

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dasatinib Sandoz 20 mg tabletter, filmdrasjerte

Dasatinib Sandoz 50 mg tabletter, filmdrasjerte

Dasatinib Sandoz 70 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 20 mg dasatinib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjert tablett inneholder 26,2 mg laktose (som monohydrat).

Hver filmdrasjert tablett inneholder 50 mg dasatinib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjert tablett inneholder 65,6 mg laktose (som monohydrat).

Hver filmdrasjert tablett inneholder 70 mg dasatinib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjert tablett inneholder 91,8 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

20 mg tabletter, filmdrasjerte

Hvit til off-white, bikonveks, rund filmdrasjert tablett med “20” inngravert på den ene siden og er glatt på den andre siden. Tabletten har en diameter på 6,1 mm.

50 mg tabletter, filmdrasjerte

Hvit til off-white, bikonveks, oval filmdrasjert tablett med “50” inngravert på den ene siden og er glatt på den andre siden. Tabletten har målene 10,9 mm x 5,8 mm.

70 mg tabletter, filmdrasjerte

Hvit til off-white, bikonveks, rund filmdrasjert tablett med “70” inngravert på den ene siden og er glatt på den andre siden. Tabletten har en diameter på 8,9 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dasatinib Sandoz er indisert for behandling av voksne pasienter med:

- nylig diagnostisert Philadelphia-kromosompositiv (Ph+) kronisk myelogen leukemi (KML) i kronisk fase.

- KML i kronisk, akselerert eller blastfase med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandlinger, inkludert imatinib.
- Ph+ akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) og lymfoid blast KML med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandling.

Dasatinib Sandoz er indisert for behandling av pediatriske pasienter med:

- nylig diagnostisert Ph+ KML i kronisk fase (Ph+ KML-KF) eller Ph+ KML-KF med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandlinger, inkludert imatinib.
- nylig diagnostisert Ph+ ALL i kombinasjon med kjemoterapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør startes opp av lege med erfaring i diagnostisering og behandling av pasienter med leukemi.

Dosering

Voksne pasienter

Anbefalt startdose for kronisk fase KML er 100 mg dasatinib én gang daglig.

Anbefalt startdose for akselerert myeloid eller lymfoid blastfase (avansert fase) KML eller Ph+ ALL er 140 mg én gang daglig (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon (Ph+ KML-KF og Ph+ ALL)

Dosering til barn og ungdom baseres på kroppsvekt (se tabell 1). Dasatinib administreres peroralt én gang daglig. Dosen bør beregnes på nytt hver 3. måned ut fra endringer i kroppsvekt, eller oftere ved behov. Tabletten anbefales ikke til pasienter som veier mindre enn 10 kg. Doseøkning eller -reduksjon er anbefalt basert på pasientens individuelle respons og toleranse. Det er ingen erfaring med behandling med Dasatinib Sandoz hos barn under 1 år.

Dasatinib filmdrasjerte tabletter og dasatinib pulver til oral suspensjon er ikke bioekvivalent. Pasienter som er i stand til å svelge tabletter og som ønsker å bytte fra dasatinib pulver til oral suspensjon til dasatinib tabletter eller pasienter som ikke er i stand til å svelge tabletter og som ønsker å bytte fra tabletter til oral suspensjon, kan gjøre dette forutsatt at riktig doseanbefaling for legemiddelformen følges.

Anbefalt daglig startdose med Dasatinib Sandoz tabletter hos pediatriske pasienter er vist i **tabell 1**.

Tabell 1: Dosering av Dasatinib Sandoz-tabletter til pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF eller Ph+ ALL.

Kroppsvekt (kg) ^a	Daglig dose (mg)
10 til mindre enn 20 kg	40 mg
20 til mindre enn 30 kg	60 mg
30 til mindre enn 45 kg	70 mg
minst 45 kg	100 mg

^a Tabletten anbefales ikke til pasienter som veier mindre enn 10 kg. For disse pasientene bør pulver til mikstur, suspensjon brukes.

Behandlingsvarighet

I kliniske studier fortsatte behandlingen med dasatinib hos voksne med Ph+ KML-KF, akselerert,

myeloid eller lymfoid blastfase (avansert fase) KML eller Ph+ ALL og pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF inntil sykdomsprogresjon eller til pasienten ikke lenger tålte behandlingen. Effekten av å avslutte behandlingen på langtids sykdomsutfall etter oppnåelse av cytogenetisk eller molekylær respons [inkludert komplett cytogenetisk respons (CCyR), molekylær hovedrespons (MMR) og MR4,5] er ikke undersøkt.

I kliniske studier ble behandling med dasatinib hos pediatriske pasienter med Ph+ ALL administrert kontinuerlig og lagt til fortløpende blokker med bakgrunnskemoterapi, med en maksimal varighet på to år. Hos pasienter som får en påfølgende stamcelletransplantasjon, kan dasatinib administreres i ytterligere ett år etter transplantasjonen.

For å oppnå anbefalt dose er Dasatinib Sandoz tilgjengelig som 20 mg, 50 mg og 70 mg filmdrasjerte tabletter. Doseøkning eller -reduksjon er anbefalt basert på pasientens respons og toleranse.

Doseøkninger

I kliniske studier med voksne pasienter med KML og Ph+ ALL ble doseøkninger til 140 mg én gang daglig (kronisk fase KML) eller 180 mg én gang daglig (avansert fase KML eller Ph+ ALL) gitt til pasienter som ikke fikk hematologisk eller cytogenetisk respons ved den anbefalte startdosen.

Doseøkningene vist i **tabell 2** anbefales til pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF som ikke får hematologisk, cytogenetisk og molekylær respons ved anbefalte tidspunkt i henhold til gjeldende behandlingsretningslinjer, og som tolererer behandlingen.

Tabell 2: Doseøkning for pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF

	Dose (maksimal døgndose)	
	Startdose	Økning
Tabletter	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Doseøkning er ikke anbefalt for pediatriske pasienter med Ph+ ALL siden dasatinib administreres i kombinasjon med kjemoterapi hos disse pasientene.

Dosejustering ved bivirkninger

Myelosuppresjon

I kliniske studier ble myelosuppresjon håndtert ved å ta opphold i behandlingen, redusere dosen eller avbryte behandlingen. Transfusjon av blodplater og røde blodceller ble gitt ved behov. Hematopoietisk vekstfaktor har blitt benyttet til pasienter med resistent myelosuppresjon.

Retningslinjer for doseendringer hos voksne er oppsummert i **tabell 3** og hos pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF i **tabell 4**. Retningslinjer for pediatriske pasienter med Ph+ ALL behandlet i kombinasjon med kjemoterapi står i et eget avsnitt etter tabellene.

Tabell 3: Dosejusteringer ved nøytropeni og trombocytopeni hos voksne

Voksne med kronisk fase KML (startdose 100 mg én gang daglig)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l og/eller blodplater < 50 x 10 ⁹ /l	1. Stopp behandlingen inntil ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l og blodplater ≥ 50 x 10⁹/l. 2. Gjenoppta behandlingen med den opprinnelige startdosen.
---	--	--

		3. Hvis blodplatene $< 25 \times 10^9/l$ og/eller tilbakefall av ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ i > 7 dager, gjenta trinn 1 og gjenoppta behandlingen med en redusert dose på 80 mg én gang daglig ved andre omgang. Ved tredje omgang reduser dosen videre til 50 mg én gang daglig (hos nylig diagnostiserte pasienter) eller avslutt behandlingen (hos pasienter som er resistente eller intolerante overfor tidligere behandlinger, inkludert imatinib).
Voksne med akselerert og blastfase KML og Ph+ ALL (startdose 140 mg én gang daglig)	ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ og/eller blodplater $< 10 \times 10^9/l$	1. Undersøk om cytopeni er relatert til leukemi (utsug av beinmarg eller biopsi). 2. Hvis cytopeni ikke er relatert til leukemi, stopp behandlingen inntil ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ og blodplater $\geq 20 \times 10^9/l$, og gjenoppta behandlingen ved den opprinnelige startdosen. 3. Ved tilbakefall av cytopeni, gjenta trinn 1 og gjenoppta behandlingen med en redusert dose på 100 mg én gang daglig (andre omgang) eller 80 mg én gang daglig (tredje omgang). 4. Hvis cytopeni er relatert til leukemi, vurder doseøkning til 180 mg én gang daglig.

ANC = "absolute neutrophil count" (absolutt antall nøytrofile)

Tabell 4: Dosejusteringer ved nøytropeni og trombocytopeni hos pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF

	Dose (maksimal døgndose)		
	<i>Original startdose</i>	<i>Ett-trinns dosereduksjon</i>	<i>To-trinns dosereduksjon</i>
1. Dersom cytopeni vedvarer i mer enn 3 uker, undersøk om cytopeni er relatert til leukemi (beinmargaspirat eller -biopsi).	Tabletter	40 mg	*
		60 mg	20 mg
		70 mg	50 mg
		100 mg	70 mg
2. Hvis cytopeni ikke er relatert til leukemi, stopp behandlingen inntil ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ og blodplater $\geq 75 \times 10^9/l$ og gjenoppta behandling med den opprinnelige startdosen eller ved redusert dose.			
3. Dersom cytopeni kommer tilbake, gjenta beinmargaspirat/-biopsi og fortsett behandlingen ved redusert dose.			

ANC: "absolute neutrophil count" (absolutt antall nøytrofile)

*lavere tablett dose ikke tilgjengelig

Dersom grad ≥ 3 nøytroopeni eller trombocytopeni kommer tilbake hos pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF under komplett hematologisk respons (CHR), bør dasatinib avbrytes, og kan senere gjenopptas ved redusert dose. Midlertidige dosereduksjoner for intermediære grader av cytopeni og sykdomsrespons bør implementeres ved behov.

Ingen dosejusteringer anbefales hos pediatriske pasienter med Ph+ ALL ved hematologisk toksisitet av grad 1 til 4. Dersom nøytroopeni og/eller trombocytopeni fører til at neste behandlingsblokk forsinkes med mer enn 14 dager, bør dasatinib avbrytes og gjenopptas på samme dosenivå når neste behandlingsblokk startes. Dersom nøytroopeni og/eller trombocytopeni vedvarer og neste behandlingsblokk forsinkes ytterligere 7 dager, bør en beinmargsundersøkelse gjøres for å måle cellularitet og prosentandel av blaster. Dersom cellulariteten i beinmargen er $< 10\%$, bør behandling med dasatinib avbrytes inntil $ANC > 500/\text{mikrol}$ ($0,5 \times 10^9/l$). Behandlingen kan så fortsettes med full dose. Dersom cellulariteten i beinmargen er $> 10\%$, kan det vurderes å fortsette behandling med dasatinib.

Ikke-hematologiske bivirkninger

Hvis en moderat, grad 2, ikke-hematologisk bivirkning utvikles med dasatinib, bør behandlingen avbrytes inntil bivirkningen har gått over eller tilstanden har returnert til utgangspunktet. Samme dose bør fortsatt brukes dersom dette er første forekomst, og dosen bør reduseres dersom dette er en tilbakevendende bivirkning. Hvis en alvorlig grad 3 eller 4, ikke-hematologisk bivirkning utvikles med dasatinib, må behandlingen avbrytes inntil bivirkningen har gått over. Deretter kan behandlingen ved behov gjenopptas med redusert dose, avhengig av bivirkningens opprinnelige alvorlighetsgrad. Hos pasienter med kronisk fase KML som fikk 100 mg én gang daglig, er det anbefalt å redusere dosen til 80 mg én gang daglig med videre reduksjon fra 80 mg til 50 mg én gang daglig hvis det skulle være nødvendig. Hos pasienter med Ph+ ALL som får 140 mg én gang daglig, er det anbefalt å redusere dosen til 100 mg én gang daglig, med ytterligere reduksjon fra 100 mg én gang daglig til 50 mg én gang daglig hvis det skulle være nødvendig. Hos pediatriske pasienter med KML-KF med ikke-hematologiske bivirkninger, bør anbefalingene for dosereduksjon ved hematologiske bivirkninger som beskrevet ovenfor, følges. Hos pediatriske pasienter med Ph+ ALL med ikke-hematologiske bivirkninger, bør ett-trinns dosereduksjon følges hvis nødvendig, i henhold til anbefalingene for dosereduksjon ved hematologiske bivirkninger som beskrevet ovenfor.

Pleuraeffusjon

Hvis pleuraeffusjon diagnostiseres, bør behandlingen med dasatinib avbrytes inntil pasienten er undersøkt, asymptomatisk eller tilstanden har returnert til utgangspunktet. Dersom tilstanden ikke bedres innen ca. 1 uke, bør en kur med diuretika eller kortikosteroider eller begge deler samtidig vurderes (se pkt. 4.4 og 4.8). Etter bedring av første episode bør det vurderes å gjeninnføre dasatinib med samme dose. Etter bedring av en påfølgende episode, bør dasatinib med en reduksjon på ett dosenivå gjeninnføres. Etter bedring av en alvorlig (grad 3 eller 4) episode, kan hensiktsmessig behandling gjenopptas med redusert dose avhengig av bivirkningens alvorlighetsgrad.

Dosereduksjon ved samtidig bruk av kraftige CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av kraftige CYP3A4-hemmere og grapefruktjuice med Dasatinib Sandoz bør unngås (se pkt. 4.5). Et alternativt samtidig legemiddel uten eller med minimalt potensial for enzymhemming bør velges hvis mulig. Dersom Dasatinib Sandoz må administreres med en kraftig CYP3A4-hemmer, vurder å redusere dosen til:

- 40 mg daglig for pasienter som tar 140 mg daglig.
- 20 mg daglig for pasienter som tar 100 mg daglig.
- 20 mg daglig for pasienter som tar 70 mg daglig.

For pasienter som tar dasatinib 60 mg eller 40 mg daglig, vurder å avbryte dosen av Dasatinib Sandoz til CYP3A4-hemmeren er seponert eller å bytte til en lavere dose. La det gå en utvaskingsperiode på omtrent

1 uke etter at hemmeren er seponert før dasatinib startes på nytt.

Disse reduserte dosene med dasatinib er beregnet for å justere arealet under kurven (AUC) til området som ses uten CYP3A4-hemmere. Kliniske data med disse dosejusteringene er imidlertid ikke tilgjengelige hos pasienter som får kraftige CYP3A4-hemmere. Dersom dasatinib ikke tolereres etter dosereduksjon, skal enten den kraftige CYP3A4-hemmeren seponeres eller dasatinib avbrytes til hemmeren seponeres. La det gå en utvaskingsperiode på omtrent 1 uke etter at hemmeren er seponert før Dasatinib Sandoz-dosen økes.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Det er ikke sett klinisk relevante farmakokinetiske forskjeller relatert til alder hos disse pasientene. Det er ikke nødvendig med spesielle doseanbefalinger til eldre.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon kan få den anbefalte startdosen. Dasatinib må imidlertid brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført kliniske studier med dasatinib hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (studien av pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML, ekskluderte pasienter med serumkreatininkonsentrasjon > 3 ganger øvre normalgrense, og studier av pasienter med kronisk fase KML med resistens eller intoleranse overfor tidligere imatinib-behandling, ekskluderte pasienter med serumkreatininkonsentrasjon > 1,5 ganger øvre normalgrense). Siden clearance av dasatinib og metabolitter via nyrene er < 4 %, er det ikke forventet noen reduksjon i total clearance hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

Dasatinib Sandoz må administreres oralt.

De filmdrasjerte tablettene må ikke knuses, deles eller tygges for å opprettholde doseringskonsistensen og for å minimere risikoen for hudeksponering; De må svelges hele. Filmdrasjerte tabletter skal ikke dispergeres, ettersom eksponeringen hos pasienter som får dispergerte tabletter er lavere enn hos de som svelger hele tabletter. Et dasatinib-pulver for oral suspensjon kan være tilgjengelig for pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF og Ph+ ALL og voksne pasienter med KML-KF som ikke klarer å svelge tabletter. Dasatinib Sandoz kan tas til eller utenom måltid og bør tas konsekvent enten morgen eller kveld (se pkt. 5.2). Dasatinib Sandoz bør ikke tas sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Klinisk relevante interaksjoner

Dasatinib er substrat for og hemmer av cytokrom P450 (CYP) 3A4. Det er derfor et potensial for interaksjon med andre samtidig administrerte legemidler som hovedsakelig metaboliseres av eller modulerer aktiviteten til CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av dasatinib og legemidler eller substrater som er potente hemmere av CYP3A4 (f.eks. ketokonazol, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, ritonavir, telitromycin, grapefruktjuice) kan øke

eksponeringen for dasatinib. Til pasienter som får dasatinib anbefales det derfor ikke å samtidig bruke en potent hemmer av CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av dasatinib og legemidler som inducerer CYP3A4 (f.eks. deksametason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital eller urtepreparater som inneholder *Hypericum perforatum*, også kjent som johannesurt) kan redusere eksponeringen for dasatinib betydelig og potensielt øke risikoen for behandlingssvikt. Ved samtidig administrering av andre legemidler til pasienter som får dasatinib, bør det velges legemidler med mindre potensial for induksjon av CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av dasatinib og et CYP3A4-substrat kan øke eksponeringen for CYP3A4-substratet. Det må derfor utvises forsiktighet når dasatinib administreres samtidig med CYP3A4-substrater med smal terapeutisk indeks, slik som astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil eller ergotalkaloider (ergotamin, dihydroergotamin) (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av dasatinib og en histamin-2 (H2)-antagonist (f.eks. famotidin), protonpumpehemmer (f.eks. omeprazol) eller aluminiumhydroksid/magnesiumhydroksid kan redusere eksponeringen for dasatinib. H2-antagonister og protonpumpehemmere er derfor ikke anbefalt, og aluminiumhydroksid/magnesiumhydroksid-preparater bør administreres opptil 2 timer før eller 2 timer etter administrering av dasatinib (se pkt. 4.5).

Spesielle pasientgrupper

Basert på funn fra en farmakokinetisk enkeltdosestudie, kan pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon få den anbefalte startdosen (se pkt. 5.2). På grunn av begrensninger i denne kliniske studien anbefales det å utvise forsiktighet når dasatinib administreres til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Viktige bivirkninger

Myelosuppressjon

Behandling med dasatinib assosieres med anemi, nøytropeni og trombocytopeni. Disse bivirkningene er vanligere og opptrer tidligere hos pasienter med avansert fase KML eller Ph+ ALL enn hos de med kronisk fase KML. Hos voksne pasienter med avansert fase KML eller Ph+ ALL som behandles med dasatinib som monoterapi bør fullstendige blodtelling (CBC'er) utføres ukentlig de første to månedene, og deretter hver måned eller så ofte som klinisk nødvendig. Hos voksne og pediatriske pasienter med kronisk fase KML må fullstendige blodtelling utføres hver 2. uke i 12 uker, så deretter hver 3. måned eller som klinisk indisert. Hos pediatriske pasienter med Ph+ ALL som behandles med dasatinib i kombinasjon med kjemoterapi, må CBC utføres før starten av hver blokk med kjemoterapi og som klinisk indisert. Under konsolideringsblokkene med kjemoterapi må CBC utføres annenhver dag inntil bedring (se pkt. 4.2 og 4.8). Myelosuppresjon er normalt reversibel og blir vanligvis håndtert ved å seponere dasatinib midlertidig eller ved å redusere dosen.

Blødning

Hos pasienter med kronisk fase KML (n=548) oppstod det grad 3 eller 4 blødning hos 5 av pasientene (1 %) som fikk dasatinib. I kliniske studier med pasienter med avansert fase KML som fikk anbefalt dose av dasatinib (n=304), oppstod det alvorlig blødning i sentralnervesystemet (CNS) hos 1 % av pasientene. Ett tilfelle var fatalt og var assosiert med trombocytopeni av Common Toxicity Criteria (CTC) grad 4. Grad 3 eller 4 gastrointestinal blødning oppstod hos 6 % av pasientene med avansert fase KML, og krevde vanligvis behandlingsavbrudd og transfusjoner. Andre grad 3 eller 4 blødninger forekom hos 2 % av pasientene med avansert fase KLM. De fleste blødningsrelaterte bivirkningene hos disse pasientene var typisk relatert til grad 3 eller 4 trombocytopeni (se pkt. 4.8). I tillegg antyder blodplateanalyser *in vitro* og *in vivo* at behandling med dasatinib påvirker blodplateaktiveringen reversibelt.

Forsiktighet må utvises hvis pasienten bruker antikoagulasjonsmidler eller legemidler som hemmer blodplatefunksjon.

Væskeretensjon

Dasatinib er assosiert med væskeretensjon. I den kliniske fase III-studien med pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML, ble væskeretensjon grad 3 eller 4 rapportert hos 13 pasienter (5 %) i dasatinib-behandlingsgruppen og hos 2 pasienter (1 %) i imatinib-behandlingsgruppen etter minimum 60 måneders oppfølging (se pkt. 4.8). Blant alle pasienter med kronisk fase KML som ble behandlet med dasatinib, forekom det alvorlig væskeretensjon hos 32 pasienter (6 %) som fikk dasatinib i anbefalt dose (n=548). I kliniske studier med pasienter med avansert fase KML eller Ph+ ALL som fikk dasatinib i anbefalt dose (n=304), ble det rapportert væskeretensjon grad 3 eller 4 hos 8 % av pasientene, inkludert grad 3 eller 4 pleura- og perikardeffusjon rapportert hos henholdsvis 7 % og 1 % av pasientene. Hos disse pasientene ble grad 3 eller 4 lungeødem og pulmonal hypertensjon rapportert hos 1 % av pasientene.

Pasienter som utvikler symptomer som tyder på pleuraeffusjon, som dyspné eller tørrhoste, bør undersøkes med brystrøntgen. Ved pleuraeffusjon grad 3 eller 4 kan torakocentese og oksygenbehandling være nødvendig. Bivirkninger i form av væskeretensjon ble normalt håndtert med støttebehandling som inkluderte diuretika og korte kurer med steroider (se pkt. 4.2 og 4.8). Det er mer sannsynlig at pasienter fra og med 65 års alder enn yngre pasienter vil oppleve pleuraeffusjon, dyspné, hoste, perikardeffusjon og hjertesvikt, og bør derfor følges nøye. Tilfeller av kylotoraks har også blitt rapportert hos pasienter med pleuraeffusjon (se pkt. 4.8).

Pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)

PAH (prekapillær pulmonal arteriell hypertensjon fastsatt ved høyre hjertekateterisering) har blitt rapportert i forbindelse med dasatinib-behandling (se pkt. 4.8). I disse tilfellene ble PAH rapportert etter oppstart av behandling med dasatinib, og etter mer enn et års behandling.

Pasienter bør undersøkes for tegn og symptomer på underliggende kardiopulmonale sykdommer før oppstart av behandling med dasatinib. Ekkokardiografi bør utføres før behandlingsstart hos alle pasienter som har symptomer på hjertesykdom, og bør overveies hos pasienter med risikofaktorer for hjerte- eller lungesykdom. Pasienter som utvikler dyspné og utmattelse etter oppstart av behandling, bør utredes for felles etiologi, inkludert pleuraeffusjon, lungeødem, anemi eller lungeinfiltrasjon. I samsvar med anbefalinger for behandling av ikke-hematologiske bivirkninger (se pkt. 4.2), bør dosen av dasatinib reduseres eller behandling avbrytes under denne utredningen.

Diagnosen PAH bør vurderes dersom ingen forklaring blir funnet eller dersom ingen bedring oppnås ved dosereduksjon eller seponering. Den diagnostiske tilnærmingen bør følge retningslinjer for standard praksis. Dersom PAH bekreftes, skal dasatinib seponeres permanent. Oppfølgingen bør følge retningslinjer for standard praksis. Bedringer i hemodynamiske og kliniske parametre har blitt observert ved seponering av behandling med dasatinib hos pasienter med PAH.

QT-forlengelse

In vitro-data tyder på at dasatinib har potensial til å forlenge ventrikulær repolarisering (QT-intervall) i hjertet (se pkt. 5.3). I fase III-studien av pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML, fikk 258 pasienter behandling med dasatinib og 258 pasienter behandling med imatinib med minimum 60 måneders oppfølging. I hver gruppe ble QTc-forlengelse rapportert som en bivirkning hos 1 pasient (< 1 %). Median for endringer i QTcF fra baseline var 3,0 msek hos pasienter behandlet med dasatinib, sammenlignet med 8,2 msek hos pasienter behandlet med imatinib. Én pasient (< 1 %) i hver gruppe hadde QTcF > 500 msek. Hos 865 pasienter med leukemi som fikk dasatinib i kliniske fase II-studier, var gjennomsnittlig endring i QTc-intervall 4-6 msek fra baseline ved bruk av Fridericias metode (QTcF), og øvre 95 % konfidensintervall for alle gjennomsnittlige endringer fra baseline var < 7 msek (se pkt. 4.8).

Av de 2182 pasientene med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandling med imatinib, som fikk dasatinib i kliniske studier, ble QTc-forlengelse rapportert som bivirkning hos 15 pasienter (1 %). Tjueen av disse pasientene (1 %) hadde QTcF > 500 msek.

Dasatinib må administreres med forsiktighet til pasienter som har eller kan utvikle QTc-forlengelse. Dette inkluderer pasienter med hypokalemi eller hypomagnesemi, pasienter med medfødt forlenget QT-syndrom, pasienter som tar antiarytmika eller andre legemidler som fører til QT-forlengelse, og pasienter som behandles med kumulativt høye doser med antrasykliner. Hypokalemi eller hypomagnesemi må korrigeres før dasatinib administreres.

Hjertebivirkninger

Dasatinib ble undersøkt i en randomisert klinisk studie med 519 pasienter med nylig diagnostisert KML i kronisk fase, som inkluderte pasienter med tidligere hjertesykdom. Hjertebivirkninger som kongestiv hjertesvikt/hjertedysfunksjon, perikardeffusjon, arytmier, palpitasjoner, QT-forlengelse og hjerteinfarkt (inkludert fatale) ble rapportert hos pasientene som tok dasatinib. Hjertebivirkninger forekom hyppigere hos pasienter med risikofaktorer eller med hjertesykdom i sykehistorikken. Pasienter med risikofaktorer (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes) eller hjertesykdom i sykehistorikken (f.eks. tidligere perkutan koronar intervensjon, dokumentert koronararteriesykdom) bør følges nøye med tanke på kliniske tegn eller symptomer som er forenlig med hjertedysfunksjon, som brystmerter, kortpustethet eller diaforese.

Hvis disse kliniske tegnene eller symptomene utvikles, anbefales leger å avbryte administreringen av dasatinib og vurdere nødvendigheten av alternativ KML-spesifikk behandling. Etter bedring bør det foretas en funksjonsanalyse før behandling med dasatinib kan gjenopptas. Ved lette/moderate bivirkninger ($\leq$ grad 2) kan opprinnelig dosering med dasatinib gjenopptas. Ved alvorlige bivirkninger ($\geq$ grad 3) bør dosen reduseres med ett nivå (se pkt. 4.2). Pasienter som fortsetter behandlingen bør undersøkes regelmessig.

Pasienter med ukontrollert eller omfattende kardiovaskulær sykdom ble ikke inkludert i de kliniske studiene.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

BCR-ABL tyrosinkinasehemmere (TKIer) har blitt assosiert med trombotisk mikroangiopati (TMA), inkludert enkeltrapporter med dasatinib (se pkt. 4.8). Dersom det forekommer laboratoriefunn eller kliniske funn assosiert med TMA hos en pasient som får dasatinib, bør behandlingen seponeres og det bør gjøres en grundig utredning for TMA, inkludert bestemmelse av ADAMTS13-aktivitet og ADAMTS13-antistoffer. Ved forhøyet nivå av ADAMTS13-antistoffer sammen med lav ADAMTS13-aktivitet, bør behandling med dasatinib ikke startes igjen.

Reaktivering av hepatitt B

Reaktivering av hepatitt B hos pasienter som er kroniske bærere av viruset, har forekommet etter at disse pasientene har brukt BCR-ABL-tyrosinkinasehemmere. Noen tilfeller resulterte i akutt leversvikt eller fulminant hepatitt, som igjen førte til levertransplantasjon eller død.

Pasienten bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av behandling med dasatinib. Spesialist i leversykdommer og behandling av hepatitt B bør konsulteres før oppstart av behandling hos pasienter med positiv hepatitt B-serologi (inkludert de med aktiv sykdom), og hos pasienter som tester positivt på HBV-infeksjon i løpet av behandlingen. Bærere av HBV som trenger behandling med dasatinib, bør følges nøye med tanke på tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandling og i flere måneder etter avsluttet behandling (se pkt. 4.8).

Effekt på vekst og utvikling hos pediatriske pasienter

I pediatriske studier med dasatinib hos imatinib-resistente/-intolerante pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF og behandlingsnaive pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF etter minst 2 års behandling, ble behandlingsrelaterte bivirkninger forbundet med beinvekst og utvikling rapportert hos 6 (4,6 %) pasienter, hvorav én var kraftig i intensitet (veksthemming grad 3). Disse 6 tilfellene inkluderte tilfeller av forsinket epifysefusjon, osteopeni, veksthemming og gynekomasti (se pkt. 5.1). Disse resultatene er vanskelige å tolke i kontekst av kroniske sykdommer som KML, og krever langsiktig oppfølging.

I pediatriske studier med dasatinib i kombinasjon med kjemoterapi hos nylig diagnostiserte pediatriske pasienter med Ph+ ALL etter maksimalt 2 års behandling, ble behandlingsrelaterte bivirkninger forbundet med beinvekst og utvikling rapportert hos 1 (0,6 %) pasient. Dette tilfellet var osteopeni av grad 1.

Veksthemming har blitt sett i kliniske studier hos pediatriske pasienter behandlet med dasatinib (se pkt. 4.8). Etter maksimalt 2 års behandling er det sett en nedadgående trend i forventet høyde. Denne trenden er av samme grad som observert ved bruk av kjemoterapi alene, uten påvirkning av forventet vekt og kroppsmasseindeks og uten assosiasjon med hormonelle avvik eller andre laboratorieparametre. Overvåkning av beinvekst og utvikling hos pediatriske pasienter er anbefalt.

Dasatinib Sandoz inneholder laktose og natrium

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjert tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkestoffer som kan øke plasmakonsentrasjonen av dasatinib

In vitro-studier indikerer at dasatinib er et CYP3A4-substrat. Samtidig bruk av dasatinib og legemidler eller substrater som er potente hemmere av CYP3A4 (f.eks. ketokonazol, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, ritonavir, telitromycin, grapefruktjuice) kan øke eksponeringen for dasatinib. Systemisk administrasjon av en potent CYP3A4-hemmer er derfor ikke anbefalt til pasienter som får dasatinib (se pkt. 4.2).

Ved klinisk relevante konsentrasjoner er bindingen av dasatinib til plasmaproteiner ca. 96 %, basert på *in vitro*-forsøk. Det er ikke utført studier for å evaluere dasatinibs interaksjon med andre proteinbundne legemidler. Fortrengningspotensialet og klinisk relevans av dette er ikke kjent.

Virkestoffer som kan redusere plasmakonsentrasjonen av dasatinib

Dasatinib administrert etter 8 daglige kveldsadministreringer med 600 mg rifampicin, en potent induktor av CYP3A4, ga en reduksjon i AUC for dasatinib på 82 %. Andre legemidler som induserer CYP3A4-aktiviteten (f.eks. deksametason, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller urtepreparater som inneholder *Hypericum perforatum*, også kjent som johannesurt) kan også øke metabolismen og redusere plasmakonsentrasjonen av dasatinib. Derfor anbefales ikke samtidig bruk av potente CYP3A4-induktorer og dasatinib. Hos pasienter hvor rifampicin eller andre CYP3A4-induktorer er indisert, bør det brukes alternative legemidler med mindre potensial for enzyminduksjon. Samtidig bruk av deksametason, en svak CYP3A4-induktor og dasatinib er mulig. AUC for dasatinib anslås å reduseres med omtrent 25 % ved samtidig bruk av deksametason, noe som sannsynligvis ikke er klinisk relevant.

Histamin-2-reseptorantagonister og protonpumpehemmere

Det er sannsynlig at langtidssuppresjon av magesyreutskillelse med H2-reseptorantagonister eller protonpumpehemmere (for eksempel famotidin eller omeprazol) reduserer eksponeringen for dasatinib. I

en studie med enkeltdoser hos friske individer, ga administrasjon av famotidin 10 timer før en enkeltdose dasatinib en reduksjon i eksponering av dasatinib med 61 %. I en studie med 14 friske individer ble AUC for dasatinib redusert med 43 % og Cmax med 42 % etter administrering av en enkeltdose dasatinib på 100 mg 22 timer etter 4 dagers dosering med 40 mg omeprazol daglig ved steady state. Bruk av antacida bør vurderes fremfor H2-reseptorantagonister eller protonpumpehemmere til pasienter som behandles med dasatinib (se pkt. 4.4).

Antacida

Ikke-kliniske data viser at løseligheten til dasatinib er pH-avhengig. Ved samtidig bruk av antacida som inneholder aluminiumhydroksid/magnesiumhydroksid og dasatinib, ble AUC etter en enkeltdose dasatinib redusert med 55 % og Cmax med 58 % hos friske individer. Det ble imidlertid ikke observert relevante endringer i konsentrasjonen av eller eksponeringen for dasatinib når antacida ble administrert 2 timer før en enkeltdose dasatinib. Antacida kan derfor administreres opptil 2 timer før eller 2 timer etter dasatinib (se pkt. 4.4).

Virkestoffer som kan få plasmakonsentrasjonen endret av dasatinib

Samtidig bruk av dasatinib og et CYP3A4-substrat kan øke eksponeringen for CYP3A4-substratet. I en studie med friske personer førte en enkeltdose på 100 mg dasatinib til en økning av AUC og Cmax for simvastatin, et kjent CYP3A4-substrat, på henholdsvis 20 og 37 %. Det kan ikke utelukkes at effekten er større ved gjentatte doser dasatinib. CYP3A4-substrater som er kjent for å ha smal terapeutisk indeks (f.eks. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoizid, kinidin, bepridil eller ergotalkaloider [ergotamin, dihydroergotamin]) må derfor gis med forsiktighet til pasienter som får dasatinib (se pkt. 4.4). *In vitro*-data indikerer en potensiell risiko for interaksjon med CYP2C8-substrater, som f.eks. glitazoner.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide / Antikonseptiva hos kvinner og menn

Både seksuelt aktive menn og fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandlingen.

Graviditet

Erfaring fra mennesker tyder på at dasatinib kan forårsake medfødte misdannelser, inkludert nevrallrørsdefekter, og skadelige farmakologiske effekter på fosteret når det blir gitt under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Dasatinib Sandoz skal ikke brukes under graviditet, med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med dasatinib nødvendig. Hvis Dasatinib Sandoz brukes under graviditet, må pasienten informeres om den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er utilstrekkelige/begrensede data vedrørende utskillelse av dasatinib i morsmelk hos mennesker eller dyr. Fysikalsk-kjemiske og tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data for dasatinib tyder på at det utskilles i morsmelk, og en risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes.

Amming bør derfor opphøre under behandling med Dasatinib Sandoz.

Fertilitet

I dyrestudier ble fertiliteten til hann- og hunnrotter ikke påvirket av behandling med dasatinib (se pkt. 5.3). Leger og annet helsepersonell bør informere mannlige pasienter i relevant alder om mulige effekter av dasatinib på fertilitet. Denne informasjonen kan inkludere muligheten for lagring av sæd.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Dasatinib har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientene må informeres om at de kan oppleve bivirkninger som svimmelhet eller tåkesyn under behandling med dasatinib. Det anbefales derfor å utvise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Dataene som er beskrevet nedenfor gjenspeiler eksponering for dasatinib som monoterapi ved alle doser som er testet i kliniske studier (N = 2900), inkludert 324 voksne pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML, 2388 voksne pasienter med imatinib-resistent eller -intolerant kronisk eller avansert fase KML eller Ph+ ALL, og 188 pediatriske pasienter.

Hos de 2712 voksne pasientene med enten kronisk fase KML, avansert fase KML eller Ph+ ALL, var median behandlingsvarighet 19,2 måneder (variasjon 0-93,2 måneder). I en randomisert studie hos pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML, var median behandlingsvarighet omtrent 60 måneder. Median behandlingsvarighet hos 1618 voksne pasienter med kronisk fase KML var 29 måneder (variasjon 0-92,9 måneder). Median behandlingsvarighet hos 1094 voksne pasienter med avansert fase KML eller Ph+ ALL var 6,2 måneder (variasjon 0-93,2 måneder).

Blant 188 pasienter i pediatriske studier var median behandlingsvarighet 26,3 måneder (variasjon 0-99,6 måneder). I undergruppen med 130 pediatriske pasienter med kronisk fase KML behandlet med Dasatinib Sandoz, var median behandlingsvarighet 42,3 måneder (variasjon 0,1-99,6 måneder).

De fleste dasatinib-behandlede pasientene opplevde bivirkninger på et eller annet tidspunkt. Hos hele populasjonen på 2712 voksne pasienter som ble behandlet med dasatinib, opplevde 520 (19 %) bivirkninger som førte til seponering av behandling.

Den samlede sikkerhetsprofilen til dasatinib i den pediatriske populasjonen med Ph+ KML-KF var tilsvarende som i den voksne populasjonen, uavhengig av formulering, med unntak av ingen rapporteringer om perikardeffusjon, pleuraeffusjon, lungeødem eller pulmonal hypertensjon i den pediatriske populasjonen. Av de 130 pediatriske pasientene med KML-KF behandlet med Dasatinib Sandoz, opplevde 2 (1,5 %) bivirkninger som førte til seponering av behandling.

Liste over bivirkninger i tabellform

Følgende bivirkninger, ekskludert unormale laboratorieprøver, ble rapportert hos pasienter behandlet med dasatinib som monoterapi i kliniske studier og etter markedsføring (**tabell 5**). Disse bivirkningene er presentert etter organklasser og frekvens. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelig data).

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 5: Oppsummering av bivirkninger i tabellform

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
<i>Svært vanlige</i>	infeksjon (inkludert bakteriell, viral, sopp og uspesifiserte) uspesifisert infeksjon)
<i>Vanlige</i>	pneumoni (inkludert bakteriell, viral og sopp), infeksjon/inflammasjon i øvre luftveier, herpesvirusinfeksjon (inkludert cytomegalovirus (CMV)), enterokolittinfeksjon, sepsis (inkludert mindre vanlige tilfeller med fatalt utfall)
<i>Ikke kjent</i>	hepatitt B-reakivering
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
<i>Svært vanlige</i>	myelosuppresjon (inkludert anemi, nøytropeni, trombocytopeni)

Vanlige	febril nøytropeni
Mindre vanlige	lymfadenopati, lymfopeni
Sjeldne	aplasi av røde blodceller
Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige	overfølsomhet (inkludert erythema nodosum)
Sjeldne	anafylaktisk sjokk
Endokrine sykdommer	
Mindre vanlige	hypotyreoidisme
Sjeldne	hypertyreoidisme, tyreoiditt
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	appetittforstyrrelser ^a , hyperurikemi
Mindre vanlige	tumorlysesyndrom, dehydrering, hypoalbuminemi, hyperkolesterolemi
Sjeldne	diabetes mellitus
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	depresjon, søvnløshet
Mindre vanlige	angst, forvirringstilstand, affektlabilitet, redusert libido
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	hodepine
Vanlige	nevropati (inkludert perifer nevropati), svimmelhet, dysgeusi, somnolens
Mindre vanlige	CNS-blødning ^b , synkope, tremor, amnesi, balanseforstyrrelser
Sjeldne	cerebrovaskulær hendelse, transient iskemisk anfall, kramper, optikusnevritt, paralyse av hjernenerve VII, demens, ataksi
Øyesykdommer	
Vanlige	syndringer (inkludert synsforstyrrelser, tåkesyn og nedsatt skarpsyn), tørre øyne
Mindre vanlige	synshemming, konjunktivitt, fotofobi, økt tåreproduksjon
Sykdommer i øre og labyrint	
Vanlige	tinnitus
Mindre vanlige	hørselstap, vertigo
Hjertesykdommer	
Vanlige	kongestiv hjertesvikt /hjertedysfunksjon ^c , perikardeffusjon*, arytmie (inkludert takykardi), palpitasjoner.
Mindre vanlige	myokardinfarkt (inkludert fatalt utfall)*, forlenget QT på elektrokardiogram*, perikarditt, ventrikkelarytmie (inkludert ventrikkeltakykardi), angina pectoris, kardiomegali, unormal T-bølge på elektrokardiogram, forhøyet troponin
Sjeldne	cor pulmonale, myokarditt, akutt koronarsyndrom, hjertestans, forlenget PR på elektrokardiogram, kransarteriesykdom, pleuroperikarditt
Ikke kjent	atrieflimmer/atrieflutter
Karsykdommer	
Svært vanlige	blødning ^d
Vanlige	hypertensjon, flushing
Mindre vanlige	hypotensjon, tromboflebitt, trombose
Sjeldne	dyp venetrombose, embolisme, livedo reticularis
Ikke kjent	trombotisk mikroangiopati
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	pleuraeffusjon*, dyspné
Vanlige	lungeødem*, pulmonal hypertensjon*, lungeinfiltrasjon, pneumonitt, hoste
Mindre vanlige	pulmonal arteriell hypertensjon, bronkospasme, astma, kylotoraks*
Sjeldne	lungeembolisme, akutt lungesviktsyndrom (ARDS)
Ikke kjent	interstitiell lungesykdom

Gastrointestinale sykdommer	
<i>Svært vanlige</i>	diaré, oppkast, kvalme, abdominale smerter
<i>Vanlige</i>	gastrointestinal blødning*, kolitt (inkludert nøytrophen kolitt), gastritt, slimhinnebetennelse (inkludert mukositt/stomatitt), dyspepsi, abdominal distensjon, konstipasjon, sykdom i bløtvev i munnen
<i>Mindre vanlige</i>	pankreatitt (inkludert akutt pankreatitt), sår i øvre del av mage-tarm-kanalen, øsofagitt, ascites*, analfissur, dysfagi, gastroøsofageal refluks sykdom
<i>Sjeldne</i>	proteintapende gastroenteropati, ileus, analfistel
<i>Ikke kjent</i>	fatal gastrointestinal blødning*
Sykdommer i lever og galleveier	
<i>Mindre vanlige</i>	hepatitt, kolecystitt, kolestase
Hud- og underhudssykdommer	
<i>Svært vanlige</i>	hudutslett ^e
<i>Vanlige</i>	alopesi, dermatitt (inkludert eksem), kløe, akne, tørr hud, urtikaria, hyperhidrose
<i>Mindre vanlige</i>	nøytrofil dermatose, lysfølsomhet, pigmentforandringer, pannikulitt, hudsår, bulløse tilstander, neglesykdom, hånd-/fotsyndrom (palmar-plantar erytrodysestesi), hårlidelser
<i>Sjeldne</i>	leukocytoklastisk vaskulitt, hudfibrose
<i>Ikke kjent</i>	Stevens-Johnsons syndrom ^f
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
<i>Svært vanlige</i>	smerter i muskler og skjelett
<i>Vanlige</i>	artralgi, myalgi, muskelsvakhet, stivhet i muskler og skjelett, muskelspasmer
<i>Mindre vanlige</i>	rabdomyolyse, osteonekrose, muskelinflammasjon, tendonitt, artritt
<i>Sjeldne</i>	forsinket epifysefusjon, ^h veksthemming ^h
Sykdommer i nyre og urinveier	
<i>Mindre vanlige</i>	nedsatt nyrefunksjon (inkludert nyresvikt), hyppigere vannlating, proteinuri
<i>Ikke kjent</i>	nefrotisk syndrom
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	
<i>Sjeldne</i>	abort
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
<i>Mindre vanlige</i>	gynekomasti, menstruasjonsforstyrrelser
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
<i>Svært vanlige</i>	perifert ødem ^g , fatigue, pyreksi, ansiktsødem ^j
<i>Vanlige</i>	asteni, smerter, brystsmerter, generalisert ødem ^k , frysninger
<i>Mindre vanlige</i>	malaise, annet overflatisk ødem ^l
<i>Sjeldne</i>	unormal gange
Undersøkelser	
<i>Vanlige</i>	vekttap, vektøkning
<i>Mindre vanlige</i>	forhøyet blodnivå av kreatinfosfokinase i blodet, forhøyet gamma-glutamyltransferase
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
<i>Vanlige</i>	blåmerker

^a Inkluderer redusert appetitt, tidlig metthetsfølelse, økt appetitt.

^b Inkluderer blødning i sentralnervesystemet, cerebralt hematoma, cerebral blødning, ekstraduralt hematoma, intrakraniell blødning, hemoragisk slag, subaraknoidalblødning, subduralt hematoma og subdural blødning.

^c Inkluderer økt natriuretisk peptid i hjernen, ventrikkeldysfunksjon, venstre ventrikkeldysfunksjon, høyre ventrikkeldysfunksjon, hjertesvikt, akutt hjertesvikt, kronisk hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, kardiomyopati, kongestiv kardiomyopati, diastolisk dysfunksjon, nedsatt ejeksjonsfraksjon og ventrikkelsvikt, venstre ventrikkelsvikt, høyre ventrikkelsvikt og ventrikkelhypokinesi.

^d Ekskluderer gastrointestinal blødning og CNS-blødning; disse bivirkningene er oppgitt i organklasser systemet under henholdsvis gastrointestinale sykdommer og nevrologiske sykdommer.

^e Inkluderer legemiddelerupsjon, erytem, erythema multiforme, erytrose, eksfoliativt utslett, generalisert erytem, genitalt utslett, varmeutslett, milia, miliaria, pustuløs psoriasis, utslett, erytematøst utslett, follikulært utslett, generalisert utslett, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett, pustuløst utslett, vesikuløst utslett, hudavskalling, hudirritasjon, toksisk huderupsjon, vesikuløs urtikaria og vaskulittisk utslett.

^f Etter markedsføring er det rapportert om enkelte tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom. Det har ikke vært mulig å fastslå om disse mukokutane bivirkningene var direkte relatert til dasatinib eller til samtidig administrert legemiddel.

^g Smerter i muskler og skjelett rapportert under eller etter seponering av behandlingen

^h Frekvens rapportert som vanlig i pediatriske studier

ⁱ Gravitasjonsødem, lokalisert ødem, perifert ødem.

^j Konjunktivalt ødem, øyeødem, hevelse i øynene, øyelokkødem, ansiktsødem, leppeødem, makulært ødem, ødem i munnen, orbitalt ødem, periorbitalt ødem, hevelse i ansiktet.

^k Hypervolemi, væskeretensjon, gastrointestinalt ødem, generalisert ødem, perifer hevelse, ødem, ødem på grunn av hjertesykdom, perinefrisk effusjon, ødem etter inngrep, visceralt ødem.

^l Hevelse i genitalier, ødem ved kuttsted, genitalt ødem, penilt ødem, hevelse i penis, ødem i scrotum, hevelse i hud, hevelse i testikler, vulvovaginal hevelse.

* For ytterligere informasjon, se avsnittet "Utvalgte bivirkninger".

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myelosuppresjon

Behandling med dasatinib er assosiert med anemi, nøytropeni og trombocytopeni. Disse forekommer tidligere og hyppigere hos pasienter med avansert fase KML eller Ph+ ALL enn ved kronisk fase KML (se pkt. 4.4).

Blødning

Legemiddelrelaterte bivirkninger i form av blødninger, varierende fra petekkier og neseblødning til grad 3 eller 4 gastrointestinal blødning og CNS-blødning, ble rapportert hos pasienter som brukte dasatinib (se pkt. 4.4).

Væskeretensjon

Diverse bivirkninger slik som pleuraeffusjon, ascites, lungeødem og perikardeffusjon med eller uten overflatisk ødem, kan samlet beskrives som "væskeretensjon". I studien av nylig diagnostisert kronisk fase KML ble det etter minimum 60 måneders oppfølging observert følgende bivirkninger i form av væskeretensjon relatert til dasatinib; pleuraeffusjon (28 %), overflatisk ødem (14 %), pulmonal hypertensjon (5 %), generalisert ødem (4 %) og perikardeffusjon (4 %). Kongestiv hjertesvikt/hjertedysfunksjon og lungeødem ble rapportert hos < 2 % av pasientene.

Den kumulative hyppigheten av dasatinib-relatert pleuraeffusjon (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. Totalt 46 pasienter som ble behandlet med dasatinib, hadde tilbakevendende pleuraeffusjon. 17 pasienter hadde 2 separate bivirkninger, 6 hadde 3 bivirkninger, 18 hadde 4 til 8 bivirkninger og 5 hadde > 8 episoder med pleuraeffusjon.

Median tid til første dasatinib-relaterte pleuraeffusjon av grad 1 eller 2, var 114 uker (variasjonsbredde: 4 til 299 uker). Færre enn 10 % av pasientene med pleuraeffusjon hadde alvorlig (grad 3 eller 4) dasatinib-relatert pleuraeffusjon. Median tid til første forekomst av dasatinib-relatert pleuraeffusjon grad ≥ 3 var 175 uker (variasjonsbredde: 114 til 274 uker). Median varighet av dasatinib-relatert pleuraeffusjon (alle grader) var 283 dager (~40 uker).

Pleuraeffusjon var vanligvis reversibel og ble håndtert ved avbrutt dasatinib-behandling og ved bruk av diuretika eller annen passende støttebehandling (se pkt. 4.2 og 4.4). Blant pasienter med legemiddelrelatert pleuraeffusjon som ble behandlet med dasatinib (n=73), ble behandlingen avbrutt hos 45 (62 %) og dosen ble redusert hos 30 (41 %). I tillegg fikk 34 (47 %) diuretika, 23 (32 %) fikk kortikosteroider og 20 (27 %) fikk både kortikosteroider og diuretika. Ni (12 %) pasienter gjennomgikk terapeutisk torakocentese.

Seks prosent av pasientene som ble behandlet med dasatinib, seponerte behandlingen pga. legemiddelrelatert pleuraeffusjon. Pleuraeffusjon påvirket ikke pasientenes mulighet til å oppnå respons. Blant pasienter med pleuraeffusjon som ble behandlet med dasatinib, oppnådde 96 % cCCyR, 82 % oppnådde MMR og 50 % oppnådde MR4,5 på tross av avbrutt behandling eller dosejustering. Se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon vedrørende pasienter med kronisk fase KML og avansert fase KML eller Ph+ ALL.

Tilfeller av kylotoraks har blitt rapportert hos pasienter med pleuraeffusjon. Noen tilfeller av kylotoraks opphørte etter seponering, avbrudd eller dosereduksjon av dasatinib, men de fleste tilfeller krevde ytterligere behandling.

Pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)

PAH (prekapillær pulmonal arteriell hypertensjon fastsatt ved høyre hjertekateterisering) har blitt rapportert i forbindelse med eksponering for dasatinib. I disse tilfellene ble PAH rapportert etter oppstart av behandling med dasatinib, og etter mer enn ett års behandling. Pasienter med rapportert PAH under behandling med dasatinib, tok ofte andre legemidler samtidig eller hadde ko-morbiditeter i tillegg til den underliggende maligniteten. Bedring av hemodynamiske og kliniske parametre har blitt observert hos pasienter med PAH etter seponering av behandling med dasatinib.

QT-forlengelse

I fase III-studien med pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML, hadde én pasient (< 1 %) av pasientene behandlet med dasatinib, en QTcF > 500 msek etter minimum 12 måneders oppfølging (se pkt. 4.4). Det ble ikke rapportert om andre pasienter med QTcF > 500 msek etter minimum 60 måneders oppfølging.

I 5 kliniske fase II-studier med pasienter med resistens eller intoleranse overfor tidligere imatinib-behandling, ble det tatt gjentatte EKG-er på forhåndsdefinerte tidspunkter ved oppstart og under behandling, og disse ble lest sentralt for 865 pasienter som fikk 70 mg dasatinib to ganger daglig. QT-intervallet ble korrigert for hjerterytme etter Fridericias metode. Ved alle tidspunkter etter dosering på dag 8 var gjennomsnittlig endring i QTcF fra baseline 4-6 msek, og øvre 95 % konfidensintervall var < 7 msek. Av de 2182 pasientene med resistens eller intoleranse overfor tidligere imatinib-behandling som fikk dasatinib i kliniske studier, ble QTc-forlengelse rapportert som bivirkning hos 15 pasienter (1 %). 21 pasienter (1 %) fikk en QTcF > 500 msek (se pkt. 4.4).

Hjertebivirkninger

Pasienter med risikofaktorer eller hjertesykdom i sykehistorikken bør overvåkes nøye for tegn eller symptomer forenlig med hjertedysfunksjon, og skal evalueres og behandles på riktig måte (se pkt. 4.4).

Reaktivering av hepatitt B

Hepatitt B-reaktivering er rapportert i forbindelse med behandling med BCR-ABL-tyrosinkinasehemmere. I noen tilfeller resulterte det til akutt leversvikt eller fulminant hepatitt, som igjen førte til levertransplantasjon eller død (se pkt. 4.4).

I fase III-studien med doseoptimalisering hos pasienter med kronisk fase KML og med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandling med imatinib (median behandlingsvarighet var 30 måneder), var insidensen av pleuraeffusjon og kongestiv hjertesvikt/hjertedysfunksjon lavere hos pasienter behandlet

med dasatinib 100 mg én gang daglig, enn hos pasienter behandlet med dasatinib 70 mg to ganger daglig. Myelosuppresjon ble også rapportert mindre hyppig i behandlingsgruppen som fikk 100 mg én gang daglig (se Unormale laboratorieprøver nedenfor). Median behandlingsvarighet i gruppen som fikk 100 mg én gang daglig var 37 måneder (variasjonsbredde 1-91 måneder). Kumulative frekvenser av utvalgte bivirkninger som ble rapportert hos gruppen på anbefalt startdose på 100 mg én gang daglig, er vist i **tabell 6a**.

Tabell 6a: Utvalgte bivirkninger rapportert i fase III-studien med doseoptimalisering: (imatinib-intolerant eller -resistent kronisk fase KML)^a

	Minst 2 års oppfølging		Minst 5 års oppfølging		Minst 7 års oppfølging	
	Alle grader	Grad 3/4	Alle grader	Grad 3/4	Alle grader	Grad 3/4
Foretrukket term	Prosentandel (%) av pasientene					
Diaré	27	2	28	2	28	2
Væskeretensjon	34	4	42	6	48	7
Overflatisk ødem	18	0	21	0	22	0
Pleuraeffusjon	18	2	24	4	28	5
Generalisert ødem	3	0	4	0	4	0
Perikardeffusjon	2	1	2	1	3	1
Pulmonal hypertensjon	0	0	0	0	2	1
Blødning	11	1	11	1	12	1
Gastrointestinal blødning	2	1	2	1	2	1

^a Rapporterte resultater fra fase III-studien med doseoptimalisering i populasjon med anbefalt startdose på 100 mg én gang daglig (n=165)

I fase III-studien på doseoptimalisering hos pasienter med avansert fase KML og Ph+ ALL, var median behandlingsvarighet 14 måneder for akselerert fase KML, 3 måneder for myeloid blast KML, 4 måneder for lymfoid blast KML og 3 måneder for Ph+ ALL. Utvalgte bivirkninger som ble rapportert ved anbefalt startdose på 140 mg én gang daglig, er vist i **tabell 6b**. Et doseringsregime på 70 mg to ganger daglig ble også undersøkt. Doseringsregimet 140 mg én gang daglig hadde en lignende effektprofil som 70 mg to ganger daglig, men med en mer gunstig sikkerhetsprofil.

Tabell 6b: Utvalgte bivirkninger som ble rapportert i fase III-studien med doseoptimalisering: Avansert fase KML og Ph+ALL^a

Foretrukket term	140 mg én gang daglig n = 304	
	Alle grader	Grad 3/4
	Prosentandel (%) av pasientene	
Diaré	28	3
Væskeretensjon	33	7
Overflatisk ødem	15	< 1
Pleuraeffusjon	20	6
Generalisert ødem	2	0
Kongestiv hjertesvikt/hjertedysfunksjon ^b	1	0
Perikardeffusjon	2	1
Lungeødem	1	1
Blødning	23	8
Gastrointestinal blødning	8	6

^a Rapporterte resultater fra fase III-studien med doseoptimalisering i populasjon med anbefalt startdose på 140 mg

én gang daglig (n=304) ved avslutning av 2 års studieoppfølging.

^b Inkluderer ventrikkeldysfunksjon, hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, kardiomyopati, kongestiv kardiomyopati, diastolisk dysfunksjon, nedsatt ejeksjonsfraksjon og ventrikkelsvikt.

I tillegg var det to studier med totalt 161 pediatriske pasienter med Ph+ ALL hvor dasatinib ble administrert i kombinasjon med kjemoterapi. I den pivotale studien fikk 106 pediatriske pasienter dasatinib i kombinasjon med kjemoterapi på et kontinuerlig doseringsregime. I en støttestudie med 55 pediatriske pasienter fikk 35 dasatinib i kombinasjon med kjemoterapi på et ikke-kontinuerlig doseringsregime (to uker med behandling etterfulgt av én til to uker uten) og 20 fikk dasatinib i kombinasjon med kjemoterapi på et kontinuerlig doseringsregime. Blant de 126 pediatriske pasientene med Ph+ ALL behandlet med dasatinib på et kontinuerlig doseringsregime, var median behandlingsvarighet 23,6 måneder (variasjon 1,4 til 33 måneder).

Av de 126 pediatriske pasientene med Ph+ ALL på et kontinuerlig doseringsregime, opplevde 2 (1,6 %) bivirkninger som førte til seponering av behandlingen. Bivirkninger som ble rapportert i disse to pediatriske studiene med en frekvens på ≥ 10 % hos pasienter på et kontinuerlig doseringsregime, er vist i **tabell 7**. Det bemerkes at pleuraeffusjon ble rapportert hos 7 (5,6 %) av pasientene i denne gruppen, og er derfor ikke inkludert i tabellen.

Tabell 7: Bivirkninger rapportert hos ≥ 10 % av pediatriske pasienter med Ph+ ALL behandlet med dasatinib på et kontinuerlig doseringsregime i kombinasjon med kjemoterapi (N = 126)^a

Bivirkning	Prosent (%) av pasienter	
	Alle grader	Grad 3/4
Febril nøytropeni	27,0	26,2
Kvalme	20,6	5,6
Oppkast	20,6	4,8
Abdominalmerter	14,3	3,2
Diaré	12,7	4,8
Pyreksi	12,7	5,6
Hodepine	11,1	4,8
Redusert appetitt	10,3	4,8
Fatigue	10,3	0

^a Blant totalt 106 pasienter i den pivotale studien fikk 24 pasienter pulver til mikstur, suspensjon minst én gang. Av disse fikk 8 pasienter utelukkende pulver til mikstur, suspensjon.

Unormale laboratorieprøver

Hematologi

Følgende unormale laboratorieprøver, grad 3 eller 4, ble rapportert hos pasienter som fikk dasatinib i en fase III-studie av nylig diagnostisert KML og etter minimum 12 måneders oppfølging: nøytropeni (21 %), trombocytopeni (19 %) og anemi (10 %). Etter minimum 60 måneders oppfølging var kumulativ hyppighet av nøytropeni, trombocytopeni og anemi henholdsvis 29 %, 22 % og 13 %.

Hos pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML behandlet med dasatinib som opplevde grad 3 eller 4 myelosuppresjon, inntraff bedring vanligvis etter et kort behandlingsavbrudd og/eller dosereduksjon og permanent seponering av behandlingen hos 1,6 % av pasientene etter minimum 12 måneders oppfølging. Etter minimum 60 måneders oppfølging var den kumulative hyppigheten av permanent seponering på grunn av grad 3 eller 4 myelosuppresjon 2,3 %.

Hos pasienter med KML med resistens eller intoleranse overfor tidligere imatinib-behandling, var

cytopeni (trombocytopeni, nøytropeni og anemi) et gjennomgående funn. Forekomsten av cytopeni var imidlertid også tydelig avhengig av stadiet av sykdommen. Frekvensen av grad 3 eller 4 unormale hematologiske verdier er presentert i **tabell 8**.

Tabell 8: CTC-grad 3/4 hematologiske laboratorieavvik i kliniske studier hos pasienter med resistens eller intoleranse overfor tidligere imatinib-behandling^a

	Kronisk fase (n= 165) ^b	Akselerert fase (n= 157) ^c	Myeloid blastfase (n= 74) ^c	Lymfoid blastfase og Ph+ ALL (n= 168) ^c
Prosentandel (%) av pasientene				
Hematologiske parametre				
Nøytropeni	36	58	77	76
Trombocytopeni	23	63	78	74
Anemi	13	47	74	44

^a Rapporterte resultater fra fase III-studien med doseoptimalisering ved 2 års oppfølging.

^b Resultater fra CA180-034-studien ved anbefalt startdose på 100 mg én gang daglig.

^c Resultater fra CA180-035-studien ved anbefalt startdose på 140 mg én gang daglig.

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

Kumulativ grad 3 eller 4 cytopeni blant pasienter behandlet med 100 mg én gang daglig var tilsvarende ved 2 og 5 år. Dette inkluderer nøytropeni (35 % mot 36 %), trombocytopeni (23 % mot 24 %) og anemi (13 % mot 13 %).

Pasienter som fikk grad 3 eller 4 myelosuppresjon, kom seg vanligvis etter et kort behandlingsavbrudd og/eller dosereduksjon. Behandlingen ble seponert permanent hos 5 % av pasientene. De fleste pasientene fortsatte behandlingen uten ytterligere tegn på myelosuppresjon.

Biokjemi

I studien med nylig diagnostisert kronisk fase KML, ble grad 3 eller 4 hypofosfatemi rapportert hos 4 % av pasientene som ble behandlet med dasatinib, og grad 3 eller 4 økning av transaminaser, kreatinin og bilirubin ble rapportert hos ≤ 1 % av pasientene etter minimum 12 måneders oppfølging. Etter minimum 60 måneders oppfølging var den kumulative hyppigheten av grad 3 eller 4 hypofosfatemi 7 %, grad 3 eller 4 økning av kreatinin og bilirubin var 1 % og grad 3 eller 4 økning av transaminaser forble 1 %. Det forekom ingen seponeringer av dasatinib-behandling på grunn av disse biokjemiske laboratorieverdiene.

2 års oppfølging

Grad 3 eller 4 økning av transaminaser eller bilirubin ble rapportert hos 1 % av pasientene med kronisk fase KML (resistens eller intoleranse overfor imatinib), men det ble rapportert forhøyninger med en økt hyppighet på 1 til 7 % av pasientene med avansert fase KML og Ph+ ALL. Dette ble vanligvis håndtert ved dosereduksjon eller seponering. I fase III-studien med doseoptimalisering ved kronisk fase KML, ble det rapportert grad 3 eller 4 økning av transaminaser eller bilirubin hos ≤ 1 % av pasientene, med tilsvarende lav forekomst i de fire behandlingsgruppene. I fase III-studien med doseoptimalisering ved avansert fase KML og Ph+ ALL, ble grad 3 eller 4 økning av transaminaser eller bilirubin rapportert hos 1 % til 5 % av pasientene på tvers av behandlingsgruppene.

Omtrent 5 % av de dasatinib-behandlede pasientene med normale baselineverdier, opplevde forbigående

grad 3 eller 4 hypokalsemi en eller annen gang i løpet av studien. Generelt var det ingen kliniske symptomer forbundet med nedsatt kalsiumnivå. Pasienter som utviklet grad 3 eller 4 hypokalsemi ble bedre med oralt kalsiumtilskudd.

Grad 3 eller 4 hypokalsemi, hypokalemi og hypofosfatemi ble rapportert hos pasienter med alle faser av KML, men det ble rapportert med en større hyppighet hos pasienter med myeloid eller lymfoid blastfase KML og Ph+ ALL. Grad 3 eller 4 økning i kreatinin ble rapportert hos < 1 % av pasientene med kronisk fase KML og ble rapportert med økt frekvens hos 1 til 4 % av pasientene med avansert fase KML.

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsprofilen til dasatinib administrert som monoterapi til pediatriske pasienter med Ph+ KML- KF samsvarte med sikkerhetsprofilen hos voksne. Sikkerhetsprofilen til dasatinib administrert i kombinasjon med kjemoterapi til pediatriske pasienter med Ph+ ALL samsvarte med den kjente sikkerhetsprofilen til dasatinib hos voksne, samt de forventede effektene av kjemoterapi, med unntak av en lavere hyppighet av pleuraeffusjon hos pediatriske pasienter sammenlignet med voksne.

I de pediatriske KML-studiene samsvarte ratene av laboratorieavvik med den kjente profilen for laboratorieparametre hos voksne.

I de pediatriske ALL-studiene samsvarte ratene av laboratorieavvik med den kjente profilen for laboratorieparametre hos voksne, innenfor konteksten av en pasient med akutt leukemi som får et regime med bakgrunnskjemoterapi.

Spesielle pasientgrupper

Mens sikkerhetsprofilen til dasatinib hos eldre var lik den hos den yngre populasjonen, er det mer sannsynlig at pasienter 65 år eller eldre opplever vanlige rapporterte bivirkninger slik som fatigue, pleuraeffusjon, dyspné, hoste, blødning i nedre del av mage-tarmsystemet og appetittforstyrrelser, og mer sannsynlig å oppleve mindre vanlige rapporterte bivirkninger som oppblåst mage, svimmelhet, perikardeffusjon, kongestiv hjertesvikt og vektreduksjon. Disse pasientene bør følges nøye (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Erfaring med overdosering av dasatinib i kliniske studier er begrenset til enkelttilfeller. Den høyeste overdosen på 280 mg per dag i én uke er rapportert hos to pasienter, og begge utviklet en signifikant nedgang i antall blodplater. Siden dasatinib er forbundet med myelosuppresjon grad 3 eller 4 (se pkt. 4.4) skal pasienter som tar mer enn den anbefalte dosen, følges nøye med tanke på myelosuppresjon og gis passende støttebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EA02

Farmakodynamikk

Dasatinib hemmer aktiviteten til BCR-ABL-kinase og kinaser i SCR-familien, sammen med en rekke andre utvalgte onkogene kinaser, inkludert cKIT, efrinreseptorkinaser (EPH) og PDGF β -reseptor. Dasatinib er en potent, subnanomolar hemmer av BCR-ABL-kinase ved konsentrasjoner på 0,6-0,8 nM. Det bindes til både den inaktive og aktive konformasjonen av BCR-ABL-enzymet.

Virkningsmekanisme

In vitro er dasatinib aktiv i leukemiske cellerlinjer som representerer varianter av imatinib-følsom og -resistent sykdom. Disse ikke-kliniske studiene viser at dasatinib kan overvinne imatinib-resistens forårsaket av overekspresjon av BCR-ABL, mutasjoner i BCR-ABL-kinasens domene, aktivisering av alternative signalveier som involverer kinaser i SCR-familien (LYN, HCK), samt overekspresjon av multidrug resistens (MDR)-genet. I tillegg hemmer dasatinib kinaser i SCR-familien ved subnanomolare konsentrasjoner.

I separate *in vivo*-forsøk med murine KML-modeller, forebygget dasatinib progresjon av kronisk KML til blastfase og forlenget overlevelsestiden hos mus med pasientderiverte KML-cellerlinjer voksende på forskjellige steder, inkludert i sentralnervesystemet.

Klinisk effekt og sikkerhet

I fase I-studien ble hematologisk og cytogenetisk respons observert i alle faser av KML og i Ph⁺ ALL hos de første 84 pasientene som ble behandlet og fulgt opp i opptil 27 måneder. Responsene var varige i alle faser av KML og Ph⁺ ALL.

Fire kliniske en-arms, ikke-kontrollerte, åpne fase II-studier ble utført for å bestemme sikkerhet og effekt av dasatinib hos pasienter med KML i kronisk fase, akselerert fase eller myeloid blastfase, som enten var resistente eller intolerante overfor imatinib. En randomisert ikke-komparativ studie ble utført hos pasienter i kronisk fase hvor startbehandling med 400 eller 600 mg imatinib ikke ga tilstrekkelig effekt. Startdosen var 70 mg dasatinib 2 ganger daglig. Dosejusteringer for å bedre effekt eller for å håndtere toksisitet (se pkt. 4.2) var tillatt.

To randomiserte, åpne fase III-studier ble utført for å evaluere effekten av dasatinib administrert én gang daglig sammenlignet med dasatinib administrert to ganger daglig. I tillegg ble en åpen, randomisert komparativ fase III-studie gjennomført hos voksne pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML.

Effekten av dasatinib er basert på hematologiske og cytogenetiske responsrater.

Responsvarigheten og estimerte overlevelseshaster gir ytterligere evidens for den kliniske nytten av dasatinib.

Totalt 2712 pasienter ble evaluert i kliniske studier, av disse var 23 % $\geq$ 65 år og 5 % var $\geq$ 75 år.

KML i kronisk fase - nylig diagnostisert

En internasjonal, åpen, multisenter, randomisert, komparativ fase III-studie ble utført hos voksne pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML. Pasientene ble randomisert til å få enten 100 mg dasatinib én gang daglig eller 400 mg imatinib én gang daglig. Det primære endepunktet var graden av komplett cytogenetisk respons (cCCyR) bekreftet innen 12 måneder. Sekundære endepunkter varighet av tid med cCCyR (måling på responsvarigheten), tid til cCCyR, grad av molekylær hovedrespons (MMR), tid til MMR, progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS). Andre relevante effekt resultater inkluderte CCyR og grad av komplett molekylær respons (CMR). Denne studien er pågående.

Totalt 519 pasienter ble randomisert til en behandlingsgruppe: 259 til dasatinib og 260 til imatinib.

Egenskaper ved baseline var velbalansert mellom de to behandlingsgruppene i forhold til alder (medianalder var 46 år for dasatinib-gruppen og 49 år for imatinib-gruppen, hvor henholdsvis 10 % og 11

% av pasientene var 65 år eller eldre), kjønn (kvinner henholdsvis 44 % og 37 %) og folkeslag (henholdsvis 51 % og 55 % kaukasiere; 42 % og 37 % asiater). Ved baseline var distribusjonen av Hasford Score lik i dasatinib og imatinibbehandlingsgruppene (lav risiko henholdsvis: 33 % og 34 %; intermediær risiko henholdsvis 48 % og 47 %; høy risiko henholdsvis: 19 % og 19 %).

Oppfølging i minimum 12 måneder viste at 85 % av pasientene som ble randomisert til dasatinib-gruppen og 81 % av pasientene som ble randomisert til imatinib-gruppen fortsatt fikk førstelinjebehandling. Seponering innen 12 måneder på grunn av sykdomsprogresjon forekom hos 3 % av pasientene som ble behandlet med dasatinib og 5 % av pasientene som ble behandlet med imatinib.

Oppfølging i minimum 60 måneder viste at 60 % av pasientene som ble randomisert til dasatinib-gruppen og 63 % av pasientene som ble randomisert til imatinib-gruppen fortsatt fikk førstelinjebehandling. Seponering innen 60 måneder på grunn av sykdomsprogresjon forekom hos 11 % av pasientene som ble behandlet med dasatinib og 14 % av pasientene som ble behandlet med imatinib.

Effektresultatene er presentert i **tabell 9**. En statistisk signifikant større andel av pasientene i dasatinib-gruppen oppnådde en cCCyR sammenlignet med pasientene i imatinib-gruppen innenfor de første 12 månedene av behandlingen. Effekten av dasatinib ble konsekvent påvist i de ulike subgruppene, inkludert alder, kjønn og baseline Hasford Score.

Tabell 9: Effektresultater fra en fase III-studie hos nylig diagnostiserte pasienter med kronisk fase KML

	Dasatinib n=259	Imatinib n=260	p-verdi
	Responstrate (95% KI)		
Cytogenetik respons			
innenfor 12 måneder			
cCCyR ^a	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1–71,9)	p< 0,007*
CCyR ^b	85,3% (80,4-89,4)	73,5% (67,7-78,7)	–
innenfor 24 måneder			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	–
CCyR ^b	87,3%	82,3%	–
innenfor 36 måneder			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	–
CCyR ^b	88,0%	83,5%	–
innenfor 48 måneder			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	–
CCyR ^b	87,6%	83,8%	–
innenfor 60 måneder			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	–
CCyR ^b	88,0%	83,8%	–
Molekulært hovedrespons^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)		
innenfor 12 måneder (99,99% KI)		
Tid-til cCCyR	1,55 (1,0-2,3)	p< 0,0001*
Tid-til MMR	2,01 (1,2-3,4)	p< 0,0001*
cCCyR varighet	0,7 (0,4-1,4)	p< 0,035
innenfor 24 måneder (95% KI)		
Tid-til cCCyR	1,49 (1,22-1,82)	–
Tid-til MMR	1,69 (1,34-2,12)	–
cCCyR varighet	0,77 (0,55-1,10)	–
innenfor 36 måneder (95% KI)		
Tid-til cCCyR	1,48 (1,22-1,80)	–
Tid-til MMR	1,59 (1,28-1,99)	–
cCCyR varighet	0,77 (0,53-1,11)	–
innenfor 48 måneder (95% KI)		
Tid-til cCCyR	1,45 (1,20-1,77)	–
Tid-til MMR	1,55 (1,26-1,91)	–
cCCyR varighet	0,81 (0,56-1,17)	–
innenfor 60 måneder (95% KI)		
Tid-til cCCyR	1,46 (1,20-1,77)	p=0,0001
Tid-til MMR	1,54 (1,25-1,89)	p<0,0001
cCCyR varighet	0,79 (0,55-1,13)	p=0,1983

^a Bekreftet komplett cytogenetisk respons (cCCyR) er definert som respons notert ved to etterfølgende anledninger (minst 28 dager i mellom).

^b Komplette cytogenetiske respons (CCyR) er basert på en enkel cytogenetisk evaluering av beinmarg.

^c Molekylær hovedrespons (når som helst) var definert som BCR-ABL ratio $\leq 0,1\%$ ved RQ-PCR av perifere blodprøver standardisert med internasjonal skala. Dette er kumulative rater som representerer minimum oppfølging for den spesifiserte tidsperioden.

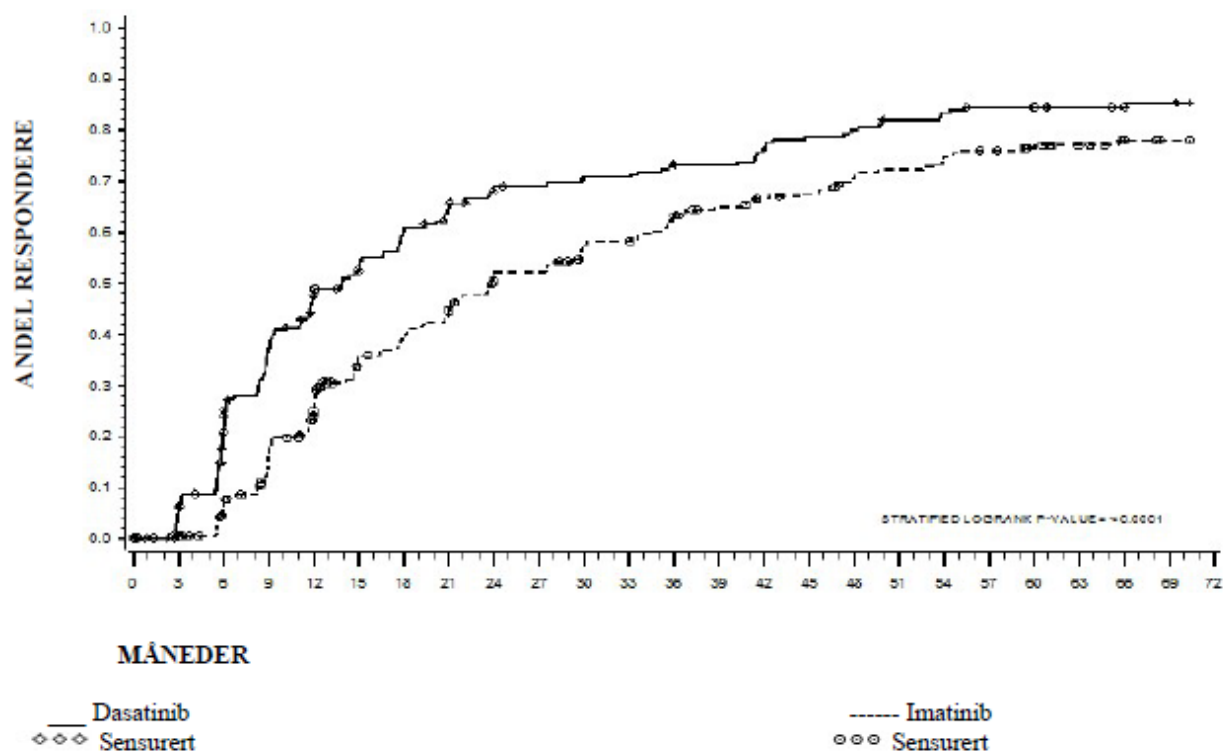
*Tilpasset Hasford Score og indikerte statistisk signifikans ved et predefinert nominalnivå av signifikans.

KI = konfidensintervall

Etter 60 måneders oppfølging var median tid til cCCyR 3,1 måneder i dasatinib-gruppen og 5,8 måneder i imatinib-gruppen hos pasienter med en komplett CCyR. Median tid til MMR etter 60 måneders oppfølging var 9,3 måneder i dasatinib-gruppen og 15,0 måneder i imatinib-gruppen hos pasienter med en MMR. Disse resultatene stemmer overens med resultatene ved 12, 24 og 36 måneder.

Tid til MMR er vist grafisk i *figur 1*. Tid til MMR var gjennomgående kortere hos pasienter som ble behandlet med dasatinib sammenlignet med pasienter som ble behandlet med imatinib.

Figur 1: Kaplan-Meier kurve for tid til molekylær hovedrespons (MMR)

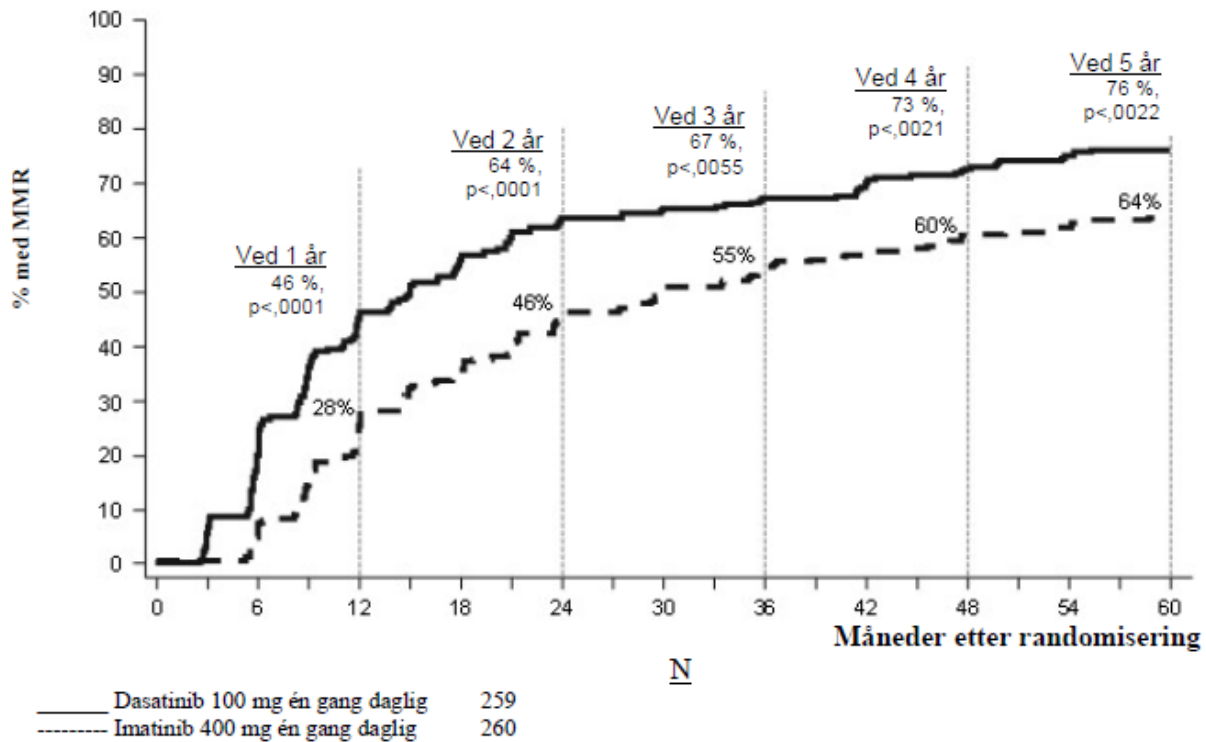


GRUPPE	# RESPONDERE / # RANDOMISERT	HAZARD RATIO (95% KI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib over imatinib		1,54 (1,25-1,89)

Raten av cCCyR i dasatinib- og imatinibbehandlingsgruppene var i overensstemmelse med primært endepunkt henholdsvis innenfor 3 måneder (54 % og 30 %), 6 måneder (70 % og 56 %), 9 måneder (75 % og 63 %), 24 måneder (80 % og 74 %), 36 måneder (83 % og 77 %), 48 måneder (83 % og 79 %) og 60 måneder (83 % og 79 %). Raten av MMR i dasatinib og imatinibbehandlingsgruppene var også i overensstemmelse med det primære endepunktet henholdsvis innenfor 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 %).

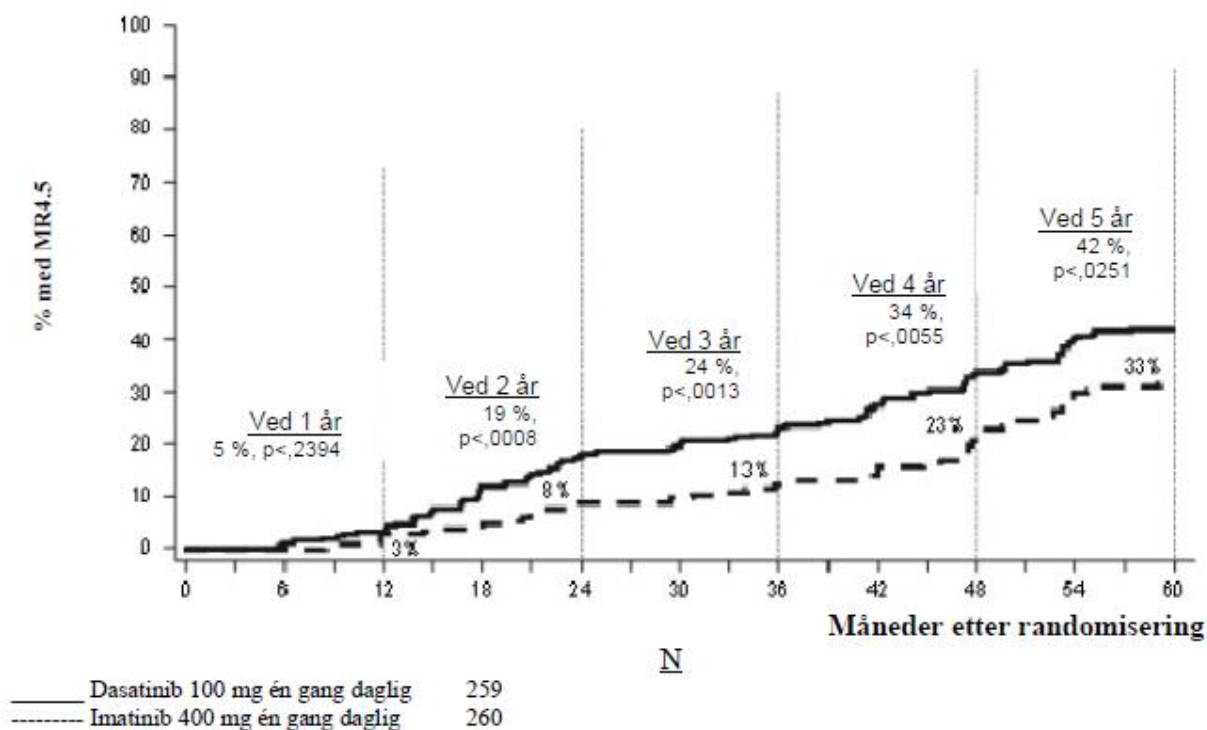
MMR andel ved spesifikke tidspunkter er vist grafisk i figur 2. Andel MMR var gjennomgående høyere hos pasienter som ble behandlet med dasatinib sammenlignet med pasienter som ble behandlet med imatinib.

Figur 2: MMR andel over tid – alle randomiserte pasienter i en fase III-studie hos nylig diagnostiserte pasienter med kronisk fase KML



Andelen pasienter som oppnådde en BCR-ABL ratio på $\leq 0,01$ % (4-log reduksjon) når som helst, var høyere i dasatinib-gruppen sammenlignet med imatinib-gruppen (54,1 % versus 45 %). Andelen pasienter som oppnådde en BCR-ABL ratio på $\leq 0,0032$ % (4,5-log reduksjon) når som helst, var høyere i dasatinib-gruppen sammenlignet med imatinib-gruppen (44 % versus 34 %). MR4,5 andel over tid er vist grafisk i figur 3. Andel av MR4,5 over tid var gjennomgående høyere hos pasienter som ble behandlet med dasatinib sammenlignet med pasienter som ble behandlet med imatinib.

Figur 3: MR4,5 andel over tid – alle randomiserte pasienter i en fase III-studie av nylig diagnostiserte pasienter med kronisk fase KML



Raten av MMR til enhver tid i hver risikogruppe basert på Hasford score, var høyere i dasatinib-gruppen sammenlignet med imatinib-gruppen (lav risiko: 90 % og 69 %, middels risiko: 71 % og 65 %, høy risiko: 67 % og 54 %, henholdsvis).

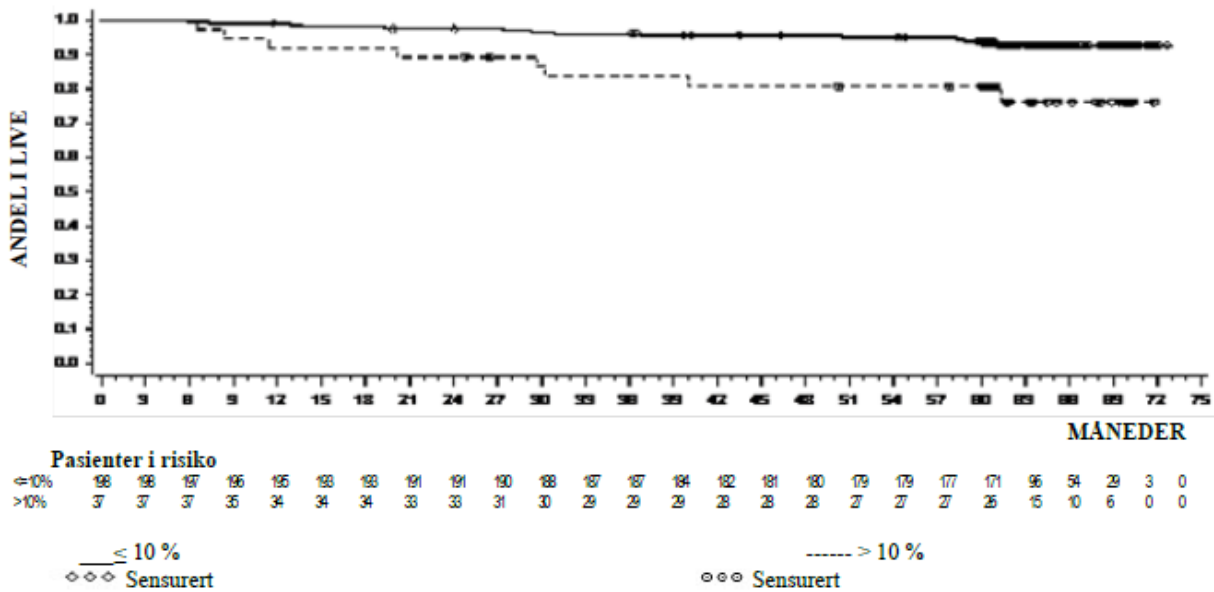
I en tilleggsanalyse oppnådde flere pasienter som ble behandlet med dasatinib (84 %) tidlig molekyllær respons (definert som BCR-ABL-nivåer ≤ 10 % ved 3 måneder) sammenlignet med pasienter som ble behandlet med imatinib (64 %). Pasientene som oppnådde tidlig molekyllær respons hadde en lavere risiko for transformasjon, høyere rate av progresjonsfri overlevelse (PFS) og høyere rate av total overlevelse (OS), som vist i **tabell 10**.

Tabell 10: Dasatinib pasienter med BCR-ABL ≤ 10 % og > 10 % ved 3 måneder

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

Andel total overlevelse (OS) ved spesifikke tidspunkter er vist grafisk i *figur 4*. Andel OS var gjennomgående høyere hos pasienter som ble behandlet med dasatinib og som oppnådde BCR-ABL nivå ≤ 10 % ved 3 måneder enn de som ikke oppnådde det.

Figur 4: Landmark plot for totaloverlevelse (OS) for dasatinib ved BCR-ABL nivå (≤ 10 % eller > 10 %) ved 3 måneder i en fase III-studie hos nylig diagnostiserte pasienter med kronisk fase KML



GRUPPE	# DØDSFALL / # Land Pasient	MEDIAN (95% KI)	HAZARD RATIO (95% KI)
≤10%	14/198	.(-.)	
<10%	8/37	.(-.)	0,29 (0,12 - 0,69)

Sykdomsprogresjon ble definert som stigning i antall hvite blodceller til tross for hensiktsmessig behandling, tap av CHR, delvis CyR eller CCyR, progresjon til akselerert fase eller blastfase eller død. Den estimerte 60 måneder PFS-raten var 88,9 % (KI: 84 %-92,4 %) for både dasatinib- og imatinibbehandlingsgruppene. Transformasjon til akselerert fase eller blastfase forekom hos færre dasatinibbehandlede pasienter (n=8, 3 %) sammenlignet med imatinibbehandlede pasienter (n=15, 5,8 %) ved 60 måneder. Den estimerte 60 måneders overlevelsesraten for dasatinib- og imatinibbehandlede pasienter var henholdsvis 90,9 % (KI: 86,6 %-93,8 %) og 89,6 % (KI: 85,2 %-92,8 %). Det var ingen forskjell i OS (HR 1,01, 95 % KI: 0,58-1,73, p=0,9800) og PFS (HR 1,00, 95 % KI: 0,58-1,72, p=0,9998) mellom dasatinib og imatinib.

BCR-ABL sekvensering ble utført på tilgjengelige blodprøver fra pasienter som rapporterte om sykdomsprogresjon eller som avsluttet behandling med dasatinib- eller imatinib. Tilsvarende forekomst av mutasjon ble observert i begge behandlingsgruppene. De observerte mutasjonene blant pasienter behandlet med dasatinib var T315I, F317I/L og V299L. I gruppen som ble behandlet med imatinib ble et annet spekter av mutasjoner observert. Dasatinib ser ikke ut til, basert på in vitro-data, å være aktiv overfor T315I-mutasjonen.

Kronisk fase KML - Resistens eller intoleranse overfor tidligere imatinibbehandling

To kliniske studier ble utført på pasienter som var resistente eller intolerante overfor imatinib; primært endepunkt for effekt i disse studiene var ”major” cytogenetisk respons (MCyR):

Studie 1

En åpen, randomisert, ikke-komparativ multisenterstudie ble utført hos pasienter som ikke hadde tilstrekkelig effekt av startbehandling med 400 eller 600 mg imatinib. De ble randomisert (2:1) til enten dasatinib (70 mg to ganger daglig) eller imatinib (400 mg to ganger daglig). Det var tillatt å bytte over til den andre behandlingsgruppen hvis pasienten viste tegn på sykdomsprogresjon eller intoleranse som ikke kunne håndteres med dosejusteringer. Det primære endepunkt var MCyR ved 12 uker. Resultater fra 150

pasienter er tilgjengelig: 101 ble randomisert til dasatinib og 49 til imatinib (alle var resistente overfor imatinib). Median tid fra diagnostisering til randomisering var 64 måneder i dasatinib-gruppen og 52 måneder i imatinib-gruppen. Alle pasientene var tungt behandlet på forhånd. Med imatinib ble komplett hematologisk respons (CHR) på forhånd oppnådd hos 93 % av pasientene, og MCyR ble på forhånd oppnådd hos 28 % og 29 % av pasientene i henholdsvis dasatinib og imatinib-gruppen. Median varighet av behandlingen var 23 måneder for dasatinib (med 44 % av pasientene til nå behandlet i > 24 måneder) og 3 måneder for imatinib (med 10 % av pasientene til nå behandlet i > 24 måneder). Nittitre av pasientene i dasatinib-gruppen og 82 % av pasientene i imatinib-gruppen oppnådde CHR før behandlingsbytte.

Ved 3 måneder ble MCyR oftere oppnådd i dasatinib-gruppen (36 %) enn i imatinib-gruppen (29 %). Videre ble komplett cytogenetisk respons (CCyR) oppnådd hos 22 % av pasientene i dasatinib-gruppen, mens kun 8 % oppnådde CCyR i imatinib-gruppen. Med lengre behandling og oppfølging (median tid på 24 måneder) ble MCyR oppnådd hos 53 % av de dasatinibbehandlede pasientene (CCyR hos 44 %) og 33 % av de imatinibbehandlede pasientene (CCyR hos 18 %) før behandlingsbytte. Blant pasientene som hadde fått imatinib 400 mg før de inngikk i studien ble MCyR oppnådd hos 61 % av pasientene i dasatinib-gruppen og 50 % i imatinib-gruppen.

Basert på Kaplan-Meier-estimer var andelen pasienter som opprettholdt MCyR i 1 år 92 % (95 % KI: [85 %-100 %]) for dasatinib (CCyR 97 %, 95 % KI: [92 %-100 %]) og 74 % (95 % KI: [49 %-100 %]) for imatinib (CCyR 100 %). Andelen av pasienter som opprettholdt MCyR i 18 måneder var 90 % (95 % KI: [82 %-98 %]) for dasatinib (CCyR 94 %, 95 % KI: [87 %-100 %]) og 74 % (95 % KI: [49 %-100 %]) for imatinib (CCyR 100 %).

Basert på Kaplan-Meier-estimer var andelen av pasienter som hadde progresjonfri overlevelse (PFS) i 1 år 91 % (95 % KI: [85 %-97 %]) for dasatinib og 73 % (95 % KI: [54 %-91 %]) for imatinib. Andelen pasienter som hadde PFS etter 2 år var 86 % (95 % KI: [78 %-93 %]) for dasatinib og 65 % (95 % KI: [43 %-87 %]) for imatinib.

Totalt 43 % av pasientene i dasatinib-gruppen og 82 % i imatinib-gruppen hadde behandlingssvikt, definert som sykdomsprogresjon eller bytte over til den andre behandlingsgruppen (manglende effekt, intoleranse overfor studielegemidlet etc.).

Andelen av stor molekyllær respons (definert som BCR-ABL/kontrolltranskripter $\leq 0,1$ % ved RQPCR i perifere blodprøver) før behandlingsbytte var 29 % for dasatinib og 12 % for imatinib.

Studie 2

En åpen, enarmet multisenterstudie ble utført hos pasienter som var intolerante eller resistente overfor imatinib (dvs. pasienter som opplevde betydelig toksisitet som forhindret videre behandling med imatinib).

Totalt 387 pasienter fikk dasatinib 70 mg to ganger daglig (288 resistente og 99 intolerante). Median tid fra diagnostisering til behandlingsstart var 61 måneder. Størstedelen av pasientene (53 %) hadde tidligere vært behandlet med imatinib i mer enn 3 år. De fleste av de resistente pasientene (72 %) hadde fått imatinib i dosering > 600 mg. I tillegg til imatinib hadde 35 % av pasientene tidligere fått cytotoksisk kjemoterapi, 65 % hadde tidligere fått interferon og 10 % hadde tidligere gjennomgått stamcelletransplantasjon. Trettiåtte prosent av pasientene hadde ved oppstart påviste mutasjoner som er kjent for å medføre imatinib-resistens. Median varighet av behandling med dasatinib var 24 måneder, og 51 % av pasientene har til nå blitt behandlet i > 24 måneder. Resultater vedrørende effekt presenteres i tabell 11. MCyR ble oppnådd hos 55 % av de imatinib-resistente pasientene og 82 % av de imatinib-intolerante pasientene. Med minimum 24 måneders oppfølgingstid hadde 21 av de 240 pasientene som hadde oppnådd MCyR hatt progresjon, og median varighet av MCyC var fortsatt ikke oppnådd.

Basert på Kaplan-Meier-estimer opprettholdt 95 % (95 % KI: [92 %-98 %]) av pasientene MCyR i 1 år og 88 % (95 % KI: [83 %-93 %]) opprettholdt MCyR i 2 år. Andelen av pasienter som opprettholdt CCyR i 1 år var 97 % (95 % KI: [94 %-99 %]) og i 2 år 90 % (95 % KI: [86 %-95 %]). Førtito prosent av de imatinib-resistente pasientene uten tidligere MCyR overfor imatinib (n=188) oppnådde en MCyR med dasatinib.

Det var 45 forskjellige BCR-ABL-mutasjoner hos 38 % av pasientene som ble innrullert i denne studien. Fullstendig hematologisk respons eller MCyR ble oppnådd hos pasienter som skjulte en rekke av BCR-ABL-mutasjonene assosiert med imatinib-resistens, bortsett fra T315I. Andelen med MCyR etter 2 år var sammenlignbare uavhengig av om pasientene hadde noen BCR-ABL-mutasjoner, P-loop- mutasjoner eller ingen mutasjoner (henholdsvis 63 %, 61 % og 62 %) ved oppstart.

Blant imatinib-resistente pasienter var estimert andel PFS 88 % (95 % KI: [84 %-92 %]) ved 1 år og 75 % (95 % KI: [69 %-81 %]) etter 2 år. Blant imatinib-intolerante pasienter var estimert andel PFS 98 % (95 % KI: [95 %-100 %]) ved 1 år og 94 % (95 % KI: [88 %-99 %]) etter 2 år.

Andelen stor molekyllær respons ved 24 måneder var 45 % (35 % for imatinib-resistente pasienter og 74 % for imatinib-intolerante pasienter).

KML i akselerert fase

En åpen enarmet multisenterstudie ble utført på pasienter som var intolerante eller resistente overfor imatinib. Totalt 174 pasienter fikk dasatinib i doseringen 70 mg to ganger daglig (161 resistente og 13 intolerante overfor imatinib). Median tid fra diagnostisering til behandlingsstart var 82 måneder. Median varighet av behandling med dasatinib var 14 måneder, og 31 % av pasientene har til nå blitt behandlet i > 24 måneder. Andelen stor molekyllær respons (vurdert hos 41 pasienter med en CCyR) var 46 % ved 24 måneder. Ytterligere resultater vedrørende effekt presenteres i **tabell 11**.

KML i myelogen blastfase

En åpen enarmet multisenterstudie ble utført på pasienter som var intolerante eller resistente overfor imatinib. Totalt 109 pasienter fikk dasatinib i doseringen 70 mg to ganger daglig (99 resistente og 10 intolerante overfor imatinib). Median tid fra diagnostisering til behandlingsstart var 48 måneder. Median varighet av behandling med dasatinib var 3,5 måneder, og 12 % av pasientene har til nå blitt behandlet i > 24 måneder. Andelen stor molekyllær respons (vurdert hos 19 pasienter med en CCyR) var 68 % ved 24 måneder. Ytterligere resultater vedrørende effekt presenteres i **tabell 11**.

Lymfoid blastfase KML og Ph+ ALL

Det ble utført en åpen, enarmet multisenterstudie med pasienter med KML i lymfoid blastfase eller Ph+ ALL, som var resistente eller intolerante mot imatinib-behandling. Totalt 48 pasienter med KML i lymfoid blastfase fikk 70 mg dasatinib to ganger daglig (42 resistente og 6 intolerante overfor imatinib). Median tid fra diagnostisering til behandlingsstart var 28 måneder. Median varighet av behandling med dasatinib var 3 måneder, og 2 % av pasientene har til nå blitt behandlet i > 24 måneder. Andelen med høy molekyllær respons (alle 22 behandlede pasienter med en CCyR) var 50 % ved 24 måneder. I tillegg fikk 46 pasienter med Ph+ ALL 70 mg dasatinib to ganger daglig (44 resistente og 2 intolerante overfor imatinib). Median tid fra diagnostisering til behandlingsstart var 18 måneder. Median varighet av behandling med dasatinib var 3 måneder, og 7 % av pasientene har til nå blitt behandlet i > 24 måneder. Andelen med høy molekyllær respons (alle 25 behandlede pasienter med en CCyR) var 52 % ved 24 måneder. Ytterligere effektresultater er presentert i **tabell 11**. Det ble registrert at betydningsfull hematologisk respons (MaHR) ble oppnådd raskt (de fleste innen 35 dager fra oppstart med dasatinib hos pasienter med KML i lymfoid blastfase, og innen 55 dager hos pasienter med Ph+ ALL).

Tabell 11: Effekt i enarmede, kliniske fase II-studier med dasatinib^a

	Kronisk (n=387)	Akselerert (n=174)	Myeloid blast (n=109)	Lymfoid blast (n=48)	Ph+ ALL (n=46)
Hematologisk responsrate^b (%)					
MaHR (95 % KI)				35 % (22-51)	41 % (27-57)
CHR (95 % KI)	n/a	64% (57-72)	33% (24-43)	29 % (17-44)	35 % (21-50)
NEL (95 % KI)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	6 % (1-17)	7 % (1-18)
	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)		
Varighet av MaHR (%; Kaplan-Meier-estimer)					
1 år	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29 % (3-56)	32 % (8-56)
2 år	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10 % (0-28)	24 % (2-47)
Cytogenetisk respons^c (%)					
MCyR (95 % KI)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52 % (37-67)	57 % (41-71)
CCyR (95 % KI)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46 % (31-61)	54 % (39-69)
Overlevelse (%; Kaplan-Meier-estimer)					
Progresjonsfri overlevelse					
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)
Totalt					
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 ovenfor, er fra studier hvor det ble brukt en startdose på 70 mg to ganger daglig. Se pkt. 4.2 for anbefalt startdose.

^a Tallene i fet skrift er resultatene for primære endepunkter.

^b Hematologiske responskriterier (alle responser bekreftet etter 4 uker): Betydningsfull hematologisk respons (MaHR) = komplett hematologisk respons (CHR) + ingen tegn på leukemi (NEL).

CHR (kronisk KML): hvite blodceller (WBC) ≤ institusjonens ULN, blodplater < 450 000/mm³, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, < 5 % myelocytter pluss metamyelocytter i perifert blod, basofiler i perifert blod < 20 %, og ingen ekstramedullær sykdom.

CHR (avansert KML/Ph+ALL): hvite blodceller ≤ institusjonens ULN, ANC ≥ 1000/mm³, blodplater ≥ 100 000/mm³, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, blaster i beinmarg ≤ 5 %, < 5 % myelocytter pluss metamyelocytter i perifert blod, basofiler i perifert blod < 20 %, og ingen ekstramedullær sykdom.

NEL: samme kriterier som for CHR, men ANC ≥ 500/mm³ og < 1000/mm³, eller blodplater ≥ 20 000/mm³ og ≤ 100 000/mm³.

^c Cytogenetiske responskriterier: komplett (0 % Ph+ metafaser) eller partiell (> 0 %-35 %). MCyR (0 %-35 %) kombinerer både komplett og partiell respons.

n/a = ikke relevant, KI = konfidensintervall, ULN = område for øvre normalverdi.

Utfallet hos pasienter med beinmargstransplantasjon etter dasatinib-behandlingen er ikke fullstendig evaluert.

Kliniske fase III-studier med pasienter med KML i kronisk, akselerert eller myeloid blastfase, og Ph+ ALL som var resistente eller intolerante overfor imatinib

Det ble utført to randomisert, åpne studier for å evaluere effekten av dasatinib administrert én gang daglig

sammenlignet med to ganger daglig. Resultatene nedenfor er basert på minimum 2 års og 7 års oppfølging etter oppstart av dasatinib-behandlingen.

Studie 1

I studien på kronisk fase KML var primært endepunkt MCyR hos imatinib-resistente pasienter. Viktigste sekundære endepunkt var MCyR av totalt daglig dosenivå hos de imatinib-resistente pasientene. Andre sekundære endepunkter inkluderte varighet av MCyR, PFS (progresjonsfri overlevelse) og samlet overlevelse. Totalt 670 pasienter, hvorav 497 imatinib-resistente, ble randomisert i grupper på dasatinib 100 mg en gang daglig, 140 mg en gang daglig, 50 mg to ganger daglig eller 70 mg to ganger daglig. Median behandlingsvarighet for alle pasienter som fortsatt var på behandling med minst 5 år oppfølging (n=205) var 59 måneder (variasjon 28-66 måneder). Median behandlingsvarighet for alle pasienter ved 7 års oppfølging var 29,8 måneder (variasjon < 1-92,9 måneder).

Det ble oppnådd effekt i alle dasatinibbehandlingsgruppene. Skjemaet med dosering en gang daglig viste sammenlignbar effekt (ikke dårligere) med skjemaet med dosering to ganger daglig på det primære effektendepunktet (forskjell i MCyR 1,9 %, 95 % konfidensintervall [-6,8 %-10,6 %]), imidlertid viste regimet med 100 mg én gang daglig forbedring i sikkerhet og tolerabilitet. Resultatene på effekt er presentert i **tabell 12** og **13**.

Tabell 12: Effekt av dasatinib i fase III-studien på doseoptimalisering: imatinib-resistente eller -intolerante kronisk fase KML (2-års resultater) pasienter^a

Alle pasienter	n=167
Imatinib-resistente pasienter	n=124
Hematologisk responsrate^b (%) (95% KI)	
CHR	92% (86–95)
Cytogenetisk respons^c (%) (95% KI)	
MCyR	
Alle pasienter	63% (56–71)
Imatinib-resistente pasienter	59% (50–68)
CCyR	
Alle pasienter	50% (42–58)
Imatinib-resistent pasienter	44% (35–53)
Molekylær hovedrespons hos pasienter som opnår CCyR^d (%) (95% KI)	
Alle pasienter	69% (58–79)
Imatinib-resistente pasienter	72% (58–83)

^a Resultater rapportert ved anbefalt startdose på 100 mg én gang daglig.

^b Hematologiske responskriterier (alle responser bekreftet etter 4 uker): Fullstendig hematologisk respons (CHR) (kronisk KML): WBC ≤ institusjonens øvre normalverdi ULN, blodplater < 450 000/mm³, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, < 5 % myelocytter pluss metamyelocytter i perifert blod, basofile i perifert blod < 20 %, og ingen ekstramellulær sykdom.

^c Cytogenetisk responskriterier: fullstendig (0 % Ph⁺ metafaser) eller partiell (> 0 %–35 %). MCyR (0 %–35 %) kombinerer både fullstendige og partielle responser.

^d Hovedkriterier for molekylær respons: Definert som BCR-ABL/kontrolltranskripter ≤ 0,1 % ved RQ-PCR i perifere blodprøver.

Tabell 13: Langtidseffekt av dasatinib i fase III-studien på doseoptimalisering: imatinibresistente eller -intolerante kronisk fase KML pasienter^a

	Mindste oppfølgingsperiode			
	1 år	2 år	5 år	7 år
Molekylær hovedrespons				

Alle pasienter	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Imatinib resistente pasienter	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Imatinib intolerante pasienter	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Progresjonsfri overlevelse^b				
Alle pasienter	90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Imatinib resistente pasienter	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Imatinib intolerante pasienter	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
Totaloverlevelse				
Alle pasienter	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Imatinib resistente pasienter	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Imatinib intolerante pasienter	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

^a Rapporterte resultater ved anbefalt startdose på 100 mg én gang daglig.

^b Progresjon ble definert som økning i WBC antall, tap av CHR eller MCyR, ≥ 30 % økning i Ph+ metafaser, bekreftet AP/BP sykdom eller død. PFS ble analysert etter intent-to-treat prinsippet og pasientene ble fulgt til hendelser inkludert påfølgende terapi.

Basert på Kaplan-Meier-estimater var andelen av pasienter behandlet med dasatinib 100 mg én gang daglig og som opprettholdt MCyR i 18 måneder, 93 % (95 % KI: [88 %-98 %]).

Effekt ble også vurdert hos pasienter som var intolerante overfor imatinib. I denne pasientgruppen som fikk 100 mg én gang daglig, ble MCyR oppnådd hos 77 % og CCyR hos 67 %.

Studie 2

I studien av avansert fase KML og Ph+ ALL var primært endepunkt MaHR. Totalt 611 pasienter ble randomisert til enten 140 mg dasatinib 140 én gang daglig eller 70 mg to ganger daglig. Median behandlingsvarighet var ca. 6 måneder (variasjonsbredde < 0,03-31 måneder).

Skjemaet med dosering én gang daglig viste sammenlignbar effekt (ikke dårligere) med skjemaet med dosering to ganger daglig på det primære endepunkt for effekt (forskjell i MaHR 0,8 %; 95 % konfidensintervall [-7,1 %-8,7 %]). Regimet med 140 mg én gang daglig viste imidlertid høyere sikkerhet og tolerabilitet. Responstrater er presentert i **tabell 14**.

Tabell 14: Effekten av dasatinib i fase III-studien med doseoptimalisering: avansert fase KML og Ph+ALL (2-års resultater)^a

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

^a Rapporterte resultater ved anbefalt startdose på 140 mg én gang daglig (se pkt. 4.2).

^b Hematologiske responskriterier (alle responser bekreftet etter 4 uker): Betydningsfull hematologisk respons (MaHR) = komplett hematologisk respons (CHR) + ingen evidens for leukemi (NEL).

CHR: Hvite blodceller (WBC) $\leq$ institusjonens ULN, ANC $\geq$ 1000/mm³, blodplater $\geq$ 100 000/mm³, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, beinmargsblaster $\leq$ 5 %, $<$ 5 % myelocytter pluss metamyelocytter i perifert blod, basofiler i perifert blod $<$ 20 %, og ingen ekstramedullær sykdom.

NEL: samme kriterier som for CHR, men ANC $\geq$ 500/mm³ og $<$ 1000/mm³, eller blodplater $\geq$ 20 000/mm³ og $\leq$ 100 000/mm³.

^c MCyR kombinerer både komplett (0 % Ph+ metafaser) og partiell ($>$ 0 %-35 %) respons.

KI = konfidensintervall; ULN = område for øvre normalverdi.

Hos pasienter med akselerert fase KML som ble behandlet med 140 mg én gang daglig, ble median varighet av MaHR og median total overlevelse ikke oppnådd og median PFS var 25 måneder.

Hos pasienter med myeloid blastfase KML som ble behandlet med 140 mg én gang daglig, var median varighet av MaHR henholdsvis 8 måneder. Median PFS var 4 måneder, og median total overlevelse var 8 måneder. Hos pasienter med lymfoid blastfase KML som ble behandlet med 140 mg én gang daglig, var median varighet av MaHR 5 måneder. Median PFS var 5 måneder, og median total overlevelse var 11 måneder.

Hos pasienter med Ph+ ALL som ble behandlet med 140 mg én gang daglig, var median varighet av MaHR 5 måneder. Median PFS var 4 måneder, og median total overlevelse var 7 måneder.

Pediatrisk populasjon

Pediatriske pasienter med KML

Blant 130 pasienter med kronisk fase KML (KML-KF) som ble behandlet i to pediatriske studier, en fase I, åpen, ikke-randomisert dosevariasjonsstudie og en fase II, åpen, ikke-randomisert studie, var 84 pasienter (kun fra fase II-studien) nylig diagnostisert med KML-KF og 46 pasienter (17 fra fase I-studien og 29 fra fase II-studien) resistente eller intolerante overfor tidligere behandling med imatinib.

97 av de 130 pasientene med KML-KF ble behandlet med dasatinib tabletter 60 mg/m² én gang daglig (maksimal dose 100 mg én gang daglig for pasienter med høy BSA). Pasientene ble behandlet inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

De viktigste effektendepunktene var: fullstendig cytogenetisk respons (CCyR), cytogenetisk hovedrespons (MCyR) og molekylær hovedrespons (MMR). Resultatene er presentert i **tabell 15**.

Tabell 15: Effekt av dasatinib hos pediatriske pasienter med KML-KF Kumulativ respons over tid ved minimum oppfølgingsperiode

	3 måneder	6 måneder	12 måneder	24 måneder
CCyR				
(95% KI)	43,1%	66,7%	96,1%	96,1%
Nylig diagnostisert (N = 51) ^a	(29,3, 57,8)	(52,1, 79,2)	(86,5, 99,5)	(86,5, 99,5)
Tidligere imatinib (N = 46) ^b	45,7%	71,7%	78,3%	82,6%
	(30,9, 61,0)	(56,5, 84,0)	(63,6, 89,1)	(68,6, 92,2)

MCyR				
(95% KI)				
Nylig diagnostisert (N = 51) ^a	60,8% (46,1, 74,2)	90,2% (78,6, 96,7)	98,0% (89,6, 100)	98,0% (89,6, 100)
Tidligere imatinib (N = 46) ^b	60,9% (45,4, 74,9)	82,6% (68,6, 92,2)	89,1% (76,4, 96,4)	89,1% (76,4, 96,4)
MMR				
(95% KI)				
Nylig diagnostisert (N = 51) ^a	7,8% (2,2, 18,9)	31,4% (19,1, 45,9)	56,9% (42,2, 70,7)	74,5% (60,4, 85,7)
Tidligere imatinib (N = 46) ^b	15,2% (6,3, 28,9)	26,1% (14,3, 41,1)	39,1% (25,1, 54,6)	52,2% (36,9, 67,1)

^a Pasienter fra den pediatrike fase II-studien med nylig diagnostisert KML-KF som fikk oral tablettformulering

^b Pasienter fra de pediatrike fase I- og fase II-studiene med imatinib-resistent eller -intolerant KML-KF som fikk oral tablettformulering

I den pediatrike fase I-studien, etter minimum 7 års oppfølging av de 17 pasientene med imatinibresistent eller -intolerant KML-KF, var median varighet av PFS 53,6 måneder og OS-raten var 82,4 %.

I den pediatrike fase II-studien, hos pasienter som fikk tablettformuleringen, var estimert 24-måneders PFS-rate blant de 51 pasientene med nylig diagnostisert KML-KF 94,0 % (82,6; 98,0), og 81,7 % (61,4; 92,0) blant de 29 pasientene med imatinib-resistent/-intolerant KML-KF. Etter 24 måneders oppfølging var OS hos nylig diagnostiserte pasienter 100 % og 96,6 % hos imatinibresistente eller -intolerante pasienter.

I den pediatrike fase II-studien fikk 1 nylig diagnostisert pasient og 2 imatinib-resistente eller -intolerante pasienter progresjon til blastfase KML.

33 nylig diagnostiserte pasienter med KML-KF fikk dasatinib pulver til mikstur, suspensjon i en dose på 72 mg/m². Denne dosen utgjør 30 % lavere eksponering sammenlignet med anbefalt dose. Hos disse pasientene var CCyR og MMR CCyR: 87,9 % [95 % KI: (71,8-96,6)] og MMR: 45,5 % [95 % KI: (28,1-63,6)] ved 12 måneder.

Blant dasatinibbehandlede pediatrike pasienter med KML-KF tidligere eksponert for imatinib, var mutasjonene som ble oppdaget ved behandlingsslutt: T315A, E255K og F317L. E255K og F317L ble imidlertid også oppdaget før oppstart av behandlingen. Ingen mutasjoner ble oppdaget hos nylig diagnostiserte pasienter med KML-KF ved behandlingsslutt.

Pediatrike pasienter med ALL

Effekten av dasatinib i kombinasjon med kjemoterapi ble evaluert i en pivotal studie med pediatrike pasienter over ett år med nylig diagnostisert Ph+ ALL.

I denne historisk kontrollerte fase II multisenterstudien av dasatinib lagt til standard kjemoterapi hos 106 pediatrike pasienter med nylig diagnostisert Ph+ ALL, hvorav 104 pasienter hadde bekreftet Ph+ ALL, ble dasatinib gitt med en daglig dose på 60 mg/m² på et kontinuerlig doseringsregime i opptil 24 måneder i kombinasjon med kjemoterapi. Åttito pasienter fikk kun dasatinib-tabletter, og 24 pasienter fikk

dasatinib pulver til mikstur, suspensjon minst én gang. Av disse fikk 8 pasienter utelukkende dasatinib pulver til mikstur, suspensjon. Regimet med bakgrunnskjemoterapi var det samme som ble brukt i AIEOP-BFM ALL 2000-studien (kjemoterapeutisk standard kjemoterapiprotokoll med flere legemidler). Det primære effektendepunktet var 3-års hendelsesfri overlevelse (EFS), som var på 65,5 % (55,5, 73,7).

Negativitetsraten for minimal restsykdom (MRD) vurdert med Ig/TCR-omleiring var på 71,7 % etter avsluttet konsolidering hos alle behandlede pasienter.

Når denne raten ble basert på de 85 pasientene med evaluerbare Ig/TCR-vurderinger, var estimatet 89,4 %. Negativitetsratene for MRD etter avsluttet induksjon og konsolidering som målt med væskestrømscytometri var henholdsvis 66,0 % og 84,0 %.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til dasatinib ble evaluert hos 229 voksne, friske personer og hos 84 pasienter.

Absorpsjon

Dasatinib absorberes raskt hos pasienter etter oral administrering, med maksimal konsentrasjon etter 0,5-3 timer. Etter oral administrering er økningen i gjennomsnittlig eksponering (AUC_{τ}) omtrent proporsjonal med doseøkninger i doseområdet fra 25 mg til 120 mg gitt to ganger daglig. Gjennomsnittlig halveringstid for dasatinib hos pasienter ca. 5-6 timer.

Data fra friske personer som fikk administrert en enkeltdose på 100 mg dasatinib 30 minutter etter et fettriikt måltid, indikerte en 14 % økning i gjennomsnittlig AUC for dasatinib. Et fettfattig måltid 30 minutter før dasatinib resulterte i 21 % økning i gjennomsnittlig AUC for dasatinib. De observerte effektene av matinntak representerer ikke klinisk relevante endringer i eksponeringen.

Variabilitet i eksponering av dasatinib er større ved faste (47 % CV) sammenlignet med inntak sammen med et fettfattig måltid (39 % CV) og et fettriikt måltid (32 % CV).

Basert på PK-analyser av pasientpopulasjon ble det estimert at variabilitet i eksponering for dasatinib hovedsaklig skyldtes situasjonsavhengig variabilitet i biotilgjengelighet (44 % CV), og i mindre grad interindividuell variabilitet i biotilgjengelighet (30 % CV) og interindividuell variabilitet av clearance (32 % CV). Den tilfeldige situasjonsavhengige variabiliteten i eksponeringen forventes ikke å påvirke kumulativ eksponering, effekt eller sikkerhet.

Distribusjon

Hos pasienter har dasatinib et høyt distribusjonsvolum (2505 l), variasjonskoeffisient (CV% 93 %), noe som tyder på at legemidlet i stor grad distribueres ekstravaskulært. Ved klinisk relevante konsentrasjoner av dasatinib var bindingen til plasmaproteiner ca. 96 %, basert på *in vitro*-forsøk.

Biotransformasjon

Hos mennesker metaboliseres dasatinib i stor grad, og en rekke enzymer er involvert i dannelsen av metabolitter. Hos friske personer som fikk administrert 100 mg [^{14}C]-merket dasatinib, representerte uforandret dasatinib 29 % av sirkulerende radioaktivitet i plasma. Plasmakonsentrasjon og målt *in vitro*-aktivitet indikerer at dasatinibs metabolitter sannsynligvis ikke spiller noen stor rolle i legemidlets observerte farmakologi. CYP3A4 er et viktig enzym i metaboliseringen av dasatinib.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig terminal halveringstid for dasatinib er 3 timer til 5 timer. Gjennomsnittlig tilsynelatende peroral clearance er 363,8 l/t (CV% 81,3 %).

Eliminasjon skjer hovedsakelig via feces og for det meste som metabolitter. Etter en oral enkeltdose av [^{14}C]-merket dasatinib ble ca. 89 % eliminert innen 10 dager, med 4 % og 85 % av radioaktiviteten

gjenfunnet i henholdsvis urin og feces. Uforandret dasatinib utgjorde 0,1 % og 19 % av dosen i henholdsvis urin og feces, med resten av dosen som metabolitter.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på enkeltdose-farmakokinetikken til dasatinib ble undersøkt hos 8 pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon som fikk en dose på 50 mg dasatinib, og hos 5 pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon som fikk en dose på 20 mg, og ble sammenlignet med passende friske personer som fikk en dose på 70 mg dasatinib. Gjennomsnittlig C_{max} og AUC for dasatinib, justert for dosen på 70 mg, ble redusert med henholdsvis 47 % og 8 % hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon ble gjennomsnittlig C_{max} og AUC, justert for dosen på 70 mg, redusert med henholdsvis 43 % og 28 % sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Dasatinib og metabolittene utskilles i minimal grad via nyrene.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til dasatinib har blitt evaluert hos 104 pediatriske pasienter med leukemi eller solide tumorer (72 fikk tablettformuleringen og 32 fikk pulver til mikstur, suspensjon).

I en pediatrisk farmakokinetikkstudie var dosenormalisert eksponering for dasatinib (C_{avg} , C_{min} og C_{max}) tilsynelatende lik mellom 21 pasienter med KF-KML og 16 pasienter med Ph+ ALL.

Farmakokinetikken til tablettformuleringen av dasatinib ble evaluert hos 72 pediatriske pasienter med tilbakefall av eller refraktær leukemi eller solide tumorer med orale doser som varierte fra 60 til 120 mg/m² én gang daglig, og 50 til 110 mg/m² to ganger daglig. Data ble samlet på tvers av de to studiene og viste at dasatinib ble hurtig absorbert. Gjennomsnittlig t_{max} ble observert mellom 0,5 og 6 timer, og gjennomsnittlig halveringstid varierte fra 2 til 5 timer på tvers av alle dosenivåer og aldersgrupper. Farmakokinetikken til dasatinib utviste doseproporsjonalitet, med en doserelatert økning i eksponering sett hos pediatriske pasienter. Det var ingen signifikant forskjell i farmakokinetikken til dasatinib mellom barn og ungdom. De geometriske gjennomsnittene av dosenormalisert dasatinib C_{max} , AUC (0-T) og AUC (INF) virket å være like mellom barn og ungdom ved forskjellige dosenivåer. En PPK-modellbasert simulering beregnet at de kroppsvektbaserte doseringsanbefalingene beskrevet for tablettene i pkt. 4.2, forventes å gi lik eksponering som en tablett dose på 60 mg/m². Disse dataene bør tas i betraktning dersom pasienter skal bytte fra tabletter til pulver til mikstur, suspensjon eller motsatt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den ikke-kliniske sikkerhetsprofilen til dasatinib har blitt undersøkt i en rekke *in vitro*- og *in vivo*-studier på mus, rotter, aper og kaniner.

Toksisitet ble i hovedsak observert i de gastrointestinale, hematopoetiske og lymfoide systemene. Gastrointestinal toksisitet var dosebegrenset hos rotter og aper, siden tarmen var et målorgan hos begge arter. Hos rotter ble minimal til lett nedgang i erytrocyttparametre observert, ledsaget av beinmargsforandringer.

Tilsvarende endringer oppstod hos aper, men med lavere insidens. Lymfoidtoksisitet hos rotter bestod av lymfoid deplesjon av lymfeknuter, milt og thymus, samt redusert vekt av lymfoide organer. Endringer i de gastrointestinale, hematopoetiske og lymfoide systemene var reversible etter seponering av behandlingen.

Forandringer i nyrefunksjonen hos aper som ble behandlet i opptil 9 måneder, var begrenset til økt mineralisering. Hudblødninger ble observert i en akutt, oral enkeltdosestudie på aper, men ble ikke

observert i studier med gjentatt dosering hos aper eller rotter. Hos rotter hemmet dasatinib blodplateaggregasjon *in vitro* og forlenget hudens blødningstid *in vivo*, men fremkalte ikke spontane blødninger.

Aktiviteten til dasatinib *in vitro* på hERG og Purkinjefiber tyder på et potensial for forlengelse av kardioventrikulær repolarisering (QT-intervall). En *in vivo* studie med enkeltdoser til bevisste aper påført telemetriutstyr, viste imidlertid ingen endringer i QT-intervall eller EKG-bølgefasong.

Dasatinib var ikke mutagent i *in vitro* undersøkelser på bakterieceller (Ames test) og var ikke gentoksisk i en *in vivo* mikrokjernetest på rotter. Dasatinib var klastogent *in vitro* ved deling av ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-celler).

Dasatinib påvirket ikke fertiliteten hos hann- eller hunndyr i en konvensjonell studie på fertilitet og tidlig embryoutvikling hos rotter, men induserte embryodød ved dosenivåer som omtrent tilsvarte eksponering hos mennesker. I studier på embryoføtal utvikling førte også dasatinib til embryodød, forbundet med redusert kullstørrelse hos rotter, samt skjelettforandringer hos foster hos både rotter og kaniner. Disse effektene oppstod ved doser som ikke var toksiske for morydret, noe som indikerer at dasatinib er et selektivt reproduksjonstoksisk middel fra implantasjonen til og med organogenesen.

Hos mus førte dasatinib til doserelatert immunsuppresjon som ble håndtert effektivt ved dosereduksjon og/eller endring i doseringsskjema. Dasatinib hadde fototoksisk potensial i en *in vitro*-undersøkelse med opptak av nøytralrødt i musefibroblaster. Dasatinib ble ansett som ikke-fototoksisk *in vivo* etter en oral enkeltdose til hårløse hunnmus ved eksponeringer som var opptil 3 ganger høyere enn eksponeringen hos mennesker etter administrering av den anbefalte terapeutiske dosen (basert på AUC).

I en to-årig karsinogenitetsstudie fikk rotter administrert orale doser dasatinib på 0,3, 1 og 3 mg/kg/dag. Den høyeste dosen resulterte i et eksponeringsnivå i plasma (AUC) tilsvarende eksponering hos mennesker ved anbefalt startdose fra 100 mg til 140 mg daglig. Det ble observert en statistisk signifikant økning i kombinert forekomst av plateepitelkarsinomer og papillomer i uterus og cervix ved høye doser til hunner, og prostataadenomer ved lave doser til hanner. Det er ikke kjent om funnene i karsinogenitetsstudier med rotter har relevans for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium
Hydroksypropylcellulose (E463)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdrasjering:

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioksid (E171)
Talkum (E553b)
Glycerylmonostearat (E471)
Natriumlaurylsulfat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

De filmdrasjerte tablettene er pakket i blisterpakninger av aluminium-OPA/Alu/PVC (kalenderblisterpakning eller perforerte endoseblisterpakning) eller i boks av HDPE med barnesikret lokk av polypropylen og en plastbeholder (HDPE) med silikagel og pakket i eske.

Pakningsstørrelser:

20 mg, 50 mg, 70 mg filmdrasjerte tabletter:

Eske som inneholder 12 filmdrasjerte tabletter i 1 kalenderblister.

Eske som inneholder 56 filmdrasjerte tabletter i 4 kalenderblister med 14 filmdrasjerte tabletter i hver.

Eske som inneholder 12 x 1 og 60 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblister.

Eske som inneholder en boks med 60 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

De filmdrasjerte tablettene består av en tablettkjerne som er omgitt av en filmdrasjering for å hindre at helsepersonell blir eksponert for virkestoffet. Dersom de filmdrasjerte tablettene ved et uhell blir knust eller delt, skal helsepersonell bruke engangshansker beregnet for kjemoterapi, som kasseres på hensiktsmessig måte for å minimere risikoen for hudeksponering.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20 mg: 19-12694

50 mg: 19-12695

70 mg: 19-12696

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. august 2019

Dato for siste fornyelse: 25. juli 2023

10. OPPDATERINGSDATO

26.06.2023