

 17. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dasatinib "Krka", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

31366

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib "Krka"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

20 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg dasatinib.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:* Hver filmovertrukket tablet indeholder 26 mg lactose.

50 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg dasatinib.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:* Hver filmovertrukket tablet indeholder 66 mg lactose.

70 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder 70 mg dasatinib.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:* Hver filmovertrukket tablet indeholder 92 mg lactose.

80 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder 80 mg dasatinib.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:* Hver filmovertrukket tablet indeholder 105 mg lactose.

100 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg dasatinib.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:* Hver filmovertrukket tablet indeholder 131 mg lactose.

140 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder 140 mg dasatinib.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:* Hver filmovertrukket tablet indeholder 184 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

20 mg

Hvide til råhvide, bikonvekse, runde, filmovertrukne tabletter med en diameter på cirka 5,6 mm, der er mærket ”D7SB” på den ene side og ”20” på den anden.

50 mg

Hvide til råhvide, bikonvekse, ovale, filmovertrukne tabletter med en længde på cirka 11,0 mm og en bredde på cirka 6,0 mm, der er mærket ”D7SB” på den ene side og ”50” på den anden.

70 mg

Hvide til råhvide, bikonvekse, runde, filmovertrukne tabletter med en diameter på cirka 9,1 mm, der er mærket ”D7SB” på den ene side og ”70” på den anden.

80 mg

Hvide til råhvide, bikonvekse, trekantede, filmovertrukne tabletter med en længde på cirka 10,4 mm og en bredde på cirka 10,6 mm, der er mærket ”D7SB” på den ene side og ”80” på den anden.

100 mg

Hvide til råhvide, bikonvekse, ovale, filmovertrukne tabletter med en længde på cirka 15,1 mm og en bredde på cirka 7,1 mm, der er mærket ”D7SB” på den ene side og ”100” på den anden.

140 mg

Hvide til råhvide, bikonvekse, runde, filmovertrukne tabletter med en diameter på cirka 11,7 mm, der er mærket ”D7SB” på den ene side og ”140” på den anden.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Dasatinib "Krka" er indiceret til behandling af voksne patienter med:

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

Dasatinib "Krka" er indiceret til behandling af pædiatriske patienter med:

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

**4.2 Dosering og administration**

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

**Dosering**

Voksne patienter

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

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

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

Dosering til børn og unge er baseret på legemsvægt (se Tabel 1). Dasatinib administreres oralt en gang daglig i form af enten filmovertrukne tabletter eller pulver til oral suspension. Dosis bør genberegnes hver tredje måned baseret på ændringer i kropsvægten, eller oftere om nødvendigt. Tabletten anbefales ikke til patienter, der vejer mindre end 10 kg; pulveret til oral suspension bør bruges til disse patienter. Det anbefales at basere øgning eller reduktion af dosis på den enkelte patients respons og tolerance. Der er ingen erfaring med Dasatinib "Krka"-behandling til børn under 1 år.

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

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

**Tabel 1: Dosering af Dasatinib "Krka" tabletter til pædiatriske patienter med Ph+ CML-CP eller Ph+ ALL.**

|  |  |
| --- | --- |
| *Legemsvægt (kg)a* | *Daglig dosis (mg)* |
| 10 til mindre end 20 kg | 40 mg |
| 20 til mindre end 30 kg | 60 mg |
| 30 til mindre end 45 kg | 70 mg |
| mindst 45 kg | 100 mg |

a Tabletten anbefales ikke til patienter, der vejer mindre end 10 kg; pulveret til oral suspension bør bruges til disse patienter.

Behandlingsvarighed

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

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

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

Dosiseskalering

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

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

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

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Dosis (maksimum daglig dosis)** |
|  | **Startdosis** | **Eskalering** |
| **Tabletter** | 40 mg | 50 mg |
|  | 60 mg | 70 mg |
|  | 70 mg | 90 mg |
|  | 100 mg | 120 mg |

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

Dosisjustering ved bivirkninger

*Myelosuppression*

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

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Voksne med CML ikronisk fase (startdosis100 mg en gang dagligt) | ANC < 0,5 × 109/l og/eller trombocytter < 50 × 109/l | 1. Stop behandling indtil ANC ≥ 1,0 × 109/l og trombocytter ≥ 50 × 109/l.
2. Genoptag behandling med den oprindelige startdosis.
3. Ved trombocytter < 25 × 109/l og/eller recidiv af ANC < 0,5 × 109/l i > 7 dage, gentages trin 1 og behandlingen genoptages med reduceret dosis på 80 mg 1 gang dagligt ved anden episode. Ved tredje episode reduceres dosis til 50 mg en gang dagligt (hos nyligt diagnosticerede patienter) eller seponeres (hos patienter, der har været resistente eller intolerante over for tidligere behandling, inklusive

imatinib).  |
| Voksne med accelereretog blastfase CML og Ph+ ALL (startdosis 140 mg en gang daglig) | ANC < 0,5 x 109/log/ellertrombocytter < 10 x 109/l | 1. Undersøg, om cytopeni er relateret til leukæmi (marvaspirat eller biopsi).
2. Hvis cytopeni ikke er relateret til leukæmi, stoppes behandlingen, indtil ANC ≥ 1,0 x 109/l og trombocytter ≥ 20 x 109/l, og genoptages med den oprindelige startdosis.
3. Hvis cytopeni recidiverer, gentages trin 1, og behandlingen genoptages med reduceret dosis på 100 mg en gang daglig (anden episode) eller 80 mg en gang daglig (tredje episode).
4. Hvis cytopeni er relateret til leukæmi, skal dosisoptrapning til 180 mg en gang daglig overvejes.
 |

ANC: absolut neutrofiltal

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

|  |  |
| --- | --- |
| 1. Hvis cytopeni bliver ved i mere end 3 uger, check da om cytopeni er relateret til leukæmien (knoglemarvsaspirat eller - biopsi)
2. Hvis cytopeni ikke er relateret til leukæmi stoppes behandlingen indtil ANC ≥ 1,0 × 109/l og trombocytter ≥ 75 × 109/l og genoptages derefter med den oprindelige startdosis eller ved en nedsat dosis.
3. Hvis cytopeni kommer igen, gentag knoglemarvsaspirat/-biopsi og genoptag behandling ved en lavere dosis.
 | **Dosis (maksimal daglig dosis)** |
|  | **Oprindelig startdosis** | **Ettrins****dosisreduktion** | **Totrins dosisreduktion** |
| **Tabletter** | 40 mg | 20 mg | \* |
| 60 mg | 40 mg | 20 mg |
| 70 mg | 60 mg | 50 mg |
| 100 mg | 80 mg | 70 mg |

ANC: absolut neutrofiltal

\*lavere tabletdosis ikke tilgængelig

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

For pædiatriske patienter med Ph+ ALL frarådes dosisændringer i tilfælde af hæmatologiske toksiciteter af grad 1 til 4. Hvis neutropeni og/eller trombocytopeni medfører en udsættelse af den næste behandlingsserie på mere end 14 dage, skal behandlingen med Dasatinib "Krka" afbrydes og genoptages på samme dosisniveau, når næste behandlingsserie påbegyndes. Hvis neutropeni og/eller trombocytopeni fortsætter, og den næste behandlingsserie udsættes yderligere 7 dage, skal der udføres en knoglemarvsundersøgelse for at vurdere cellularitet og procentdel af blaster. Hvis marvcellulariteten er < 10 %, skal behandlingen med Dasatinib "Krka" afbrydes, indtil ANC > 500/μl (0,5 x 109/l), hvor behandlingen kan genoptages med fuld dosis. Hvis marvcellulariteten er > 10 %, kan en genoptagelse af behandlingen med Dasatinib "Krka" overvejes.

*Ikke-hæmatologiske bivirkninger*

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

*Pleuraeffusion*

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

*Dosisreduktion ved samtidig brug af potente CYP3A4-hæmmere*

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

* + 40 mg daglig for patienter, der tager Dasatinib "Krka" 140 mg daglig.
	+ 20 mg daglig for patienter, der tager Dasatinib "Krka" 100 mg daglig.
	+ 20 mg daglig for patienter, der tager Dasatinib "Krka" 70 mg daglig.

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

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

Særlige patientgrupper

*Ældre*

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

*Leverinsufficiens*

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

*Nyreinsufficiens*

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

**Administration**

Dasatinib "Krka" skal administreres oralt.

For at minimere risikoen for optagelse gennem huden og for at opretholde konsistens i doseringen må de filmovertrukne tabletter ikke knuses, deles eller tygges, men skal synkes hele. Filmovertrukne tabletter bør ikke opløses, da eksponeringen hos patienter, der får dispergible tabletter, er lavere end hos de patienter, der synker en hel tablet. Dasatinib er også tilgængeligt som pulver til oral suspension til pædiatriske patienter med Ph+ CML-CP og Ph+ ALL samt voksne patienter med CML-CP, der ikke kan synke tabletter.

Dasatinib "Krka" kan tages med eller uden mad og bør tages konsekvent enten om morgenen eller om aftenen (se pkt. 5.2). Dasatinib "Krka" bør ikke tages sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice (se pkt. 4.5).

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Klinisk relevante interaktioner

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

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

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

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

Samtidig brug af dasatinib og en histamin-2 (H2)-antagonist (f.eks. famotidin), protonpumpehæmmer (f.eks. omeprazol) eller aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxid kan reducere eksponeringen for dasatinib. H2-antagonister og protonpumpehæmmere frarådes derfor, og aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxid-produkter skal administreres op til 2 timer inden eller 2 timer efter administration af dasatinib (se pkt. 4.5).

Særlige patientgrupper

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

Vigtige bivirkninger

*Myelosuppression*

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

*Blødning*

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

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

*Væskeretention*

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

Patienter, som udvikler symptomer svarende til pleuraeffusion, f.eks. dyspnø eller tør hoste, skal evalueres ved thoraxrøntgen. Pleuraeffusion af grad 3 eller 4 kan kræve thorakocentese og iltbehandling. Væskeretentionsbivirkninger håndteredes sædvanligvis med understøttende tiltag, der omfatter diuretika og kortvarig behandling med steroider (se pkt. 4.2 og 4.8). Hos patienter over 65 år er der større sandsynlighed end hos yngre patienter for at opleve pleuraeffusion, dyspnø, hoste, perikardieeffusion og kongestivt hjertesvigt, og disse patienter bør derfor monitoreres omhyggeligt. Tilfælde af chylothorax er også blevet rapporteret hos patienter med pleuraeffusion (se pkt. 4.8).

*Pulmonal arteriel hypertension (PAH)*

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

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

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

*QT-forlængelse*

*In vitro*-data tyder på, at dasatinib har potentiale til at forlænge kardiel ventrikulær repolarisering (QT‑intervallet) (se pkt. 5.3).

Blandt 258 dasatinib behandlede patienter og 258 imatinib behandlede patienter med mindst 60 måneders opfølgning i fase III-studiet vedrørende nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase rapporteredes QTc-forlængelse som en bivirkning hos 1 patient (< 1%) i hver gruppe. Medianændringerne i QTcF fra baseline var 3,0 msek. hos patienter, der blev behandlet med dasatinib, sammenlignet med 8,2 msek. hos patienter, der blev behandlet med imatinib. En patient (< 1%) i hver gruppe havde QTcF > 500 msek.

Blandt 865 patienter med leukæmi, der i kliniske fase II-studier blev behandlet med dasatinib, var de gennemsnitlige ændringer fra *baseline* i QTc-intervallet ved Fridericias metode (QTcF) 4-6 msek.; de øvre 95 % konfidensintervaller for alle gennemsnitlige ændringer fra *baseline* var < 7 msek. (se pkt. 4.8).

Blandt de 2.182 patienter med resistens eller intolerans over for tidligere behandling med imatinib, som fik dasatinib i kliniske studier, blev QTc-forlængelse indberettet som bivirkning hos 15 (1 %) patienter. 21 af disse patienter (1 %) havde QTcF > 500 msek.

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

*Hjertebivirkninger*

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

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

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

*Trombotisk mikroangiopati (TMA)*

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

*Reaktivering af hepatitis B*

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

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

*Effekter på vækst og udvikling hos pædiatriske patienter*

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

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

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

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

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

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

Aktive stoffer, der kan øge plasmakoncentrationen af dasatinib

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

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

Aktive stoffer, der kan reducere plasmakoncentrationen af dasatinib

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

*Histamin-2-antagonister og protonpumpehæmmere*

Langvarig suppression af mavesyresekretionen med H2-antagonister eller protonpumpehæmmere (f.eks. famotidin og omeprazol) vil sandsynligvis reducere eksponeringen for dasatinib. I et enkeltdosisstudie med raske frivillige reduceredes eksponeringen for dasatinib med 61 % efter administration af famotidin 10 timer inden indtagelse af en enkeltdosis dasatinib. I en undersøgelse med 14 raske forsøgspersoner resulterede administration af en enkeltdosis på 100 mg dasatinib 22 timer efter en dosis på 40 mg omeprazol i 4 dage ved steady state i en reduktion af AUC for dasatinib på 43 % og af Cmax for dasatinib på 42 %. Det bør overvejes at bruge antacida i stedet for H2‑antagonister eller protonpumpehæmmere til patienter, der er i behandling med dasatinib (se pkt. 4.4).

*Antacida*

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

Aktive stoffer, hvis plasmakoncentration kan ændres af dasatinib

Samtidig brug af dasatinib og et CYP3A4-substrat kan øge eksponeringen for CYP3A4-substratet. I et studie med raske frivillige øgede en enkeltdosis på 100 mg dasatinib AUC og Cmax af simvastatin, der er et kendt CYP3A4-substrat, med henholdsvis 20 og 37 %. Det kan ikke udelukkes, at virkningen er større efter flere doser dasatinib. CYP3A4-substrater, der vides at have et snævert terapeutisk indeks (f.eks. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, quinidin, bepridil eller sekalealkaloider [ergotamin, dihydroergotamin]), skal derfor administreres med forsigtighed til patienter, der får dasatinib (se pkt. 4.4).

*In vitro-*data indikerer en mulig risiko for interaktioner med CYP2C8-substrater såsom glitazoner.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Både seksuelt aktive mænd og kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen.

Graviditet

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

Dasatinib "Krka" bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med dasatinib. Hvis Dasatinib "Krka" anvendes under graviditet, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fostret.

Amning

Data for udskillelse af dasatinib i human mælk og mælk hos dyr er utilstrækkelige/begrænset. Fysisk-kemiske og tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data vedrørende dasatinib peger mod, at stoffet udskilles i modermælk, og det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for det ammede barn.

Amning skal ophøre under behandling med Dasatinib "Krka".

Fertilitet

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

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

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

Hos 2.712 patienter med enten CML i kronisk fase, CML i fremskreden fase eller Ph+ ALL var medianbehandlingsvarigheden 19,2 måneder (interval 0 til 93,2 måneder).

I et randomiseret studie hos patienter med nydiagnosticeret CML i kronisk fase var medianbehandlingsvarigheden ca. 60 måneder. Medianbehandlingsvarigheden hos 1.618 voksne patienter med CML i kronisk fase var 29 måneder (interval 0 til 92,9 måneder). Medianbehandlingsvarigheden hos 1.094 voksne patienter med CML eller Ph+ ALL i fremskreden fase var 6,2 måneder (interval 0 til 93,2 måneder).

Blandt 188 patienter i pædiatriske studier var medianbehandlingsvarigheden 26,3 måneder (interval 0 til 99,6 måneder). I delmængden af 130 pædiatriske patienter med CML i kronisk fase behandlet med dasatinib var medianbehandlingsvarigheden 42,3 måneder (interval 0,1 til 99,6 måneder).

Størstedelen af de dasatinibbehandlede patienter oplevede på et tidspunkt bivirkninger. I den samlede population på 2.712 patienter, der blev behandlet med dasatinib, oplevede 520 (19 %) bivirkninger, der medførte seponering.

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

Tabel over bivirkninger

Følgende bivirkninger, eksklusive unormale laboratorieprøver, indberettedes hos patienter behandlet med dasatinib som enkeltstofbehandling i kliniske studier og efter markedsføringen (Tabel 5). Disse reaktioner er anført efter organklasse og hyppighed. Hyppigheden er defineret som: Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 5: Tabeloversigt over bivirkninger**

|  |
| --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| *Meget almindelig* | infektion (inklusive bakteriel, viral, mykotisk, ikke-specifik) |
| *Almindelig* | pneumoni (inklusive bakteriel, viral og mykotisk), øvre luftvejsinfektion/inflammation, herpesvirusinfektion (herunder cytomegalovirus (CMV)), enterocolitis, sepsis (inklusive ikke almindelige tilfælde med dødelig udgang). |
| *Ikke kendt* | reaktivering af hepatitis B |
| **Blod og lymfesystem** |
| *Meget almindelig* | myelosuppression (inklusive anæmi, neutropeni, trombocytopeni) |
| *Almindelig* | febril neutropeni |
| *Ikke almindelig* | lymfadenopati, lymfopeni |
| *Sjælden* | “pure red cell”-aplasi |
| **Immunsystemet** |
| *Ikke almindelig* | overfølsomhed (inklusive erythema nodosum) |
| *Sjælden* | anafylaktisk shock |
| **Det endokrine system** |
| *Ikke almindelig* | hypotyreoidisme |
| *Sjælden* | hypertyreoidisme, tyroiditis |
| **Metabolisme og ernæring** |
| *Almindelig* | appetitforstyrrelsera, hyperurikæmi |
| *Ikke almindelig* | tumorlysesyndrom, dehydrering, hypoalbuminæmi, hyperkolesterolæmi |
| *Sjælden* | diabetes mellitus |
| **Psykiske forstyrrelser** |
| *Almindelig* | depression, søvnløshed |
| *Ikke almindelig* | angst, konfusion, affektlabilitet, nedsat libido |
| **Nervesystemet** |
| *Meget almindelig* | hovedpine |
| *Almindelig* | neuropati (inklusive perifer neuropati), svimmelhed, dysgeusi, døsighed |
| *Ikke almindelig* | CNS-blødning\*b, synkope, tremor, amnesi, balanceforstyrrelser |
| *Sjælden* | cerebrovaskulært attak, transitorisk cerebral iskæmi, krampe, optikusneuritis, paralyse af 7. nerve, demens, ataksi |
| **Øjne** |
| *Almindelig* | synsforstyrrelser (inklusive synsforstyrrelser, sløret syn og nedsat syn), tørre øjne |
| *Ikke almindelig* | nedsat syn, konjunktivitis, fotofobi, tåreflåd |
| **Øre og labyrint** |
| *Almindelig* | tinnitus |
| *Ikke almindelig* | høretab, vertigo |
| **Hjerte** |
| *Almindelig* | kongestivt hjertesvigt/hjerteinsufficiens\*c, perikardieeffusion\*, arytmi(inklusive takykardi), palpitationer |
| *Ikke almindelig* | myokardieinfarkt (inklusive letal udgang)\*, forlænget QT på elektrokardiogram\*, perikarditis, ventrikulær arytmi (inklusive ventrikulær takykardi), angina pectoris, kardiomegali, abnorme T-takker på elektrokardiogram, forhøjet troponin |
| *Sjælden* | cor pulmonale, myokarditis, akut koronarsyndrom, hjertestop, PR-forlængelse på elektrokardiogram, koronararteriesygdom, pleuroperikarditis |
| *Ikke kendt* | atrieflimren/hjerteflimren |
| **Vaskulære sygdomme** |
| *Meget almindelig* | blødning\*d |
| *Almindelig* | hypertension, rødmen |
| *Ikke almindelig* | hypotension, tromboflebitis, trombose |
| *Sjælden* | dyb venetrombose, emboli, livedo reticularis |
| *Ikke kendt* | trombotisk mikroangiopati |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| *Meget almindelig* | pleuraeffusion\*, dyspnø |
| *Almindelig* | lungeødem\*, pulmonal hypertension\*, lungeinfiltration, pneumonitis, hoste |
| *Ikke almindelig* | pulmonal arteriel hypertension, bronkospasme, astma, chylothorax\* |
| *Sjælden* | lungeemboli, akut respiratorisk distress-syndrom |
| *Ikke kendt* | interstitiel lungesygdom |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| *Meget almindelig* | diarré, opkastning, kvalme, mavesmerter |
| *Almindelig* | gastrointestinal blødning\*, colitis (inklusive neutropenisk colitis), gastritis, inflammation i slimhinderne (inklusive mucositis/stomatitis), dyspepsi, abdominal distension, obstipation, forstyrrelser i bløddele i munden |
| *Ikke almindelig* | pankreatitis (inklusive akut pankreatitis), øvre gastrointestinalt ulcus, esophagitis, ascites\*, analfissur, dysfagi, gastroøsofageal reflukssygdom |
| *Sjælden* | gastroenteropati med proteintab, ileus, analfistler |
| *Ikke kendt* | letal gastrointestinal blødning\* |
| **Lever og galdeveje** |
| *Ikke almindelig* | hepatitis, cholecystitis, cholestasis |
| **Hud og subkutane væv** |
| *Meget almindelig* | hududslæte |
| *Almindelig* | alopeci, dermatitis (inklusive eksem), pruritus, akne, tør hud, urticaria, hyperhidrose |
| *Ikke almindelig* | neutrofil dermatosis, fotosensitivitet, pigmenteringsforstyrrelse, panniculitis, hudsår, bulløse tilstande, neglelidelser, palmoplantar erytrodysæstesi-syndrom, hårlidelser |
| *Sjælden* | leukocytoklastisk vaskulitis, hudfibrose |
| *Ikke kendt* | Stevens-Johnson's syndromf |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| *Meget almindelig* | smerter i bevægeapparatetg |
| *Almindelig* | artralgi, myalgi, muskelsvaghed, muskulosketal stivhed, muskelspasmer |
| *Ikke almindelig* | rabdomyolyse, osteonekrose, muskelinflammation, tendonitis, artritis |
| *Sjælden* | forsinket epifysefusionh, væksthæmningh |
| **Nyrer og urinveje** |
| *Ikke almindelig* | nyreinsufficiens (inklusive nyresvigt), hyppig vandladning, proteinuri |
| *Ikke kendt* | nefrotisk syndrom |
| **Graviditet, puerperium og den perinatale periode** |
| *Sjælden* | spontan abort |
| **Det reproduktive system og mammae** |
| *Ikke almindelig* | gynækomasti, menstruationsforstyrrelser |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| *Meget almindelig* | perifert ødemii, udmattelse, pyreksi, ansigtsødemj |
| *Almindelig* | asteni, smerter, smerter i brystet, generaliseret ødem\*k, kulderystelser |
| *Ikke almindelig* | utilpashed, andet superficielt ødeml |
| *Sjælden* | gangforstyrrelser |
| **Undersøgelser** |
| *Almindelig* | vægttab, vægtøgning |
| *Ikke almindelig* | forhøjet blod-kreatinfosfokinase, forhøjet gamma-glutamyltransferase |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** |
| *Almindelig* | kontusion |

a Inkluderer nedsat appetit, tidlig mæthedsfornemmelse, øget appetit.

b Inkluderer blødning i centralnervesystemet, cerebralt hæmatom, cerebral blødning, ekstraduralt hæmatom, intrakraniel blødning, hæmoragisk apopleksi, subaraknoidal blødning, subduralt hæmatom og subdural blødning.

c Inkluderer forhøjet natriuretisk peptid i hjernen, ventrikeldysfunktion, venstre ventrikeldysfunktion, højre ventrikeldysfunktion, hjertesvigt, akut hjertesvigt, kronisk hjertesvigt, kongestivt hjertesvigt, kardiomyopati, kongestiv kardiomyopati, diastolisk dysfunktion, nedsat uddrivningsfraktion og ventrikelsvigt, venstre ventrikelsvigt, højre ventrikelsvigt og ventrikulær hypokinesi.

d Eksklusive gastrointestinal blødning og CNS-blødning; disse bivirkninger er indberettet under henholdsvis mave-tarm-kanalen og nervesystemet.

e Inkluderer lægemiddeludslæt, erytem, erythema multiforme, erythrosis, eksfoliativt udslæt, generaliseret erytem, genitalt udslæt, varmeudslæt, milia, miliaria, pustuløs psoriasis, udslæt, erytematøst udslæt, follikulært udslæt, generaliseret udslæt, makulært udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, kløende udslæt, pustuløst udslæt, vesikulært udslæt, hudeksfoliation, hudirritation, toksisk huderuption, urticaria vesiculosa og vaskulitisk udslæt.

f Efter markedsføringen er der rapporteret om enkelte tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom. Det var ikke muligt at afgøre, hvorvidt disse mucokutane bivirkninger var direkte relateret til dasatinib eller til samtidig behandling med andre lægemidler.

g Smerter i bevægeapparatet rapporteret under eller efter ophør af behandling.

h Frekvensen er rapporteret som almindelig i pædiatriske studier.

i Deklivt ødem, lokaliseret ødem, perifert ødem.

j Konjunktivalt ødem, øjenødem, hævede øjne, øjenlågsødem, ansigtsødem, læbeødem, makulært ødem, mundødem, orbitalt ødem, periorbitalt ødem, hævet ansigt.

k Hypervolæmi, væskeretention, gastrointestinalt ødem, generaliseret ødem, perifer hævelse, ødem, ødem på grund af hjertesygdom, perirenal effusion, ødem efter indgreb, visceralt ødem.

l Genital hævelse, ødem ved incisionsstedet, genitalt ødem, penilt ødem, penil hævelse, skrotalt ødem, hævelser på huden, hævede testikler, vulvovaginal hævelse.

\* Se afsnittet ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger” for yderligere oplysninger.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Myelosuppression*

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

*Blødning*

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

*Væskeretention*

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

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

Mediantiden til første dasatinib-relaterede pleuraeffusion af grad 1 eller 2 var 114 uger (interval: 4 til 299 uger). Færre end 10 % af patienterne med pleuraeffusion havde svær (grad 3 eller 4) dasatinibrelateret pleuraeffusion. Mediantiden til første forekomst af dasatinibrelateret pleuraeffusion af grad ≥ 3 var 175 uger (interval: 114 til 274 uger). Medianvarigheden af dasatinibrelateret pleuraeffusion (alle grader) var 283 dage (~ 40 uger).

Pleuraeffusion var sædvanligvis reversibel og blev håndteret ved at seponere behandlingen med Dasatinib "Krka" og ved at anvende diuretika eller anden passende støttende behandling (se pkt. 4.2 og 4.4). Blandt de dasatinibbehandlede patienter, som fik lægemiddelrelateret pleuraeffusion (n = 73), fik 45 (62 %) afbrudt behandlingen, og 30 (41 %) fik dosis reduceret. Derudover fik 34 (47 %) behandling med diuretika, 23 (32 %) fik kortikosteroider, og 20 (27 %) fik både kortikosteroider og diuretika. 9 patienter (12 %) gennemgik terapeutisk thorakocentese.

Seks procent af de dasatinibbehandlede patienter fik seponeret behandlingen på grund af lægemiddelrelateret pleuraeffusion. Pleuraeffusion nedsatte ikke patienternes evne til at opnå respons. Blandt de dasatinibbehandlede patienter med pleuraeffusion opnåede 96 % et bekræftet komplet cytogenetisk respons (cCCyR), 82 % opnåede MMR, og 50 % opnåede MR4,5 på trods af afbrydelser i behandlingen eller dosisjusteringer.

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

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

*Pulmonal arteriel hypertension (PAH)*

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

*QT-forlængelse*

I fase III-studiet med patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase havde 1 patient (< 1%) af de patienter, der blev behandlet med dasatinib, QTcF > 500 msek. efter mindst 12 måneders 18 opfølgning (se pkt. 4.4). Efter mindst 60 måneders opfølgning blev der ikke rapporteret om yderligere patienter med QTcF > 500 msek.

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

*Hjertebivirkninger*

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

*Reaktivering af hepatitis B*

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

Forekomsten af pleuraeffusion og kongestivt hjertesvigt/hjerteinsufficiens var lavere blandt de patienter, der blev behandlet med dasatinib 100 mg en gang dagligt, end blandt de patienter, der blev behandlet med dasatinib 70 mg 2 gange dagligt i fase III-studiet vedrørende dosisoptimering hos patienter med CML i kronisk fase og med resistens eller intolerans over for tidligere behandling med imatinib (medianbehandlingsvarigheden var 30 måneder). Myelosuppression sås også mindre hyppigt i behandlingsgruppen med 100 mg en gang dagligt (se nedenstående: Afvigelser i laboratorieundersøgelser). Den mediane behandlingsvarighed i behandlingsgruppen med 100 mg en gang dagligt var 37 måneder (1-91 måneder). Den kumulative rate for udvalgte bivirkninger, som blev rapporteret ved den anbefalede startdosis på 100 mg 1 gang dagligt, er vist i Tabel 6a.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Mindst 2 års****opfølgning** | **Mindst 5 års****opfølgning** | **Mindst 7 års****opfølgning** |
|  | **Alle****grader** | **Grad****3/4** | **Alle****grader** | **Grad****3/4** | **Alle****grader** | **Grad****3/4** |
| **Foretrukken term** | Procentdel (%) af patienter |
| **Diarré** **Væskeretention**Superficielt ødemPleuraeffusionGeneraliseret ødemPerikardie-effusionPulmonalhypertension**Blødning**Gastrointestinal blødning | 27341818320112 | 240201011 | 28422124420112 | 260401011 | 28482228432122 | 270501111 |

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

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

**Tabel 6b: Udvalgte bivirkninger, der blev indberettet i et fase III-dosisoptimeringsstudie:**

 **CML i fremskreden fase og Ph+ ALLa**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **140 mg en gang daglig****n = 304** |
|  | **Alle grader** | **Grad 3/4** |
| **Foretrukken term** | **Procentdel (%) af patienter** |
| **Diarré****Væskeretention**Superficielt ødemPleuraeffusionGeneraliseret ødemKongestivt hjertesvigt /hjerteinsufficiensbPerikardieeffusionLungeødem**Blødning**Gastrointestinal blødning | 283315202121238 | 37< 16001186 |

a Resultater fra fase 3-dosisoptimeringsstudie i populationen med den anbefalede startdosis på 140 mg en gang daglig (n = 304) ved endelig studieopfølgning år 2.

b Inkluderer ventrikulær dysfunktion, hjerteinsufficiens, kongestiv hjerteinsufficiens, kardiomyopati, kongestiv kardiomyopati, diastolisk dysfunktion, nedsat uddrivningsfraktion og ventrikelsvigt.

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

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

**Tabel 7: Bivirkninger rapporteret hos ≥ 10 % af pædiatriske patienter med Ph+ ALL behandlet med dasatinib i et kontinuerligt dosisregime i kombination med kemoterapi** (N = 126)a

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

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

Afvigelser i laboratorieundersøgelser

*Hæmatologi*

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

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

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

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Kronisk fase****(n=165)b** | **Accelereret fase****(n=157)c** | **Myeloid blastfase (n=74)c** | **Lymfoid blastfase og Ph+ ALL (n=168)c** |
|  | **Procentdel af (%) patienter** |
| **Hæmatologisk parameter** |  |  |  |  |
|  Neutropeni | 36 | 58 | 77 | 76 |
|  Trombocytopeni | 23 | 63 | 78 | 74 |
|  Anæmi | 13 | 47 | 74 | 44 |

a Resultater fra fase 3-dosisoptimeringsstudie rapporteret ved studieopfølgning ved år 2.

b CA180-034 studieresultater ved anbefalet startdosis på 100 mg en gang dagligt.

c CA180-035 studieresultater ved anbefalet startdosis på 140 mg en gang dagligt.

CTC-grader: neutropeni (grad 3 ≥ 0,5–< 1,0 × 109/l, grad 4 < 0,5 × 109/l); trombocytopeni (grad 3 ≥ 25–< 50 × 109/l, grad 4 < 25 × 109/l); anæmi (hæmoglobin grad 3 ≥ 65–< 80 g/l, grad 4 < 65 g/l).

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

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

*Biokemi*

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

*2 års opfølgning*

Grad 3- eller 4-stigninger af aminotransferaser eller bilirubin blev indberettet hos 1 % af patienterne med CML i kronisk fase (resistens eller intolerans over for imatinib). Dog blev der rapporteret stigninger med en øget hyppighed på 1‑7 % hos patienter med CML i fremskreden fase eller Ph+ ALL. Dette blev sædvanligvis håndteret med dosisreduktion eller afbrydelse. I fase III-studiet vedrørende dosisoptimering ved CML i kronisk fase blev grad 3 og 4 forhøjelse i aminotransferaser eller bilirubin indberettet hos ≤ 1 % af patienterne med ensartet lav forekomst i de 4 behandlingsgrupper. I fase III-studier vedrørende dosisoptimering ved CML i fremskreden fase og Ph+ ALL, blev forhøjelse af aminotransferaser eller bilirubin af grad 3 og 4 indberettet hos 1 % til 5 % af patienterne.

Cirka 5 % af de dasatinibbehandlede patienter, som havde normale *baseline*-niveauer, oplevede forbigående hypokalcæmi af grad 3 eller 4 på et tidspunkt under studieforløbet. Generelt var fald i calcium ikke forbundet med kliniske symptomer. Patienter, der udviklede hypokalcæmi af grad 3 eller 4, kom sig ofte med oralt calciumtilskud.

Der blev indberettet hypokalcæmi, hypokaliæmi og hypofosfatæmi af grad 3 eller 4 hos patienter i alle CML-faser, men med øget hyppighed hos patienter med CML i myeloid eller lymfoid blastfase og Ph+ ALL. Forhøjet kreatininniveau grad 3 eller 4 blev rapporteret hos < 1 % af patienterne med CML i kronisk fase og blev rapporteret med en øget hyppighed på 1– 4 % hos patienterne med CML i fremskreden fase.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen for dasatinib administreret som enkeltstofbehandling hos pædiatriske patienter med Ph+ CML-CP var sammenlignelig med sikkerhedsprofilen hos voksne.

Sikkerhedsprofilen for dasatinib administreret i kombination med kemoterapi hos pædiatriske patienter med Ph+ ALL var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for dasatinib hos voksne og de forventede bivirkninger af kemoterapi, med undtagelse af en lavere frekvens af pleuraeffusion hos pædiatriske patienter sammenlignet med voksne.

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

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

Særlige patientgrupper

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

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

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere. ATC-kode: L 01 EA 02.

Farmakodynamik

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

Virkningsmekanisme

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

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

Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

Effekten af dasatinib er baseret på hæmatologiske og cytogenetiske responsrater.

Varigheden af respons og de estimerede overlevelsesrater har givet yderligere evidens for dasatinibs kliniske effekt.

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

*CML i kronisk fase - nyligt diagnosticeret*

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

519 patienter blev randomiseret til en behandlingsgruppe: 259 til dasatinib og 260 til imatinib. *Baseline*-karakteristika var ligeligt fordelt mellem de to behandlingsgrupper med hensyn til alder (gennemsnitslader var 46 år for dasatinib gruppen og 49 år for imatinib gruppen med henholdsvis 10 % og 11 % af patienterne på 65 år eller derover), køn (henholdsvis 44% og 37% kvinder) og race (kaukasisk 51 % og 55 %, asiatisk 42 % og 37 %). Ved *baseline* var fordelingen af Hasford-scores den samme for dasatinib og imatinib behandlingsgrupperne (lavrisiko: 33% og 34%; middelrisiko 48% og 47%; højrisiko: 19% og 19%).

Efter mindst 12 måneders opfølgning fik 85% af de patienter, der var randomiseret til dasatinib gruppen, og 81 % af de patienter, der var randomiseret til imatinib gruppen, stadig førstelinjebehandling. Seponering inden for 12 måneder på grund af sygdomsprogression forekom hos 3 % af de patienter, der blev behandlet med dasatinib, og hos 5% af de patienter, der blev behandlet med imatinib. Efter mindst 60 måneders opfølgning fik 60 % af de patienter, der var randomiseret til dasatinib gruppen, og 63 % af de patienter, der var randomiseret til imatinib gruppen, stadig førstelinjebehandling. Seponering inden for 60 måneder på grund af sygdomsprogression forekom hos 11 % af de patienter, der blev behandlet med dasatinib, og hos 14 % af de patienter, der blev behandlet med imatinib.

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Dasatinib****n = 259** | **Imatinib****n = 260** | **p-værdi** |
|  | **Responsrate (95% CI)** |  |
| **Cytogenetisk respons** **inden for 12 måneder** |  |  |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| cCCyRaCCyRb**inden for 24 måneder**cCCyRaCCyRb**inden for 36 måneder**cCCyRaCCyRb**inden for 48 måneder**cCCyRaCCyRb**inden for 60 måneder**cCCyRaCCyRb | 76,8 % (71,2–81,8)85,3 % (80,4-89,4) | 66,2 % (60,1–71,9)73,5 % (67,7-78,7) | p< 0,007\*⎯ |
| 80,3 % | 74,2 % | ⎯ |
| 87,3 % | 82,3 % | ⎯ |
| 82,6 % | 77,3 % | ⎯ |
| 88,0 % | 83,5 % | ⎯ |
| 82,6 % | 78,5 % | ⎯ |
| 87,6 % | 83,8 % | ⎯ |
| 83,0 % | 78,5 % | ⎯ |
| 88,0 % | 83,8 % | ⎯ |
| **Major molekulært respons**c |  |  |  |
| **12 måneder** | 52,1 % (45,9–58,3) | 33,8 % (28,1–39,9) | p< 0,00003\* |
| **24 måneder** | 64,5 % (58,3-70,3) | 50 % (43,8-56,2) | ⎯ |
| **36 måneder** | 69,1 % (63,1-74,7) | 56,2 % (49,9-62,3) | ⎯ |
| **48 måneder** | 75,7 % (70,0-80,8) | 62,7 % (56,5-68,6) | ⎯ |
| **60 måneder** | 76,4 % (70,8-81,5) | 64,2 % (58,1-70,1) | p=0,0021 |
|  | ***Hazard ratio* (HR)** |  |
|  | **inden for 12 måneder (99,99 % CI)** |  |
| Tid-til cCCyR | 1,55 (1,0-2,3) | p< 0,0001\* |
| Tid-til MMR | 2,01 (1,2-3,4) | p< 0,0001\* |
| Varighed af cCCyR | 0,7 (0,4-1,4) | p< 0,035 |
|  | **inden for 24 måneder (95 % CI)** |  |
| Tid-til cCCyR | 1,49 (1,22-1,82) | ⎯ |
| Tid-til MMR | 1,69 (1,34-2,12) | ⎯ |
| Varighed af cCCyR | 0,77 (0,55-1,10)**inden for 36 måneder (95 % CI)** | ⎯ |
| Tid-til cCCyR | 1,48 (1,22-1,80) | ⎯ |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  Tid-til MMRVarighed af cCCyR Tid-til c CCyR Tid-til MMRVarighed af cCCyR Tid-til cCCyR Tid-til MMRVarighed af cCCyR | 1,59 (1,28-1,99)0,77 (0,53-1,11)**inden for 48 måneder (95 % CI)**1,45 (1,20-1,77)1,55 (1,26-1,91)0,81 (0,56-1,17)**inden for 60 måneder (95 % CI)**1,46 (1,20-1,77)1,54 (1,25-1,89)0,79 (0,55-1,13) | ⎯⎯⎯⎯⎯p=0,0001p<0,0001p=0,1983 |

a Bekræftet cCCyR (confirmed complete cytogenetic response) defineres som et respons noteret

ved to konsekutive lejligheder (med mindst 28 dages mellemrum).

b Komplet cytogenisk respons (CCyR) er baseret på en enkelt cytogenetisk

knoglemarvsundersøgelse.

c Major molekylært respons (til enhver tid) er defineret som BCR-ABL forhold ≤ 0,1 % ved RQ

PCR i perifere blodprøver, som er standardiseret efter den internationale skala. Disse er

kumulative rater, der repræsenterer den tidligste opfølgning i den nævnte periode. 25

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

signifikans. CI = konfidensinterval

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

Tid til MMR var konsekvent kortere hos dasatinib behandlede patienter sammenlignet med imatinib behandlede patienter.

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



**MÅNEDER**

\_\_\_ Dasatinib ------ Imatinib

 Censureret Censureret

GRUPPE # PATIENTER,DER RESPONDERER / # RANDOMISERET HAZARD RATIO (95% CI)

Dasatinib 198/259

Imatinib 167/260

Dasatinib over imatinib1.54 (1.25 - 1.89)

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

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

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

Ved år 4

73 %,

 p<,0021

Ved år 5

76 %,

 p<,0022

Ved år 2

64 %,

p<,0001

Ved år 3

67 %,

p<,0055

Ved år 1

46 %,

p<,0001

**% med MMR**

 **Måneder efter randomisering**

 N

\_\_\_\_\_\_ Dasatinib 100 mg 1 gang dagligt 259

--------- Imatinib 400 mg 1 gang dagligt 260

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

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

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



 **Måneder efter randomisering**

 N

\_\_\_\_\_\_ Dasatinib 100 mg 1 gang dagligt 259

--------- Imatinib 400 mg 1 gang dagligt 260

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

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

**Tabel 10: Dasatinib patienter BCR-ABL ≤ 10 % og > 10 % efter 3 måneder**

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

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

# Figure 4: Landmark plot for samlet overlevelse for dasatinib ved BCR-ABL-niveau (≤ 10 % eller > 10 % ved måned 3 i et fase 3-studie med patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase

****

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

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

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

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

*Studie 1*

Et åbent, randomiseret, non-komparativt multicenter-studie med patienter med behandlingssvigt ved initial behandling med 400 eller 600 mg imatinib. Patienterne randomiseredes (2:1) til enten dasatinib (70 mg 2 gange dagligt) eller imatinib (400 mg 2 gange dagligt). *Crossover* til alternativ behandling var tilladt, hvis patienten viste tegn på sygdomsprogression eller intolerans, som ikke kunne håndteres med dosismodifikation. Det primære endepunkt var MCyR ved 12 uger. Der foreligger resultater for 150 patienter: 101 var randomiseret til dasatinib og 49 til imatinib (alle imatinib resistente). Mediantid fra diagnose til randomisering var 64 måneder i dasatinib gruppen og 52 måneder i imatinib gruppen.

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

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

MCyR forekom hyppigere i dasatinib armen (36 %) end i imatinib armen (29 %) efter 3 måneder. Særligt bør det bemærkes, at 22 % af patienterne indberettede et fuldstændigt cytogent respons (CCyR) i dasatinib armen, mens kun 8 % opnåede CCyR i imatinib armen. Med længere behandling og opfølgning (middelværdi på 24 måneder) opnåedes MCyR hos 53 % af de dasatinib behandlede patienter (CCyR hos 44 %) og 33 % af de imatinib behandlede patienter (CCyR hos 18 %) inden *crossover*. Blandt patienter som fik imatinib 400 mg inden inklusion i studiet opnåedes MCyR hos 61 % af patienterne i dasatinib armen og 50 % i imatinib armen.

Baseret på Kaplan-Meier-estimater var andelen af patienter som opretholdt MCyR i et år 92 % (95 % CI: [85 %-100 %]) for dasatinib (CCyR 97 %, 95 % CI: [92 % - 100 %]) og 74 % (95 % CI: [49 % - 100 %]) for imatinib (CCyR 100 %). Andelen af patienter, som opretholdt MCyR i 18 måneder, var 90 % (95 % CI: [82 % - 98 %]) for dasatinib (CCyR 94%, 95% CI: [87 % - 100 %]) og 74 % (95 % CI: [49 % - 100 %]) for imatinib (CCyR 100 %).

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

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

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

*Studie 2*

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

Ialt 387 patienter fik dasatinib 70 mg 2 gange dagligt (288 resistente og 99 intolerante). Mediantiden fra diagnose til start af behandling var 61 måneder. Størstedelen af patienterne (53 %) var tidligere behandlet med imatinib igennem mere end 3 år. De fleste resistente patienter (72 %) havde fået > 600 mg imatinib. Ud over imatinib, havde 35 % af patienterne tidligere modtaget cytotoksisk kemoterapi, 65 % havde tidligere modtaget interferon, og 10% havde tidligere modtaget stamcelletransplantation. 38 % af patienterne havde *baseline*-mutationer, der vides at medføre imatinib resistens. Medianbehandlingsvarigheden med dasatinib var 24 måneder med 51 % af patienterne behandlet i > 24 måneder til dato. Effektresultaterne er angivet i Tabel 11. MCyR opnåedes hos 55 % af de imatinib resistente patienter og 82% af de imatinib intolerante patienter. Med en minimumsopfølgning på 24 måneder har kun 21 ud af de 240 patienter, som opnåede et MCyR, progredieret, og MCyRs medianvarighed er ikke bestemt.

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

Der sås 45 forskellige BCR-ABL-mutationer hos 38 % af patienterne inkluderet i studiet. Der opnåedes fuldstændigt hæmatologisk respons eller MCyR hos patienter med en række BCR-ABL-mutationer forbundet med imatinib resistens bortset fra T315I. Hyppigheden af MCyR efter to år var ens for patienter med BCR-ABL-mutation, P-loop-mutation eller ingen mutation ved *baseline* (henholdsvis 63 %, 61 % og 62 %).

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

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

*CML i accelereret fase*

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

*CML i myeloid blastfase*

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

*CML i lymfoid blastfase og Ph+ ALL*

Der er gennemført et åbent, enkeltarms-, multicenter-studie hos patienter med CML i lymfoid blastfase eller Ph+ ALL, som var resistente eller intolerante over for tidligere imatinib behandling. I alt 48 patienter med CML i lymfoid blastfase fik 70 mg dasatinib 2 gange dagligt (42 resistente og 6 intolerante over for imatinib). Mediantiden fra diagnose til start af behandling var 28 måneder. Medianbehandlingsvarighed med dasatinib var 3 måneder med 2 % behandlet i > 24 måneder til dato. Hyppigheden af major molekylært respons (alle 22 behandlede patienter med CCyR) ved 24 måneder var 50 %. Derudover fik 46 patienter med Ph+ ALL 70 mg dasatinib 2 gange dagligt (44 resistente og 2 intolerante over for imatinib). Mediantiden fra diagnose til start af behandling var 18 måneder. Medianbehandlingsvarighed med dasatinib var 3 måneder med 7 % af patienterne behandlet i > 24 måneder til dato. Hyppigheden af major molekylært respons (alle 25 behandlede patienter med CCyR) ved 24 måneder var 52 %. Yderligere effektresultater fremgår af Tabel 11. Det bør bemærkes, at der hurtigt blev opnået større hæmatologisk respons (MaHR) (de fleste inden for 35 dage efter første administration af dasatinib til patienter med CML i lymfoid blastfase, og inden for 55 dage for patienter med Ph+ ALL).

**Tabel 11: Effekt i fase 2 enkeltarms- kliniske studier med dasatiniba**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Kronisk****(n= 387)** | **Accelereret (n= 174)** | **Myeloid blast (n= 109)** | **Lymfoid blast**  **(n= 48)** | **Ph+ ALL** **(n= 46)** |
| **Hæmatologisk responsrate b (%)** |  |  |  |  |
| MaHR (95% CI) |  | n/a | **64% (57-72)** | **33% (24-43)** | **35% (22-51)** | **41% (27-57)** |
| CHR (95% CI) |  | **91% (88-94)** | 50% (42-58) | 26% (18-35) | 29% (17-44) | 35% (21-50) |
| NEL (95% CI) |  | n/a | 14% (10-21) | 7% (3-14) | 6% (1-17) | 7% (1-18) |
| Varighed af MaHR (%; Kaplan-Meier estimate) |
| 1 år |  | n/a | 79% (71-87) | 71% (55-87) | 29% (3-56) | 32% (8-56) |
| 2 år |  | n/a | 60% (50-70) | 41% (21-60) | 10% (0-28) | 24% (2-47) |
| **Cytogenetisk responsc (%)** |  |  |  |  |
| MCyR (95% CI) |  | **62% (57-67)** | 40% (33-48) | 34% (25-44) | 52% (37-67) | 57% (41-71) |
| CCyR (95% CI) |  | 54% (48-59) | 33% (26-41) | 27% (19-36) | 46% (31-61) | 54% (39-69) |
| **Overlevelse (%; Kaplan-Meier estimater)** |
| Progressionfri  1 år |  | 91% (88-94) | 64% (57-72) | 35% (25-45) | 14% (3-25) | 21% (9-34) |
| 2 år |  | 80% (75-84) | 46% (38-54) | 20% (11-29) | 5% (0-13) | 12% (2-23) |
| Samlet |  |  |  |  |  |  |
| 1 år |  | 97% (95-99) | 83% (77-89) | 48% (38-59) | 30% (14-47) | 35% (20-51) |
| 2 år |  | 94% (91-97) | 72% (64-79) | 38% (27-50) | 26% (10-42) | 31% (16-47) |

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

a Tal angivet i fed er resultater af de primære endepunkter.

b Hæmatologiske responskriterier (alle responser blev bekræftet efter 4 uger): Major hæmatologisk respons: (MaHR)

 = komplet hæmatologisk respons (CHR) + ingen tegn på leukæmi (NEL).

CHR (kronisk CML): WBC ≤ gældende ULN, trombocytter < 450.000/mm3, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, < 5 % myelocytter plus metamyelocytter i perifert blod, basofile i perifert blod < 20 % og ingen ekstramedullær involvering.

CHR (fremskreden CML/Ph+ ALL): WBC ≤ institutionel ULN, ANC ≥ 1.000/mm3, trombocytter ≥ 100.000/mm3, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, knoglemarvsblaster ≤ 5%, < 5% myelocytter plus metamyelocytter i perifert blod, basofilocytter i perifert blod < 20% og ingen ekstramedullær involvering.

NEL: samme kriterier som for CHR, men ANC ≥ 500/mm3 og < 1.000/mm3 eller trombocytter ≥ 20.000/mm3 og ≤ 100.000/mm3.

c Cytogenetiske responskriterier: komplet (0 % Ph+ metafaser) eller partielt (> 0 % ‑ 35 %). MCyR (0 % - 35 %)

 kombinerer både komplet og partielt respons.

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

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

*Kliniske fase III-studier hos patienter med CML i kronisk, accelereret eller myeloid blastfase og Ph+ ALL, som var resistente eller intolerante over for imatinib*

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

*Studie 1*

 I studiet med CML i kronisk fase, var det primære endepunkt MCyR hos imatinib resistente patienter. Det vigtigste sekundære endepunkt var MCyR i forhold til total daglig dosis hos imatinib resistente patienter. Andre sekundære endepunkter omfattede varighed af MCyR, PFS samt samlet overlevelse. I alt 670 patienter, af hvem 497 var imatinib resistente, blev randomiseret til dasatinib 100 mg en gang dagligt, 140 mg en gang dagligt, 50 mg 2 gange dagligt eller 70 mg 2 gange dagligt. Medianbehandlingsvarigheden for alle patienter i fortsat behandling med en opfølgningsperiode på mindst 5 år (n=205) var 59 måneder (28-66 måneder). Medianbehandlingsvarigheden for alle patienter ved en opfølgningsperiode på 7 år var ca. 29,8 måneder (1-92,9 måneder).

Der blev opnået effekt på tværs af alle dasatinib behandlingsgrupper med dosering en gang dagligt med sammenlignelig effekt (non-inferior) i forhold til dosering 2 gange dagligt for det primære effektendepunkt (forskel i MCyR 1,9 %; 95% konfidensinterval

[-6,8 % - 10,6%]); behandling med 100 mg 1 gang dagligt viste imidlertid forbedret sikkerhed og tolerabilitet. Effektresultaterne er vist i tabel 12 og 13.

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Alle patienter** | **n=167** |
| **Imatinib resistente patienter** | **n=124** |
| **Hæmatologisk responsrateb (%) (95% CI)** |  |
| CHR | **92% (86–95)** |
| **Cytogenetisk responsc (%) (95% CI)** |  |
| MCyRAlle patienterImatinib resistente patienterCCyRAlle patienter Imatinib resistente patienter |  **63% (56–71)** **59% (50–68)** **50% (42–58)** **44% (35–53)** |
| **Major molekulært respons hos patienter der opnår CCyRd (%) (95% CI)** |
| Alle patienter | **69% (58–79)** |
| Imatinib resistente patienter | **72% (58–83)** |

a Resultater rapporteret med anbefalet startdosis på 100 mg en gang dagligt.

b Hæmatologiske responskriterier (alle responser blev bekræftet efter 4 uger): Komplet hæmatologisk respons (CHR) (kronisk

CML): WBC ≤ gældende ULN, trombocytter <450.000/mm3, ingen blastceller eller promyelocytter i perifert blod, <5 % myelocytter plus metamyelocytter i perifert blod, basofile celler i perifert blod <20 % og ingen ekstramedullær involvering.

c Cytogenetiske responskriterier: komplet (0 % Ph+ metafaser) eller delvis (>0 % – 35 %). MCyR (0 % – 35 %) kombinerer både

 komplet og delvist respons.

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

**Tabel 13: Langvarig effekt af dasatinib i fase 3 dosisoptimeringsstudie: imatinib resistente eller intolerante patienter med CML i kronisk fasea**

**Mindste opfølgningsperiode**

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

a Resultater rapporteret med anbefalet startdosis på 100 mg en gang dagligt.

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

Baseret på Kaplan-Meier-estimater var antallet af patienter, som opretholdt MCyR i 18 måneder, 93 % (95 % CI: [88 % - 98 %]) for de patienter, der blev behandlet med dasatinib 100 mg en gang dagligt. Effekten blev også vurderet hos patienter, som var intolerante over for imatinib. Hos denne patientpopulation, som fik 100 mg en gang dagligt, blev MCyR opnået hos 77 % og CCyR hos 67 %.

*Studie 2*

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

Dosering en gang daglig viste sammenlignelig effekt (non-inferioritet) med dosering 2 gange daglig med hensyn til det primære effektendepunkt (forskel i MaHR 0,8 %; 95 % konfidensinterval [-7,1 % - 8,7 %]); behandling med 140 mg en gang daglig viste imidlertid forbedret sikkerhed og tolerabilitet. Responsrater er vist i tabel 14.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Accelereret** **(n= 158)** | **Myeloid blast** **(n= 75)** | **Lymfoid blast** **(n= 33)** | **Ph+ALL** **(n= 40)** |
| **MaHRb**(95% CI) | 66%(59-74) | 28%(18-40) | 42%(26-61) | 38%(23-54) |
| CHRb(95% CI) | 47%(40-56) | 17%(10-28) | 21%(9-39) | 33%(19-49) |
| NELb(95% CI) | 19%(13-26) | 11%(5-20) | 21%(9-39) | 5%(1-17) |
| **MCyRc**(95% CI) | 39%(31-47) | 28%18-40) | 52%(34-69) | 70%(54-83) |
| CCyR(95% CI) | 32%(25-40) | 17%(10-28) | 39%(23-58) | 50%(34-66) |

a Resultater rapporteret med anbefalet startdosis på 140 mg en gang daglig (se pkt. 4.2).

b Hæmatologiske responskriterier (alle responser blev bekræftet efter 4 uger): Major hæmatologisk respons: (MaHR) = komplet hæmatologisk respons (CHR) + ingen tegn på leukæmi (NEL).

CHR: WBC ≤ institutionel ULN, ANC ≥ 1.000/mm3, trombocytter ≥ 100.000/mm3, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, knoglemarvsblaster ≤ 5 %, < 5 % myelocytter plus metamyelocytter i perifert blod, basofilocytter i perifert blod < 20 % og ingen ekstramedullær involvering.

NEL: samme kriterier som for CHR, men ANC ≥ 500/mm3 og < 1.000/mm3 eller trombocytter ≥ 20.000/mm3 og ≤ 100.000/mm3.

c MCyR kombinerer både komplet (0% Ph+ metafaser) og partielt (> 0 %-35 %) respons.

CI = konfidensinterval: ULN = øvre normalgrænse.

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

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

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

Pædiatrisk population

*Pædiatriske patienter med CML*

Blandt 130 patienter med CML i kronisk fase (CML‑CP) behandlet i to pædiatriske studier, et fase-I, åbent, ikke-randomiseret dosisintervalforsøg og et fase-II, åbent, ikke-randomiseret forsøg, var 84 patienter (udelukkende fra fase-II-forsøget) nydiagnosticerede med CML‑CP og 46 patienter (17 fra fase-I-forsøget og 29 fra fase-II-forsøget) resistente eller intolerante over for tidligere behandling med imatinib. Syvoghalvfems af de 130 pædiatriske patienter med CML-CP blev behandlet med dasatinib tabletter 60 mg/m2 en gang dagligt (maximumdosis på 100 mg en gang dagligt for patienter med højt BSA). Patienter blev behandlet indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Primære effektendepunkter var komplet cytogenetisk respons (CCyR), betydeligt cytogenetisk respons (MCyR) og betydeligt molekylært respons (MMR). Resultaterne er angivet i Tabel 15.

**Tabel 15: Effekt af dasatinib hos pædiatriske patienter med CML-CP**

 **Kumulativ respons over tid efter mindste opfølgningsperiode**

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

a Patienter fra fase-II pædiatrisk studie i nydiagnosticeret CML-CP, som får oral tabletformulering

b Patienter fra fase-I og fase-II pædiatriske studier i imitanib resistent eller -intolerant CML-CP, som får oral

 tabletformulering

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

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

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

Der var 33 nydiagnosticerede patienter med CML-CP, der fik dasatanib pulver til oral suspension ved en dosis på 72 mg/m2 . Denne dosis repræsenterer 30 % lavere eksponering sammenlignet med den anbefalede dosis (se pkt. 5.2). Hos disse patienter var CCyR og MMR hhv. 87,9 % [95 % CI: (71,8- 96,6)] og 45,5 % [95 % CI: (28,1-63,6)] ved 12 måneder.

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

*Pædiatriske patienter med ALL*

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

I dette historisk kontrollerede fase II-multicenterstudie med dasatinib som supplement til standardkemoterapi fik 106 pædiatriske patienter med nydiagnosticeret Ph+ ALL, hvoraf 104 patienter havde bekræftet Ph+ ALL, dasatinib i en daglig dosis på 60 mg/m2 i et kontinuerligt dosisregime i op til 24 måneder i kombination med kemoterapi. 82 patienter fik udelukkende dasatinib-tabletter, og 24 patienter fik dasatinib-pulver til oral suspension mindst en gang, ud af dem fik 8 patienter udelukkende dasatinib-pulver til oral suspension. Standardkemoterapiregimet var det samme som det, der blev anvendt i AIEOP-BFM ALL 2000-studiet (kemoterapeutisk standardmultistofskemoterapiprotokol). Det primære effektendepunkt var hændelsesfri overlevelse (EFS) efter 3 år, som var 65,5 % (55,5; 73,7).

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

Absorption

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

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

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

Fordeling

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Udskillelse finder primært sted gennem fæces, mest i form af metabolitter. Efter en oral enkeltdosis af [14C]-mærket dasatinib var ca. 89 % af dosis udskilt inden for 10 dage, og henholdsvis 4 % og 85 % af radioaktiviteten kunne genfindes i urin og fæces. Uomdannet dasatinib stod for henholdsvis 0,1 % og 19 % af dosis i urin og fæces, mens resten af dosis var metabolitter.

Lever- og nyreinsufficiens

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

Dasatinib og dets metabolitter udskilles minimalt via nyrerne.

Pædiatrisk population

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

I et pædiatrisk farmakokinetisk studie er den dosisnormaliserede eksponering af dasatinib (Cavg, Cmin og Cmax) sammenlignelig mellem 21 patienter med CP-CML og 16 patienter med Ph+ ALL.

Farmakokinetikken for tabletformuleringen af dasatinib blev evalueret hos 72 pædiatriske patienter med recidiverende eller refraktær leukæmi eller solide tumorer ved orale doser, der strækker sig fra 60 til 120 mg/m2 en gang daglig og 50 til 110 mg/m2 to gange daglig. Data fra to studier blev poolet og viste, at dasatinib absorberes hurtigt. Gennemsnitlig Tmax blev observeret mellem 0,5 og 6 timer, og den gennemsnitlige halveringstid strakte sig fra 2 til 5 timer hen over alle dosisniveauer og aldersgrupper. PK for dasatinib viste dosisproportionalitet med en dosisrelateret stigning i eksponeringen hos pædiatriske patienter. Der var ingen signifikant forskel på dasatinibs PK mellem børn og unge. De geometriske middelværdier for dasatinibs dosisnormaliserede Cmax, AUC (0-T) og AUC (INF) så ud til at være sammenlignelige mellem børn og unge ved forskellige dosisniveauer. En PPK-modelbaseret simulation forudsagde, at den kropsvægtinddelte dosisanbefaling, der er beskrevet for tabletten i pkt. 4.2, forventes at give en lignende eksponering som en tabletdosis på 60 mg/m2. Disse data bør tages med i overvejelserne, hvis patienter skal skifte fra tabletter til pulver til oral suspension eller omvendt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

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

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

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

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

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

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

I et toårigt karcinogenicitetsstudie fik rotter orale dasatinibdoser på 0,3, 1 og 3 mg/kg/dag. Den højeste dosis medførte plasmaniveauer (AUC), der generelt svarede til niveauet hos mennesker ved den anbefalede startdosis på mellem 100 mg og 140 mg daglig. Der blev observeret en statistisk signifikant stigning i den samlede hyppighed af planocellulære karcinomer og papillomer i uterus og cervix hos højdosis-hunrotter og i prostataadenomer hos lavdosis-hanrotter. Hvorvidt fundene fra karcinogenicitetsstudiet med rotter har relevans for mennesker er ukendt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat (200)

Mikrokrystallinsk cellulose (101 og 102)

Croscarmellosenatrium

Hydroxypropylcellulose (MW 80.000)

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Lactosemonohydrat

Hypromellose (15 mPas)

Titandioxid (E171)

Triacetin

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterkort af oPA/Al/PVC/Al.

Pakningsstørrelser: 30 og 60 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

Krka Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

20 mg: 61814

50 mg: 61815

70 mg: 61816

80 mg: 61817

100 mg: 61818

140 mg: 61819

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. september 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

17. juni 2024