sem enn voru á meðferð og með að lágmarki 5 ára eftirfylgni (n=205) var 59 mánuðir (á bilinu 28-66 mánuðir). Miðgildi meðferðarlengdar fyrir alla sjúklinga eftir 7 ára eftirfylgni var 29,8 mánuðir (á bilinu <1-92,9 mánuðir).

Virkni náðist í öllum dasatinib meðferðarhópunum, þegar lyfið var gefið einu sinni á dag og sýnir sambærilega virkni (non-inferiority) þegar lyfið er gefið tvisvar á dag þegar miðað er við fyrsta endapunkt (mismunur á MCyR 1,9%, 95% öryggisbil [-6,8% - 10,6%]), en gjöf 100 mg einu sinni á dag sýndi bætt öryggi og þol. Niðurstöður verkunar eru sýndar í töflum 12 og 13.

**Tafla 12: Virkni dasatinib í III. stigs skammtarannsókn (dose-optimisation study): CML í stöðugum fasa sem þolir ekki eða er ónæmt fyrir imatinib (niðurstöður eftir 2 ár)<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Greint frá niðurstöðum við ráðlagðan upphafsskammt 100 mg einu sinni á sólarhring.

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

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

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

**Tafla 13: Langtímavirkni dasatinib í III. stigs skammtarannsókn (dose optimisation study): CML í stöðugum fasa sem þolir ekki eða er ónæmt fyrir imatinib<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Greint frá niðurstöðum við ráðlagðan upphafsskammt 100 mg einu sinni á sólarhring.

<sup>b</sup> Versnun er skilgreind sem aukning í fjölda hvíttra blóðkorna, missir fullkominnar blóðsvörunar (CHR) eða meiriháttar litningasvörunar (MCyR),  $\geq 30\%$  aukning á Ph+ í millifasa, staðfestur AP/BP sjúkdómur eða dauði.

Lifun án versnunar var metin samkvæmt meðferðarákvörðunargreiningu (intent to treat) og sjúklingum var fylgt eftir þangað til tilvik kom upp og önnur meðferð tók við.

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

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

### Rannsókn 2

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

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

Tíðni svörunar er sýnd í töflu 14.

**Tafla 14: Virkni dasatinib í III. stigs skammtarannsókn (dose-optimisation study): Langt gengið CML og Ph+ ALL (niðurstöður eftir 2 ár)<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Greint frá niðurstöðum við ráðlagðan upphafsskammt 140 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2).

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

CHR: hvítblóðkorn  $\leq$  ULN rannsóknarstofu, ANC  $\geq 1.000/\text{mm}^3$ , blóðflögur  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ , hvorki kímfrumur (blasts) né formerglingar (promyelocytes) í útæðablóði, kímfrumur í beinmerg  $\leq 5\%$ ,  $< 5\%$  merglingar og millimerglingar í útæðablóði  $< 20\%$  blákyrningar (basophils) í útæðablóði og ekkert utan beinmergs. Engin merki um hvítblæði (NEL): sömu viðmið og fyrir CHR en ANC  $\geq 500/\text{mm}^3$  og  $< 1.000/\text{mm}^3$  eða blóðflögur  $\geq 20.000/\text{mm}^3$  og  $\leq 100.000/\text{mm}^3$ .

<sup>c</sup> MCyR sameinar bæði fullkomna svörun (0% Ph+ millifasi) og svörun að hluta ( $> 0\%$ -35%). CI = öryggismörk; ULN = eðlileg efri mörk.

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

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

heildarlifunar var 11 mánuðir.

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

## Börn

### Börn með CML

Hjá 130 sjúklingum með CML í stöðugum fasa (CML-CP) sem fengu meðferð í tveimur rannsóknum á börnum, I. stigs opin óslembuð rannsókn á skammtastærðum og II. stigs, opin óslembuð rannsókn, höfðu 84 sjúklingar (eingöngu úr II. stigs rannsókninni) nýlega greinst með CML-CP og 46 sjúklingar (17 úr I. stigs rannsókninni og 29 úr II. stigs rannsókninni) voru ónæmir fyrir eða þöldu ekki fyrri meðferð með imatinibi. Af þessum 130 börnum með CML-CP fengu 97 meðferð með dasatinib töflum 60 mg/m<sup>2</sup> einu sinni á dag (hámarksskammtur 100 mg einu sinni á dag fyrir sjúklinga með mikri líkamsyfirborð). Sjúklingar fengu meðferð þar til sjúkdómurinn tók að versna eða vegna óviðunandi eiturverkana.

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

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

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

<sup>a</sup> Sjúklingar úr II. stigs rannsókn hjá börnum með nýgreint CML-CP fengu töflur til inntöku

<sup>b</sup> Sjúklingar úr I. og II. stigs rannsóknum hjá börnum með CML-CP sem voru ónæmi fyrir eða þöldu ekki imatinib, fengu töflur til inntöku

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

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



var OS hjá nýgreindum sjúklingum 100% og 96,6% hjá sjúklingum sem voru ónæmir fyrir eða þoldu ekki imatinib.

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

Þrjátíu og þrjú nýgreind börn með CML-CP fengu 72 mg/m<sup>2</sup> af dasatinib mixtúru. Sá skammtur stendur fyrir 30% minni útsetningu samanborið við ráðlagðan skammt (sjá kafla 5.2. í samantekt á eiginleikum dasatinib mixtúruðufti, dreifu). Hjá þessum sjúklingum var CCyR 87,9% [95% CI: (71,8-96,6)] og MMR: 45,5% [95% CI: (28,1-63,6)] eftir 12 mánuði.

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

### Börn með ALL

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

Í þessari fjölsetra II. stigs rannsókn með samanburði við eldri gögn þar sem dasatinibi er bætt við hefðbundna krabbameinslyfjameðferð hjá 106 börnum með nýgreint Ph+ ALL, þar af 104 börn með staðfest Ph+ ALL, sem fengu samfellda lyfjagjöf 60 mg/m<sup>2</sup> sólarhringsskammt af dasatinibi í allt að 24 mánuði ásamt krabbameinslyfjameðferð. Áttatíu og tveir sjúklingar fengu dasatinib töflur eingöngu og 24 sjúklingar fengu dasatinib mixtúru a.m.k. einu sinni, þar af fengu 8 eingöngu mixtúru. Grunnkrabbameinslyfjameðferðin var sú sama og í AIEOP-BFM ALL 2000 rannsókninni (samkvæmt áætlun um hefðbundna fjöllyfjakrabbameinsmeðferð). Aðalverkunarendapunktur var 3-ára tímabil án tilviks (EFS) sem var 65,5% (55,5, 73,7).

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

## **5.2 Lyfjahvörf**

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

### Frásög

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

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

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

### Dreifing

Dreifingarrúmmál (apparent volume of distribution) dasatinibs hjá sjúklingum er mikið (2.505 l),

frávíksstuðull (coefficient of variation, CV 93%) sem gefur til kynna að lyfið dreifist vel utan æða. *In vitro* rannsóknir leiddu í ljós að við klínískt mikilvæga þéttni dasatiníbs, var próteinbinding í plasma um það bil 96%.

### Umbrot

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

### Brotthvarf

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

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

### Skert lifrar- og nýrnastarfsemi

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

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

### Börn

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

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

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

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Í forklínískum rannsóknum var öryggi dasatiníbs metið í fjölda *in vitro* og *in vivo* rannsókna í músum, rottum, öpum og kaninum.

Fyrstu eiturverkanir komu fram í meltingarfærum, blóðmyndandi vefjum og eitlakerfi. Eiturverkanir

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

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

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

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

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

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

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

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni

Mjólkursykureinhýdrat

Hýdroxýprópýlsellulósi

Örkristallaður sellulósi

Metakrýlsýra – metakrýlatfjöllida (1:2)

Talkúm

Croscarmellos natríum

Magnesiumsterat

Filmuhúð  
Hýprómellósa (E464)  
Títantvíoxíð (E171)  
Miðlungslangkeðja þríglýseríð

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

1 ár

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

Dasatinib Accordpharma 20 mg, 50 mg og 70 mg filmuhúðaðar töflur

Ál/álþynnur (þynnur eða rifgataðar stakskammtþynnur).

Askja sem inniheldur 56 eða 60 filmuhúðaðar töflur í þynnum.  
Askja sem inniheldur 56 x 1 eða 60 x 1 filmuhúðaðar töflur í rifgötuðum stakskammtþynnum.

Dasatinib Accordpharma 80 mg, 100 mg og 140 mg filmuhúðaðar töflur

Ál/álþynnur (þynnur eða rifgataðar stakskammtþynnur).

Askja sem inniheldur 30 eða 56 filmuhúðaðar töflur í þynnum.  
Askja sem inniheldur 30 x 1 eða 56 x 1 filmuhúðaðar töflur í rifgötuðum stakskammtþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarraðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Mælt með notkun latex eða nitríl hanska þegar farga þarf töflum á viðeigandi hátt sem óvart eru muldar eða brotnar, til að lágmarka hættu á snertingu við húð.

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

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

Dasatinib Accordpharma 20 mg filmuhúðaðar töflur  
EU/1/21/1541/001  
EU/1/21/1541/002

EU/1/21/1541/003  
EU/1/21/1541/004

Dasatinib Accordpharma 50 mg filmuhúðaðar töflur

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

Dasatinib Accordpharma 70 mg filmuhúðaðar töflur

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

Dasatinib Accordpharma 80 mg filmuhúðaðar töflur

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

Dasatinib Accordpharma 100 mg filmuhúðaðar töflur

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

Dasatinib Accordpharma 140 mg filmuhúðaðar töflur

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

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

Dagsetning fyrstu leyfis: 24. mars 2022

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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

## VIÐAUKI II

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

**Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

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

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

**Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi



Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU**

**1. HEITI LYFS**

Dasatinib Accordpharma 20 mg filmuhúðaðar töflur  
dasatinib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg dasatinib.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

56 filmuhúðaðar töflur  
60 filmuhúðaðar töflur  
56 x 1 filmuhúðuðuð tafla  
60 x 1 filmuhúðuðuð tafla

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEID(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dasatinib Accordpharma 20 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

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

**ÞYNNA**

**1. HEITI LYFS**

Dasatinib Accordpharma 20 mg töflur  
dasatinib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Accord

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU**

**1. HEITI LYFS**

Dasatinib Accordpharma 50 mg filmhúðaðar töflur  
dasatinib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 50 mg dasatinib.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: inniheldur laktósaeynhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

56 filmhúðaðar töflur  
60 filmhúðaðar töflur  
56 x 1 filmhúðuðuð tafla  
60 x 1 filmhúðuðuð tafla

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEID(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

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

Dasatinib Accordpharma 50 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

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

**ÞYNNNA**

**1. HEITI LYFS**

Dasatinib Accordpharma 50 mg töflur  
dasatinib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Accord

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>**

Lot

**5. ANNAD**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU**

**1. HEITI LYFS**

Dasatinib Accordpharma 70 mg filmuhúðaðar töflur  
dasatinib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 70 mg dasatinib.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: inniheldur laktósaeynhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

56 filmuhúðaðar töflur  
60 filmuhúðaðar töflur  
56 x 1 filmuhúðuðuð tafla  
60 x 1 filmuhúðuðuð tafla

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEID(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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



**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dasatinib Accordpharma 70 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

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

**ÞYNNA**

**1. HEITI LYFS**

Dasatinib Accordpharma 70 mg töflur  
dasatinib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Accord

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU**

**1. HEITI LYFS**

Dasatinib Accordpharma 80 mg filmhúðaðar töflur  
dasatinib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 80 mg dasatinib.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: inniheldur laktósaeynhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 filmhúðaðar töflur  
56 filmhúðaðar töflur  
30 x 1 filmhúðuðuð tafla  
56 x 1 filmhúðuðuð tafla

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEID(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

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

Dasatinib Accordpharma 80 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

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

**ÞYNNA**

**1. HEITI LYFS**

Dasatinib Accordpharma 80 mg töflur  
dasatinib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Accord

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU**

**1. HEITI LYFS**

Dasatinib Accordpharma 100 mg filmhúðaðar töflur  
dasatinib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 100 mg dasatinib.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: inniheldur laktósaeynhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 filmhúðaðar töflur  
56 filmhúðaðar töflur  
30 x 1 filmhúðuðuð tafla  
56 x 1 filmhúðuðuð tafla

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEID(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKADSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dasatinib Accordpharma 100 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVITT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

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

**ÞYNNA**

**1. HEITI LYFS**

Dasatinib Accordpharma 100 mg töflur  
dasatinib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Accord

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU**

**1. HEITI LYFS**

Dasatinib Accordpharma 140 mg filmhúðaðar töflur  
dasatinib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 140 mg dasatinib.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: inniheldur laktósaeynhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 filmhúðaðar töflur  
56 filmhúðaðar töflur  
30 x 1 filmhúðuðuð tafla  
56 x 1 filmhúðuðuð tafla

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEID(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dasatinib Accordpharma 140 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

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

**1. HEITI LYFS**

Dasatinib Accordpharma 140 mg töflur  
dasatinib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Accord

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Dasatinib Accordpharma 20 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Dasatinib Accordpharma 50 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Dasatinib Accordpharma 70 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Dasatinib Accordpharma 80 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Dasatinib Accordpharma 100 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Dasatinib Accordpharma 140 mg filmuhúðaðar töflur**  
dasatinib

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

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

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

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

### **1. Upplýsingar um Dasatinib Accordpharma og við hverju það er notað**

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

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

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

### **2. Áður en byrjað er að nota Dasatinib Accordpharma**

**Ekki má nota Dasatinib Accordpharma**

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

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

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Dasatinib Accordpharma er notað

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

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

### Börn og unglingar

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

### Notkun annarra lyfja samhliða Dasatinib Accordpharma

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

Dasatinib Accordpharma umbrotnar að mestu leyti í lifur. Tiltekin lyf geta truflað áhrif Dasatinib Accordpharma við samhliðanotkun.

Þessi lyf má ekki nota samhliða Dasatinib Accordpharma:

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

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

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

### Notkun Dasatinib Accordpharma með mat eða drykk

Ekki skal taka Dasatinib Accordpharma með greipaldini eða greipaldinsafa.

### Meðganga og brjóstgjöf

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

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

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

Dasatinib Accordpharma stendur.

### **Akstur og notkun véla**

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

### **Dasatinib Accordpharma inniheldur mjólkursykur**

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

### **Dasatinib Accordpharma inniheldur ísóprópýlalkóhól**

Lyfið inniheldur ísóprópýlalkóhól sem leifar úr framleiðsluferlinu.

## **3. Hvernig nota á Dasatinib Accordpharma**

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

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

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Töflur eru ekki ráðlagðar hjá sjúklingum sem veiga minna en 10 kg, hjá þeim sjúklingum á að nota mixtúru.

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

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

### **Hvernig taka á Dasatinib Accordpharma**

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

### Sérstakar leiðbeiningar um meðhöndlun Dasatinib Accordpharma

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

### Hve lengi á að nota Dasatinib Accordpharma

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

### Ef stærri skammtur af Dasatinib Accordpharma en mælt er fyrir um er tekinn

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

### Ef gleymist að taka Dasatinib Accordpharma

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

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

## 4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

### Eftirfarandi getur verið merki um alvarlegar aukaverkanir:

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

Látið lækinn tafarlaust vita ef eitthvað af ofangreindu kemur fram.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

- Lungnabólga
- Blæðing í kvið eða þörmum sem getur orsakað dauða
- Endurkoma (endurvirkjun) lifrabólgu B sýkingar ef þú hefur áður verið með lifrabólgu B (sýking í lifur)
- Viðbrögð með hita, blöðrum á húð og sáramyndun á slímhúð
- Sjúkdómur í nýrum með einkennum eins og þjúg og óeðlilegum rannsóknarniðurstöðum eins og eggjahvíta í þvagi og lág gildi próteina í blóði

- Skemmd í blóðæðum sem kallast segaöræðakvilli þ.m.t. fækkun rauðra blóðkorna, fækkun blóðflagna og myndun blóðtappa

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

### Tilkynning aukaverkana

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

## 5. Hvernig geyma á Dasatinib Accordpharma

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluáæstæður lyfsins.

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

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Dasatinib Accordpharma inniheldur

- Virka innihaldsefnið er dasatinib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg eða 140 mg dasatinib.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - *Töflukjarni*: mjólkursykureinhydrat (sjá kafla 2 „Dasatinib Accordpharma inniheldur mjólkursykur“), hydroxyprópýlsellulósi, örkrystallaður sellulósi, metakrýlsýra – metakrýlatfjöllíða (1:2), talkúm, croscarmellos natríum, magnesíumsterat
  - *Filmuhúð*: hyprómellósa (E464), títantvíoxíð, miðlungslangeðja þríglýseríð

### Lýsing á útliti Dasatinib Accordpharma og pakkningastærðir

Dasatinib Accordpharma 20 mg filmuhúðaða taflan er hvít til beinhvít, kringlótt, húðuð tafla sem er 5,6 mm í þvermál með „DAS“ greipt í aðra hliðina og „20“ í hina.

Dasatinib Accordpharma 50 mg filmuhúðaða taflan er hvít til beinhvít, sporöskjulaga, húðuð 5,7 x 10,6 mm tafla með „DAS“ greipt í aðra hliðina og „50“ í hina.

Dasatinib Accordpharma 70 mg filmuhúðaða taflan er hvít til beinhvít, kringlótt, húðuð tafla sem er 8,7 mm í þvermál, með „DAS“ greipt í aðra hliðina og „70“ í hina.

Dasatinib Accordpharma 80 mg filmuhúðaða taflan er hvít til beinhvít, þríhyrningslaga, húðuð 9,9 x 10,2 mm tafla, með „DAS“ greipt í aðra hliðina og „80“ í hina.

Dasatinib Accordpharma 100 mg filmuhúðaða taflan er hvít til beinhvít, sporöskjulaga, húðuð 7,1 x 14,5 mm tafla með „DAS“ greipt í aðra hliðina og „100“ í hina.

Dasatinib Accordpharma 140 mg filmuhúðaða taflan er hvít til beinhvít, kringlótt, húðuð tafla sem er 11 mm í þvermál, með „DAS“ greipt í aðra hliðina og „140“ í hina.

Dasatinib Accordpharma 20 mg, 50 mg eða 70 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í öskjum með 56

eða 60 filmuhúðuðum töflum og í öskjum með 56 x 1 eða 60 x 1 filmuhúðuðum töflum í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Dasatinib Accordpharma 80 mg, 100 mg eða 140 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í öskjum með 30 eða 56 filmuhúðuðum töflum og í öskjum með 30 x 1 eða 56 x 1 filmuhúðuðum töflum í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **Markaðsleyfishafi**

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

### **Framleiðandi**

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

### **Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

### **Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi