

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast för behandling av vuxna patienter med: Ph+ akut lymfatisk leukemi (ALL) med resistens eller intolerans mot tidigare behandling.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Dasatinib Viatriis 20 mg filmdragerade tabletter
Dasatinib Viatriis 50 mg filmdragerade tabletter
Dasatinib Viatriis 70 mg filmdragerade tabletter
Dasatinib Viatriis 100 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Dasatinib Viatriis 20 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg dasatinib.

Hjälpämne(n) med känd effekt
Varje filmdragerad tablett innehåller 28 mg laktos (som monohydrat).

Dasatinib Viatriis 50 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg dasatinib.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 69 mg laktos (som monohydrat).

Dasatinib Viatris 70 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 70 mg dasatinib.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 97 mg laktos (som monohydrat).

Dasatinib Viatris 100 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg dasatinib.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 138 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Dasatinib Viatris 20 mg filmdragerade tabletter

Vit till benvit, bikonvex, rund filmdragerad tablett med en diameter på ca 5,6 mm, med "D7SB"präglat på den ena sidan och "20" på den andra sidan.

Dasatinib Viatris 50 mg filmdragerade tabletter

Vit till benvit, bikonvex, oval filmdragerad tablett med en längd på ca 11,0 mm och en bredd på ca 6,0 mm, med "D7SB" präglad på den ena sidan och "50" på den andra sidan.

Dasatinib Viatris 70 mg filmdragerade tabletter

Vit till benvit, bikonvex, rund filmdragerad tablett med en diameter på ca 9,1 mm, med "D7SB" präglad på den ena sidan och "70" på den andra sidan.

Dasatinib Viatris 100 mg filmdragerade tabletter

Vit till benvit, bikonvex, oval filmdragerad tablett med en längd på ca 15,1 mm och en bredd på ca 7,1 mm, med "D7SB" präglad på den ena sidan och "100" på den andra sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dasatinib Viatris är indicerat för behandling av vuxna patienter med:

- Philadelphia-kromosompositiv (Ph+) akut lymfatisk leukemi (ALL) med resistens eller intolerans mot tidigare behandling.

Dasatinib Viatris är indicerat för behandling av pediatrika patienter med:

- nydiagnostiserad Ph+ akut lymfatisk leukemi (ALL) i kombination med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska inledas av en läkare med erfarenhet av att diagnostisera och behandla patienter med leukemi.

Dosering

Vuxna patienter

Den rekommenderade startdosen för Ph+ ALL är 140 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population (Ph+ ALL)

Doseringen för barn och ungdomar baseras på kroppsvikt (se tabell 1). Dasatinib tas oralt en gång dagligen antingen som dasatinib filmdragerade tabletter eller som dasatinib pulver till oral suspension. Dosen bör räknas om var tredje månad på grund av viktändring, eller oftare om nödvändigt. Tabletter rekommenderas inte till patienter som väger mindre än 10 kg. Pulver till oral suspension ska användas till dessa patienter. Dosökning eller dosminskning rekommenderas enligt patientens svar och tolerabilitet. Det finns ingen erfarenhet av behandling med Dasatinib Viatris hos barn under 1 år.

Dasatinib filmdragerade tabletter och dasatinib pulver till oral suspension är inte bioekvivalenta. Patienter som kan svälja tabletter och som behöver byta från dasatinib pulver till oral suspension till dasatinib tabletter, eller patienter som inte kan svälja tabletter och önskar byta till oral suspension, kan göra det under förutsättning att rätt doseringsrekommendation följs.

Den rekommenderade dagliga startdosen av Dasatinib Viatris för pediatrika patienter framgår av tabell 1.

Tabell 1: Dosering av Dasatinib Viatris tabletter för pediatrika patienter med Ph+ ALL

| Kroppsvikt (kg) ^a | Daglig dos (mg) |
|------------------------------|-----------------|
| 10 - < 20 kg | 40 mg |
| 20 - < 30 kg | 60 mg |
| 30 - < 45 kg | 70 mg |
| ≥ 45 kg | 100 mg |

^a Tabletter rekommenderas inte till patienter som väger mindre än 10 kg; pulver till oral suspension ska användas till dessa patienter.

Behandlingstid

I kliniska studier fortsatte behandlingen med dasatinib av vuxna med Ph+ ALL till sjukdomsprogression eller till dess den inte längre tolererades av patienten. Effekten av att stoppa behandlingen, för långsiktigt sjukdomsutfall, efter det att ett cytogenetiskt eller molekylärt svar [inklusive fullständigt cytogenetiskt svar (CCyR), betydande molekylärt svar (MMR) och MR4.5] uppnåtts har inte undersökts.

I kliniska studier fortsatte behandlingen med dasatinib av barn med Ph+ ALL kontinuerligt i maximalt två år, i tillägg till behandlingsperioder med kemoterapi. För patienter som därefter genomgår stamcellstransplantation, kan behandling med dasatinib fortsätta ytterligare ett år efter transplantationen.

För att erhålla den rekommenderade dosen, finns Dasatinib Viatrix tillgänglig som 20 mg, 50 mg, 70 mg och 100 mg filmdragerade tabletter. Dosökning eller dosminskning rekommenderas enligt patientens respons och tolerabilitet.

Doshöjning

I kliniska studier på vuxna patienter med Ph+ ALL tilläts doshöjning till 180 mg en gång dagligen (Ph+ ALL) hos patienter som inte uppnådde ett hematologiskt eller cytogenetiskt svar med den rekommenderade startdosen.

Doshöjning rekommenderas inte för barn med Ph+ ALL eftersom dasatinib ges i kombination med kemoterapi till dessa patienter.

Dosjustering vid biverkningar

Myelosuppression

I kliniska studier hanterades myelosuppression genom behandlingsuppehåll, dosreduktion eller att behandlingen med studieläkemedlet avslutades. Transfusioner med trombocyter och röda blodkroppar gjordes när det ansågs lämpligt. Behandling med hematopoetisk tillväxtfaktor har använts hos patienter med kvarstående myelosuppression.

Riktlinjer för dosjustering för vuxna redovisas i tabell 2. Riktlinjer för pediatrika patienter med Ph+ ALL som behandlas i kombination med kemoterapi, redovisas i ett separat stycke efter tabellerna.

Tabell 2: Dosjustering vid neutropeni och trombocytopeni hos vuxna

| | | |
|--|---|--|
| Vuxna med Ph+ ALL (startdos 140 mg en gång dagligen) | ANC- värde < 0,5 x 10 ⁹ /l och/eller trombocyter < 10 x 10 ⁹ /l | 1 Kontrollera om cytopenin är relaterad till leukemin (benmärgsaspiration eller biopsi). |
|--|---|--|

| | | |
|--|--|--|
| | | <p>2 Om cytopenin inte är leukemirelaterad, sätt ut behandlingen till dess ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ och trombocyterna $\geq 20 \times 10^9/l$ och återuppta behandlingen med den ursprungliga startdosen.</p> <p>3 Vid recidiv av cytopeni, upprepa steg 1 och fortsätt behandlingen med en minskad dos på 100 mg en gång dagligen (andra tillfället) eller 80 mg en gång dagligen (tredje tillfället).</p> <p>4 Om cytopenin är relaterad till leukemin, överväg doshöjning till 180 mg en gång dagligen.</p> |
|--|--|--|

ANC: absolute neutrophil count (absolut antal neutrofiler)

För pediatrika patienter med Ph+ ALL rekommenderas ingen dosjustering i händelse av hematologiska toxiciteter av grad 1-4.

Om neutropeni och/eller trombocytopeni medför att nästa behandlingsperiod försenas med mer än 14 dagar, gör uppehåll i Dasatinib Viatrix-behandlingen och återuppta behandlingen med samma dosering när nästa behandlingsperiod är igång. Om neutropenin och/eller trombocytopenin kvarstår, och nästa behandlingsperiod försenas med ytterligare 7 dagar, gör en benmärgsundersökning för att bedöma celluläritet och procentandel av blaster. Om benmärgens celluläritet är < 10 %, sätt ut behandlingen med Dasatinib Viatrix till dess ANC > 500/ μ l ($0,5 \times 10^9/l$), behandlingen kan sen återupptas med full dos. Om benmärgens celluläritet är > 10 %, överväg återupptagande av behandling med Dasatinib Viatrix.

Icke-hematologiska biverkningar

Om en måttlig, grad 2, icke-hematologisk biverkning utvecklas med dasatinib, ska behandlingen avbrytas till dess biverkningen avklingat eller återgått till ursprungsvärdet. Behandlingen bör återupptas med samma dos om detta är första gången biverkning en inträffar eller med reducerad dos om biverkningen förekommit tidigare. Om en svår, grad 3 eller 4, icke-hematologisk biverkning utvecklas med dasatinib måste behandlingen sättas ut till dess biverkningen avklingat. Därefter kan behandlingen, om lämpligt, återupptas med en minskad dos beroende på biverkningens initiala svårighetsgrad. För patienter med Ph+ ALL som fått 140 mg en gång dagligen rekommenderas dosminskning till 100 mg en gång dagligen med ytterligare minskning från 100 mg en gång dagligen till 50 mg en gång dagligen vid behov. För pediatrika patienter med Ph+ ALL med icke-hematologiska biverkningar, kan dosen vid behov minskas en nivå enligt rekommendationerna för dosjustering vid hematologiska biverkningar som anges ovan.

Pleurautgjutning

Om pleurautgjutning diagnostiserats, bör behandling med dasatinib avbrytas tills patienten undersökts och är symtomfri eller har återgått till ursprungsstatus. Om tillståndet inte förbättras inom ungefär en vecka, bör behandling med diuretika eller kortikosteroider eller båda samtidigt övervägas (se avsnitt 4.4 och 4.8). Efter normalisering efter första episoden, bör återintroduktion av dasatinib på samma dosnivå övervägas. Efter normalisering efter påföljande episoder, bör dasatinib återintroduceras på en lägre dosnivå. Efter normalisering efter en svår (grad 3 eller 4) episod, kan behandlingen, om lämpligt, återupptas på en lägre dosnivå beroende på biverkningens initiala svårighetsgrad.

Dosreduktion vid samtidig användning av potenta

CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av potenta CYP3A4-hämmare och grapefruktjuice med Dasatinib Viatriis bör undvikas (se avsnitt 4.5). Om möjligt bör en alternativ samtidig medicinering med ingen eller minimal enzymhämmande effekt väljas. Om Dasatinib Viatriis ska administreras med en potent CYP3A4-hämmare, överväg dosminskning till:

- 40 mg dagligen för patienter som tar Dasatinib Viatriis 140 mg tabletter dagligen.
- 20 mg dagligen för patienter som tar Dasatinib Viatriis 100 mg tabletter dagligen.
- 20 mg dagligen för patienter som tar Dasatinib Viatriis 70 mg tabletter dagligen.

För patienter som tar Dasatinib Viatriis 60 mg eller 40 mg dagligen, överväg dosuppehåll till dess användning av CYP3A4-hämmaren är avslutad, eller byt till en lägre dos genom att använda

formuleringen pulver till oral suspension. Tillåt en washout-period på ungefär 1 vecka efter avslutad användning av hämmaren, innan Dasatinib Viatris sätts in igen.

Dessa reducerade doser av dasatinib väntas justera arean under kurvan (AUC) till det intervall som observerades utan CYP3A4-hämmare. Kliniska data finns emellertid inte tillgängliga för dessa dosjusteringar hos patienter som fått potenta CYP3A4-hämmare. Om dasatinib inte tolereras efter dosreduktion ska antingen användningen av den potenta CYP3A4-hämmaren upphöra eller uppehåll i behandling med dasatinib göras tills användningen av hämmaren har avbrutits. Tillåt en washout-period på ungefär 1 vecka efter avslutad användning av hämmaren, innan dasatinib-dosen ökas.

Särskilda populationer

Äldre

Inga kliniskt relevanta åldersrelaterade farmakokinetiska skillnader har setts hos dessa patienter. Inga specifika dosrekommendationer är nödvändiga till äldre.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med lätt, måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion kan använda den rekommenderade startdosen. Dasatinib Viatris ska dock användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniska studier har genomförts med dasatinib hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom njurclearance av dasatinib och dess metaboliter är < 4 % förväntas ingen minskning av totalclearance hos patienter med njurinsufficiens.

Administreringsätt

Dasatinib Viatris måste administreras oralt.

För att upprätthålla en konsekvent dosering och minimera risken för hudexponering får de filmdragerade tablettorna inte krossas, brytas, eller tuggas, de måste sväljas hela. Filmdragerade tabletter ska inte dispergeras eftersom exponeringen hos patienter som får en dispergerad tablett är lägre än hos dem som sväljer en hel tablett. För patienter som inte kan svälja tabletter, pediatrika patienter med Ph+ KML i kronisk fas eller Ph+ ALL och vuxna patienter med KML i kronisk fas, finns Dasatinib pulver till oral suspension att tillgå.

Dasatinib Viatris kan tas med eller utan föda och ska genomgående tas antingen på morgonen eller på kvällen. Dasatinib Viatris ska inte tas med grapefrukt eller grapefruktjuice (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Kliniskt relevanta interaktioner

Dasatinib är substrat för och hämmare av cytokrom P450 (CYP) 3A4. Det kan därför möjligen interagera med andra samtidigt administrerade läkemedel som primärt metaboliseras av eller modulerar aktiviteten hos CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av dasatinib och andra läkemedel eller substanser som kraftigt hämmar CYP3A4 (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, erytromycin, klaritromycin, ritonavir, telitromycin, grapefruktjuice) kan öka exponeringen för dasatinib. Samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare rekommenderas därför inte till patienter som får dasatinib (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av dasatinib och läkemedel som inducerar CYP3A4 (t.ex. dexametason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital eller (traditionella) växtbaserade innehållande *Hypericum perforatum* (även känd som johannesört)) kan kraftigt minska exponeringen för dasatinib och därigenom öka risken för terapivikt. Till patienter som får dasatinib bör därför alternativa samtidiga läkemedel med mindre potential för induktion av CYP3A4 väljas (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av dasatinib och ett CYP3A4-substrat kan öka exponeringen för CYP3A4-substratet. Försiktighet bör därför iakttas när dasatinib administreras samtidigt med CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt intervall, som t.ex. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil eller ergotalkaloider (ergotamin, dihydroergotamin) (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av dasatinib och en histamin-2(H₂)-antagonist (till exempel famotidin), protonpumpshämmare (t.ex. omeprazol) eller aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxid kan minska exponeringen för dasatinib. H₂-antagonister och protonpumpshämmare rekommenderas därför inte och medel innehållande aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxid bör ges minst 2 timmar före eller 2 timmar efter administrering av dasatinib (se avsnitt 4.5).

Särskilda populationer

Baserat på resultaten från en farmakokinetisk studie med enkeldos kan patienter med lätt, måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion använda den rekommenderade startdosen (se avsnitt 5.2). På grund av studiens begränsningar rekommenderas försiktighet vid administrering av dasatinib till patienter med nedsatt leverfunktion.

Viktiga biverkningar

Myelosuppression

Behandling med dasatinib är förknippad med anemi, neutropeni och trombocytopeni. Dessa biverkningar inträffar tidigare och mer frekvent hos patienter med KML i avancerad fas eller med Ph+ ALL än hos patienter med KML i kronisk fas. För vuxna patienter med Ph+ ALL, som behandlas med dasatinib som monoterapi, ska fullständig blodbild tas en gång i veckan de första 2 månaderna, därefter en gång i månaden eller när kliniskt indicerat.

Myelosuppression är i allmänhet reversibel och hanteras vanligtvis genom att tillfälligt avbryta behandlingen med dasatinib eller minska dosen. För pediatrika patienter med Ph+ ALL, som behandlas med dasatinib i kombination med kemoterapi, ska fullständig blodbild tas före behandlingsstart av varje period med kemoterapi och när kliniskt indicerat. Under konsolideringsperioderna med kemoterapi ska fullständig blodbild tas varannan dag tills återhämtning skett (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Blödning

Hos patienter med KML i kronisk fas (n=548), hade 5 patienter (1 %) som behandlats med dasatinib blödningar av grad 3 eller 4. I kliniska studier på patienter med KML i avancerad fas som fick den rekommenderade dosen av dasatinib (n=304), inträffade svår

blödning i det centrala nervsystemet (CNS) hos 1 % av patienterna. Ett fall hade dödlig utgång och var förknippat med Common Toxicity Criteria (CTC) grad 4 trombocytopeni. Gastrointestinal blödning av grad 3 eller 4 inträffade hos 6 % av patienterna med KML i avancerad fas och krävde vanligtvis avbrytande av behandlingen och transfusioner. Andra blödningar av grad 3 eller 4 inträffade hos 2 % av patienterna med KML i avancerad fas. De flesta blödningsrelaterade biverkningar hos dessa patienter var förknippade med trombocytopeni av grad 3 eller 4 (se avsnitt 4.8). Dessutom indikerar trombocytanalyser *in vitro* och *in vivo* att påverkan på trombocytaktiveringen är reversibel vid behandling med dasatinib.

Försiktighet bör iakttas om patienter måste ta läkemedel som hämmar trombocytfunktionen eller antikoagulantia.

Vätskeretention

Dasatinib är förknippat med vätskeretention. I fas III-studien på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas, rapporterades vätskeretention av grad 3 eller 4 hos 13 patienter (5 %) i den dasatinib-behandlade gruppen och hos 2 patienter (1 %) i den imatinib-behandlade gruppen efter minst 60 månaders uppföljning (se avsnitt 4.8). Hos alla dasatinib-behandlade patienter med KML i kronisk fas inträffade svår vätskeretention hos 32 patienter (6 %) som fick rekommenderad dos av dasatinib (n=548). I kliniska studier på patienter med KML i avancerad fas eller Ph+ ALL, som fick rekommenderad dos av dasatinib (n=304), rapporterades vätskeretention av grad 3 eller 4 hos 8 % av patienterna, vilket inkluderade pleurautgjutning och perikardiell utgjutning av grad 3

eller 4 hos 7 % respektive 1 % av patienterna. Hos dessa patienter rapporterades lungödem respektive pulmonell arteriell hypertension (PAH) av grad 3 eller 4 hos 1 % av patienterna.

Patienter som utvecklar symtom som tyder på pleurautgjutning, som t.ex. dyspné eller torrhosta bör utvärderas med lungröntgen. Pleurautgjutning av grad 3 eller 4 kan kräva thorakocentes och syrgasbehandling. Vätskeretentionsbiverkningar hanterades på sedvanligt sätt med understödjande vårdinsatser som inkluderade diuretika eller kortvariga steroidkurer (se avsnitt 4.2 och 4.8). Patienter som är 65 år eller äldre får oftare biverkningar som pleurautgjutning, dyspné, hosta, perikardiell utgjutning och hjärtsvikt än yngre patienter och ska därför monitoreras noggrant. Fall av chylothorax har också rapporterats hos patienter med pleurautgjutning (se avsnitt 4.8).

Pulmonell arteriell hypertension (PAH)

PAH (prekapillär pulmonell arteriell hypertension konfirmerad genom högersidig hjärkateterisering) har rapporterats som en biverkan vid dasatinib-behandling (se avsnitt 4.8). PAH rapporterades i dessa fall efter initiering av dasatinib-behandling men även efter mer än ett års behandling.

Patienter bör utvärderas för tecken och symtom på underliggande kardiopulmonell sjukdom före initiering av dasatinib-behandling. Ekokardiografi ska göras när behandling inleds hos alla patienter som har symtom på hjärtsjukdom och övervägas hos patienter med riskfaktorer för hjärt- eller lungsjukdom. Patienter som utvecklar dyspné och trötthet efter initiering av behandling bör utvärderas för vanliga etiologier inkluderande pleurautgjutning, lungödem, anemi eller lunginfiltration. Enligt rekommendationerna för hur

icke-hematologiska biverkningar ska hanteras (se avsnitt 4.2) bör dosen reduceras eller behandlingen avbrytas under utvärderingen. Om ingen orsak hittas, eller om ingen förbättring sker efter dosreduktion eller behandlingsavbrott, bör PAH övervägas. Diagnos ställs enligt normal klinisk praxis. Om PAH konfirmeras ska dasatinib-behandlingen avslutas för gott. Uppföljning bör ske enligt normal klinisk praxis. Förbättringar i hemodynamiska och kliniska parametrar har observerats för dasatinib-behandlade patienter med PAH efter avslutad dasatinib-behandling.

QT-förlängning

In vitro-data tyder på att dasatinib möjligen kan förlänga den kardiella ventrikulära repolariseringen (QT-intervallet) (se avsnitt 5.3). Hos 258 dasatinib-behandlade patienter och 258 imatinib-behandlade patienter med minst 60 månaders uppföljning i fas III-studien på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas, rapporterades QTc-förlängning hos 1 patient (< 1 %) i varje grupp som biverkning. Medianförändringen i QTcF från ursprungsvärdet var 3,0 msek hos dasatinib-behandlade patienter jämfört med 8,2 msek hos imatinib-behandlade patienter. Hos en patient (< 1 %) i varje grupp var QTcF > 500 msek. Hos 865 patienter med leukemi som behandlats med dasatinib i kliniska fas II-studier var de genomsnittliga förändringarna från utgångsvärdet för QTc-intervallet enligt Fridericia metod (QTcF) 4 – 6 msek; de övre 95 %-iga konfidensintervallerna för alla genomsnittliga förändringar från utgångsvärdet var < 7 msek (se avsnitt 4.8). Av de 2 182 patienter med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling som erhöll dasatinib i kliniska studier rapporterades QTc-förlängning som en biverkning för 15 (1 %) patienter. Hos tjugo av dessa patienter (1%) var QTcF > 500 msek.

Dasatinib bör ges med försiktighet till patienter som har eller kan utveckla ett förlängt QTc-intervall. Till denna kategori hör patienter med hypokalemi eller hypomagnesemi, patienter med kongenital QT-förlängning, patienter som tar antiarytmika eller andra läkemedel som leder till QT-förlängning och patienter som behandlas med kumulativt höga doser av antracyclin. Hypokalemi eller hypomagnesemi bör korrigeras innan dasatinib administreras.

Hjärtbiverkningar

I en randomiserad klinisk studie, som inkluderade patienter med tidigare hjärtsjukdom, studerades dasatinib hos 519 patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas. Hos patienter som tagit dasatinib rapporterades hjärtbiverkningarna hjärtsvikt/hjärtdysfunktion, perikardiell utgjutning, arrytmier, palpitationer, QT-intervallförlängning samt myokardinfarkt (inklusive fatal). Hjärtbiverkningar var mer frekventa hos patienter med riskfaktorer eller tidigare hjärtsjukdom. Patienter med riskfaktorer (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes) eller tidigare hjärtsjukdom (t.ex. tidigare perkutan koronarintervention, dokumenterad kransartärsjukdom) bör noggrant monitoreras med avseende på kliniska tecken eller symtom som tyder på hjärtdysfunktion så som bröstsmärtor, andfåddhet och diafores.

Om dessa kliniska tecken eller symtom utvecklas, rekommenderas läkaren att avbryta administreringen av dasatinib och överväga behovet av alternativ behandling. Efter normalisering bör en funktionell bedömning utföras innan dasatinib-behandling återupptas. Dasatinib-behandling kan återupptas på ursprunglig

dosnivå vid milda/måttliga biverkningar (\leq grad 2) och på en lägre dosnivå vid svåra biverkningar (\geq grad 3) (se avsnitt 4.2). Patienter som fortsätter med behandling bör monitoreras periodiskt.

Patienter med okontrollerad eller betydande kardiovaskulär sjukdom var inte inkluderade i de kliniska studierna.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

BCR-ABL-tyrosinkinashämmare har förknippats med trombotisk mikroangiopati (TMA), inklusive individuella fallrapporter för dasatinib (se avsnitt 4.8). Om laboratorieanalyser eller kliniska undersökningar påvisar TMA hos en patient som tar dasatinib, ska behandlingen med dasatinib avbrytas och en grundlig utvärdering av TMA göras, inklusive ADAMTS13-aktivitet och anti-ADAMTS13-antikroppsbestämning. Behandling med dasatinib ska inte återupptas om mängden anti-ADAMTS13-antikroppar är förhöjd samtidigt som ADAMTS13-aktiviteten är låg.

Hepatit B-reakivering

Hos kroniska bärare av hepatit B virus har reaktivering av hepatit B förekommit efter att dessa patienter fått BCR-ABL tyrosinkinashämmare. Vissa fall ledde till akut leversvikt eller fulminant hepatit med levertransplantation eller dödlig utgång som följd.

Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Dasatinib Viatrix påbörjas. Specialister på leversjukdomar och på behandling av hepatit B bör konsulteras innan behandling påbörjas hos patienter som testats positivt för hepatit B-serologi (inräknat dem med aktiv sjukdom) och vid patienter som testats positivt för HBV-infektion under behandlingen. Bärare av HBV som behöver behandling med Dasatinib Viatrix ska följas noga avseende tecken

och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och i flera månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.8).

Effekter på tillväxt och utveckling hos pediatrika patienter

Behandlingsrelaterade biverkningar kopplade till bentillväxt och benutveckling rapporterades för 6 patienter (4,6 %) i studier där imatinibresistent/intoleranta pediatrika patienter med Ph+ KML i kronisk fas och behandlingsnaiva pediatrika patienter med Ph+ KML i kronisk fas behandlades med dasatinib i minst 2 år, en av dessa var av allvarlig intensitet (tillväxthämning av grad 3). Dessa 6 fall inkluderade fall av fördröjd epifysförslutning, osteopeni, tillväxthämning och gynekomasti (se avsnitt 5.1). Dessa resultat är svåra att tolka i samband med kroniska sjukdomar som KML och kräver långvarig uppföljning

Behandlingsrelaterade biverkningar kopplade till bentillväxt och benutveckling rapporterades för 1 patient (0,6 %) i studier där pediatrika patienter med nydiagnostiserad Ph+ ALL behandlades med dasatinib i kombination med kemoterapi i maximalt 2 år. Det var ett fall av osteopeni av grad 1.

Tillväxthämning har observerats hos pediatrika patienter som behandlas med SPRYCEL i kliniska prövningar (se avsnitt 4.8). En nedåtgående trend i förväntad längd har observerats efter behandling i maximalt 2 år, i samma grad som observerats vid användning med enbart kemoterapi, utan att påverka förväntad vikt och BMI och utan samband mellan hormonella abnormiteter eller andra laboratorieparametrar. Övervakning av bentillväxt och benutveckling hos pediatrika patienter rekommenderas.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Varje filmdragerad tablett innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aktiva substanser som kan öka plasmakoncentrationen av dasatinib

In vitro-studier tyder på att dasatinib är ett CYP3A4-substrat. Samtidig användning av dasatinib och läkemedel eller substanser som kraftigt hämmar CYP3A4 (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, erytromycin, klaritromycin, ritonavir, telitromycin och grapefruktjuice) kan öka exponeringen för dasatinib. Systemisk administrering av en potent CYP3A4-hämmare rekommenderas därför inte till patienter som får dasatinib (se avsnitt 4.2).

Vid kliniskt relevanta koncentrationer var bindningen av dasatinib till plasmaproteiner cirka 96 %, baserat på resultat från försök *in vitro*. Inga studier har gjorts för att utvärdera interaktioner mellan dasatinib och andra proteinbundna läkemedel. Möjligheten till förskjutning och dess kliniska relevans är okänd.

Aktiva substanser som kan minska plasmakoncentrationen av dasatinib

När dasatinib gavs efter 8 dagars daglig kvällsadministrering av 600 mg rifampicin, en potent CYP3A4-inducerare, minskade dasatinibs AUC med 82 %. Andra läkemedel som inducerar

CYP3A4-aktivitet (t.ex. dexametason, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital och (traditionella) växtbaserade innehållande *Hypericum perforatum* (även känd som johannesört)) kan också öka metabolismen och minska koncentrationerna av dasatinib i plasma. Samtidig användning av potenta CYP3A4-inducerare och dasatinib rekommenderas därför inte. För patienter hos vilka rifampicin eller andra CYP3A4-inducerare är indicerade bör alternativa läkemedel med mindre potential för enzyminduktion användas. Samtidig användning av dexametason, en svag CYP3A4-inducerare, och dasatinib är möjlig: AUC för dasatinib förväntas minska med cirka 25 % vid samtidig användning med dexametason, vilket inte anses vara kliniskt relevant.

Histamin-2-antagonister och protonpumpshämmare

Långvarig suppression av magsaftsutsöndring genom H₂-antagonister eller protonpumpshämmare (t.ex. famotidin och omeprazol) minskar sannolikt exponeringen för dasatinib. Administrering av famotidin 10 timmar före en enkeldos av dasatinib minskade exponeringen för dasatinib med 61 % i en enkeldosstudie med friska försökspersoner. I en studie med 14 friska frivilliga, där en 100 mg-dos av dasatinib administrerades 22 timmar efter 4 dagars behandling med 40 mg omeprazol (steady state), minskade AUC för dasatinib med 43 % och C_{max} med 42 %. Användning av antacida bör därför övervägas i stället för H₂-antagonister eller protonpumpshämmare hos patienter som får dasatinib (se avsnitt 4.4).

Antacida

Icke-kliniska data visar att dasatinibs löslighet är pH-beroende. Samtidig användning av

aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxidantacida och dasatinib minskade AUC för en enkeldos dasatinib med 55 % och C_{\max} med 58 % hos friska försökspersoner. Inga relevanta förändringar i koncentration av eller exponering för dasatinib kunde emellertid iakttas när antacida administrerades 2 timmar före en enkeldos av dasatinib. Antacida bör sålunda administreras minst 2 timmar före eller 2 timmar efter administrering av dasatinib (se avsnitt 4.4).

Aktiva substanser, vars plasmakoncentrationer kan förändras av dasatinib

Samtidig användning av dasatinib och ett CYP3A4-substrat kan öka exponeringen för CYP3A4-substratet. I en studie med friska försökspersoner ökade en enkeldos på 100 mg dasatinib AUC och C_{\max} för simvastatin, ett känt CYP3A4-substrat, med 20 respektive 37 %. Det kan inte uteslutas att effekten blir större efter upprepade doser av dasatinib. Därför bör CYP3A4-substrat med ett känt smalt terapeutiskt intervall (som t.ex. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozyd, kinidin, bepridil eller ergotalkaloider [ergotamin, dihydroergotamin]) administreras med försiktighet till personer som får dasatinib (se avsnitt 4.4).

In vitro-data tyder på en potentiell risk för interaktion med CYP2C8-substrat såsom glitazoner.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmetoder för män och kvinnor

Både sexuellt aktiva män och fertila kvinnor skall använda effektiva preventivmetoder under behandling.

Graviditet

Baserat på erfarenhet från människa misstänks dasatinib orsaka kongenitala missbildningar, såsom skador på neuralröret, och skadliga farmakologiska effekter på fostret när det ges under graviditet. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Dasatinib Viatris skall användas under graviditet endast då kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med dasatinib. Om Dasatinib Viatris används under graviditet måste patienten informeras om den potentiella risken för fostret.

Amning

Data om utsöndring av dasatinib i modersmjölk hos människa eller djur är otillräckliga/begränsade. Fysikalisk-kemiska och tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data för dasatinib tyder på utsöndring i modersmjölk och en risk för barn som ammas kan inte uteslutas.

Amning bör upphöra under behandling med Dasatinib Viatris.

Fertilitet

I djurstudier påverkades inte fertiliteten hos han- och honråttor av behandling med dasatinib (se avsnitt 5.3). Läkare och andra vårdgivare bör rådgöra med manliga patienter i lämplig ålder om möjliga effekter av Dasatinib Viatris på fertilitet, och denna rådgivning kan innefatta övervägande av att spara sperma.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dasatinib Viatris har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör informeras om möjliga biverkningar, som t.ex. yrsel eller dimsyn under behandling med

dasatinib. Försiktighet bör därför rekommenderas vid bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattad säkerhetsprofil

Data som redovisas nedan avspeglar exponeringen för dasatinib som monoterapi vid alla doser som testats i kliniska studier, (N = 2 900) inkluderande; 324 vuxna patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas; 2 388 vuxna patienter med imatinibresistent eller intolerant KML i kronisk eller avancerad fas, eller Ph+ ALL; 188 pediatrika patienter. För 2 712 vuxna patienter med KML i kronisk eller avancerad fas, eller med Ph+ ALL, var behandlingens medianduration 19,2 månader (intervall 0-93,2 månader).

I en randomiserad studie hos patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas var mediandurationen av behandlingen ungefär 60 månader. Behandlingens medianduration för 1 618 patienter med KML i kronisk fas, var 29 månader (intervall 0-92,9 månader). Behandlingens medianduration för 1094 patienter med KML i avancerad fas eller Ph+ ALL var 6,2 månader (intervall 0-93,2 månader). Bland 188 patienter i pediatrika studier var mediandurationen av behandlingen 26,3 månader (intervall 0-99,6 månader). I delmängden av 130 dasatinib-behandlade pediatrika patienter med KML i kronisk fas var mediandurationen av behandlingen 42,3 månader (intervall 0,1-99,6 månader).

Majoriteten av de patienter som behandlats med dasatinib upplevde biverkningar vid något tillfälle. I den totala populationen av 2 712 dasatinib-behandlade vuxna patienter upplevde 520 (19 %) biverkningar som ledde till behandlingsavbrott.

Den övergripande säkerhetsprofilen för dasatinib hos den pediatrika populationen med Ph+ KML i kronisk fas liknade den hos den vuxna populationen oavsett formulering, förutom att ingen perikardiell effusion, pleural effusion, lungödem eller lunghypertension rapporterades hos den pediatrika populationen. Av de 130 dasatinib-behandlade pediatrika patienterna med KML i kronisk fas upplevde 2 (1,5 %) biverkningar som ledde till avbrytande av behandlingen.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar, med undantag för laboratorieavvikelser, rapporterades hos patienter som behandlades med dasatinib som monoterapi i kliniska studier samt efter att dasatinib introducerades på marknaden (tabell 3). Dessa biverkningar presenteras efter organsystemklass och frekvens. Frekvensen definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3: Tabulerad sammanfattning av biverkningar

| Infektioner och infestationer | |
|--------------------------------------|--|
| <i>Mycket vanliga</i> | infektion (inklusive bakteriell, viral, svamp och icke-specificerad) |
| <i>Vanliga</i> | lunginflammation (inklusive bakteriell, viral och svamporsakad), |

| | |
|---------------------------------|--|
| | infektion/inflammation i övre luftvägarna, herpesvirusinfektion (inklusive cytomegalovirus - CMV), enterokolit, sepsis (inklusive mindre vanliga fall med dödlig utgång) |
| <i>Ingen känd frekvens</i> | hepatit B-reaktivering |
| Blod och lymfsystemet | |
| <i>Mycket vanliga</i> | myelosuppression (inklusive anemi, neutropeni och trombocytopeni) |
| <i>Vanliga</i> | febril neutropeni |
| <i>Mindre vanliga</i> | lymfadenopati, lymfopeni |
| <i>Sällsynta</i> | aplasia pure red cell |
| Immunsystemet | |
| <i>Mindre vanliga</i> | överkänslighet (inklusive erythema nodosum) |
| <i>Sällsynta</i> | anafylaktisk chock |
| Endokrina systemet | |
| <i>Mindre vanliga</i> | hypotyreos |
| <i>Sällsynta</i> | hypertyreos, tyreoidit |
| Metabolism och nutrition | |
| <i>Vanliga</i> | aptitstörningar ^a , hyperurikemi |
| <i>Mindre vanliga</i> | tumörlyssyndrom, dehydrering, hypoalbuminemi, hyperkolesterolemia |
| <i>Sällsynta</i> | diabetes mellitus |
| Psykiska störningar | |

| | |
|---|--|
| <i>Vanliga</i> | depression, sömnlöshet |
| <i>Mindre vanliga</i> | ångest, förvirring, labil affekt, minskad libido |
| Centrala och perifera nervsystemet | |
| <i>Mycket vanliga</i> | huvudvärk |
| <i>Vanliga</i> | neuropati (inklusive perifer neuropati), yrsel, smakförändring, somnolens |
| <i>Mindre vanliga</i> | CNS-blödning ^{*b} , synkope, tremor, amnesi, balansrubbing |
| <i>Sällsynta</i> | cerebrovaskulär insult, transitorisk ischemisk attack, krampanfall, optikusneurit, paralyt av 7:e kranialnerven, demens, ataxi |
| Ögon | |
| <i>Vanliga</i> | synrubbingar (inklusive synstörning, dimsyn och nedsatt synskärpa), torrögdhet |
| <i>Mindre vanliga</i> | synnedsättning, konjunktivit, fotofobi, ökat tårflöde |
| Öron och balansorgan | |
| <i>Vanliga</i> | tinnitus |
| <i>Mindre vanliga</i> | hörselnedsättning, vertigo |
| Hjärtat | |
| <i>Vanliga</i> | hjärtsvikt/hjärtdysfunktion ^{*c} , perikardiell utgjutning*, arytm (inklusive takykardi), hjärtklappning |

| | |
|--|---|
| <i>Mindre vanliga</i> | myokardinfarkt (ibland med dödlig utgång)*, EKG QT-förlängning*, perikardit, ventrikulär arytm (inklusive ventrikulär takykardi) angina pectoris, kardiomegali, EKG onormal T-våg, förhöjt troponin |
| <i>Sällsynta</i> | lunghjärta, myokardit, akut koronarsyndrom, hjärtstillestånd, EKG PQ-förlängning, kranskärlssjukdom, pleuroperikardit |
| <i>Ingen känd frekvens</i> | förmaksflimmer/förmaksfladder |
| Blodkärl | |
| <i>Mycket vanliga</i> | blödning* ^d |
| <i>Vanliga</i> | hypertoni, blodvallning |
| <i>Mindre vanliga</i> | hypotoni, tromboflebit, trombos |
| <i>Sällsynta</i> | djup ventrombos, emboli, livedo reticularis |
| <i>Ingen känd frekvens</i> | trombotisk mikroangiopati |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | |
| <i>Mycket vanliga</i> | pleurautgjutning*, dyspné |
| <i>Vanliga</i> | lungödem*, pulmonell hypertoni*, lunginfiltration, pneumonit, hosta |
| <i>Mindre vanliga</i> | |

| | |
|--------------------------------|--|
| | pulmonell arteriell hypertension (PAH), bronkialspasm, astma, chylothorax* |
| <i>Sällsynta</i> | lungemboli, ARDS |
| <i>Ingen känd frekvens</i> | interstitiell lungsjukdom |
| Magtarmkanalen | |
| <i>Mycket vanliga</i> | diarré, kräkningar, illamående, buksmärta |
| <i>Vanliga</i> | gastrointestinal blödning*, kolit (inklusive neutropen kolit), gastrit, slemhinneinflammation (inklusive mukositis/stomatit), dyspepsi, utspänd buk, förstoppning, mjukvävnadssjukdom i munnen |
| <i>Mindre vanliga</i> | pankreatit (inklusive akut pankreatit), sår i övre magtarmkanalen, esofagit, ascites*, anal fissur, dysfagi, gastroesofageal refluxsjukdom |
| <i>Sällsynta</i> | proteinförlorande gastroenteropati, ileus, analfistel |
| <i>Ingen känd frekvens</i> | dödlig gastrointestinal blödning* |
| Lever och gallvägar | |
| <i>Mindre vanliga</i> | hepatit, kolekystit, kolestas |
| Hud och subkutan vävnad | |
| <i>Mycket vanliga</i> | hudutslag ^e |
| <i>Vanliga</i> | |

| | |
|--|---|
| | alopeci, dermatit (inklusive eksem), pruritus, akne, torr hud, urticaria, hyperhidros |
| <i>Mindre vanliga</i> | neutrofil dermatos, fotosensibiliseringsreaktion, pigmentrubbning, pannikulit, hudsår, bullösa sjukdomar, nagelsjukdomar, palmo-plantar erytrodysestesisyndrom, hårrubbningar |
| <i>Sällsynta</i> | leukocytoklastisk vaskulit, hudfibros |
| <i>Ingen känd frekvens</i> | Stevens-Johnsons syndrom ^f |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | |
| <i>Mycket vanliga</i> | muskuloskeletal smärta ^g |
| <i>Vanliga</i> | artralgi, myalgi, muskelsvaghet, muskuloskeletal stelhet, muskelkramp |
| <i>Mindre vanliga</i> | rabdomyolys, osteonekros, muskelinflammation, tendonit, artrit |
| <i>Sällsynta</i> | fördröjd epifysförslutning ^h , tillväxthämning ^h |
| Njurar och urinvägar | |
| <i>Mindre vanliga</i> | nedsatt njurfunktion (inklusive njursvikt), täta urinträngningar, proteinuri |

| | |
|--|---|
| <i>Ingen känd frekvens</i> | nefrotiskt syndrom |
| Graviditet, puerperium och perinatal | |
| <i>Sällsynta</i> | abort |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | |
| <i>Mindre vanliga</i> | gynekomasti, menstruationsrubbingar |
| Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället | |
| <i>Mycket vanliga</i> | perifert ödem ⁱ , trötthet, feber, ansiktsödem ^j |
| <i>Vanliga</i> | asteni, smärta, bröstsmärta, generaliserat ödem* ^k , frossbrytningar |
| <i>Mindre vanliga</i> | sjukdomskänsla, andra ytliga ödem ^l |
| <i>Sällsynta</i> | gångstörning |
| Undersökningar | |
| <i>Vanliga</i> | viktminskning, viktökning |
| <i>Mindre vanliga</i> | ökning av kreatinfosfokinas i blod, ökning av gamma-GT |
| Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer | |
| <i>Vanliga</i> | kontusion |

^a Inkluderar minskad aptit, tidig mättnad och ökad aptit.

^b Inkluderar blödning i centrala nervsystemet, cerebralt hematoma, cerebral blödning, extraduralt hematoma, intrakraniell blödning, hemorragisk stroke, subaraknoidal blödning, subduralt hematoma och subdural blödning.

^c Inkluderar ökad utsöndring av natriuretisk peptid av typ B (BNP), ventrikulär dysfunktion, vänstersidig ventrikulär dysfunktion, högersidig ventrikulär dysfunktion, hjärtsvikt, akut hjärtsvikt, kronisk hjärtsvikt, kongestiv hjärtsvikt, kardiomyopati, kongestiv kardiak diastolisk dysfunktion, nedsatt ejektionsfraktion och ventrikulär svikt, vänstersidig ventrikulär svikt, högersidig ventrikulär svikt och ventrikulär hyperkinesi.

d

Exkluderar gastrointestinal blödning och CNS-blödning: Dessa biverkningsorganklass respektive centrala och perifera nervsystemets organklass

e

Inkluderar läkemedelsutslag, erytem, erythema multiforme, erytros, exfoliativa utslag, generaliserat erytem, genitala utslag, värmeutslag, miliaria, pustulös psoriasis, utslag, erytematösa utslag, follikulära utslag, generaliserade utslag, makulära utslag, makulopapulära utslag, papulär kliande utslag, pustulära utslag, vesikulära utslag, hudexfoliering, hudirritation, toxiska utslag, vesikulär urtikaria och vaskulitutslag.

^f Efter

marknadsföringen har enskilda fall av Stevens-Johnsons syndrom rapporterats. Kunde inte

fastställas om dessa mukokutana biverkningar var direkt relaterade till dasatinib eller samtidigt läkemedel.

g

Muskuloskeletal smärta har rapporterats under eller efter avslutad behandling.

^h Rapporterat som vanliga i pediatrika kliniska studier.

ⁱ Gravitationsödem, lokalt ödem och perifert ödem.

j

Konjunktivalt ödem, ögonödem, ögonsvullnad, ögonlocksödem, ansikt: läppödem, makulärt ödem, munödem, orbitalt ödem, periorbitalt ödem

ansiktssvullnad.

^k Övervätskning, vätskeretention, gastrointestinalt ödem, generaliserat ödem, ödem, ödem på grund av hjärtsjukdom, perinefritisk utgjutning, sekundärt ödem och visceralt ödem.

Genital svullnad, ödem på incisionstället, genitalödem, penilt ödem, penil svullnad, skrotumödem, hudsvullnad, testikelödem och vulvovagi

* För ytterligare detaljer, se "Beskrivning av utvalda biverkningar".

Beskrivning av utvalda biverkningar

Myelosuppression

Behandling med Dasatinib Viatrix är förknippad med anemi, neutropeni och trombocytopeni. Dessa biverkningar uppträder tidigare och oftare hos patienter med KML i framskriden fas eller Ph+ ALL än hos patienter med KML i kronisk fas (se avsnitt 4.4).

Blödning

Olika typer av läkemedelsrelaterade blödningsbiverkningar, från petekier och epistaxis till gastrointestinal blödning och CNS-blödning av grad 3 eller 4, rapporterades hos patienter som tog dasatinib (se avsnitt 4.4).

Vätskeretention

Diverse biverkningar, som t.ex. pleurautgjutning, ascites, lungödem och perikardiell utgjutning med eller utan ytligt ödem kan kollektivt beskrivas som "vätskeretention". I studien på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas, rapporterades dasatinib-relaterade vätskeretentionsbiverkningar inklusive pleurautgjutning (28 %), ytligt ödem (14 %), pulmonell hypertoni (5 %), generaliserat ödem (4 %) och perikardiell utgjutning (4 %) efter

minst 60 månaders uppföljning. Kongestiv hjärtsvikt/hjärtdysfunktion och lungödem rapporterades hos <2 % av patienterna.

Den kumulativa frekvensen av dasatinib-relaterad pleurautgjutning (alla grader) över tid var 10 % vid 12 månader, 14 % vid 24 månader, 19 % vid 36 månader, 24 % vid 48 månader och 28 % vid 60 månader. Sammanlagt 46 dasatinib-behandlade patienter hade återkommande pleurautgjutningar. Sjutton patienter hade 2 separata biverkningar, 6 hade 3 biverkningar, 18 hade 4-8 biverkningar och 5 hade > 8 pleurautgjutningar.

Mediantiden till den första dasatinib-relaterade pleurautgjutningen av grad 1 eller 2 var 114 veckor (intervall: 4-299 veckor). Mindre än 10 % av patienterna med pleurautgjutning hade svår (grad 3 eller 4) dasatinib-relaterad pleurautgjutning. Mediantiden till den första dasatinib-relaterade pleurautgjutningen av grad ≥ 3 var 175 veckor (intervall: 114-274 veckor). Mediandurationen för dasatinib-relaterad pleurautgjutning (alla grader) var 283 dagar (~ 40 veckor).

Pleurautgjutningarna var oftast reversibla och kontrollerades genom att avbryta Dasatinib Viatrix-behandlingen samt använda diuretika eller andra lämpliga understödjande vårdinsatser (se avsnitt 4.2 eller 4.4). Bland dasatinib-behandlade patienter med läkemedelsrelaterad pleurautgjutning (n=73) gjorde 45 (62 %) uppehåll i doseringen och 30 (41 %) gick ner i dosering. Dessutom behandlades 34 (47 %) med diuretika, 23 (32 %) med kortikosteroider och 20 (27 %) med både kortikosteroider och diuretika. Nio patienter (12 %) genomgick terapeutisk thorakocentes.

Sex procent av de dasatinib-behandlade patienterna avslutade behandlingen på grund av läkemedelsrelaterad pleurautgjutning. Pleurautgjutning försämrade inte patientens förmåga att svara på

behandlingen. Bland de dasatinib-behandlade patienterna med pleurautgjutning uppnådde 96 % frekvensen av bekräftat fullständigt cytogenetiskt svar (confirmed Complete Cytogenetic Response = cCCyR), 82 % uppnådde frekvensen av betydande molekylärt svar (Major Molecular Response = MMR) och 50 % uppnådde MR4.5 trots doseringsuppehåll och dosjustering.

Se avsnitt 4.4 för ytterligare information om patienter med KML i kronisk fas och KML i avancerad fas eller Ph+ ALL.

Fall av chylothorax har rapporterats hos patienter med pleurautgjutning. Vissa fall av chylothorax försvann efter utsättning av dasatinib, avbrott eller dosreduktion, men de flesta fall krävde också ytterligare behandling.

Pulmonell arteriell hypertension (PAH)

PAH (prekapillär pulmonell arteriell hypertension konfirmerad genom högersidig hjärkateterisering) har rapporterats som en biverkan vid dasatinib-behandling. PAH rapporterades i dessa fall efter initiering av dasatinib-behandling men även efter mer än ett års behandling. Patienter som under dasatinib-behandling rapporterades ha PAH hade oftast annan samtidig läkemedelsbehandling eller andra komorbiditeter i tillägg till den underliggande maligniteten. Förbättringar i hemodynamiska och kliniska parametrar har observerats för dasatinib-behandlade patienter med PAH efter avslutad dasatinib-behandling.

QT-förlängning

I fas III-studien på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas hade 1 av de dasatinib-behandlade patienterna (< 1 %) en QTcF > 500 msek efter minst 12 månaders uppföljning (se avsnitt 4.4). Inga ytterligare patienter rapporterades ha en QTcF > 500 msek efter minst 60 månaders uppföljning.

I 5 kliniska fas II-studier på patienter med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling togs upprepade EKG, vid definierade tidpunkter före och under behandling, på 865 patienter som behandlades med dasatinib 70 mg två gånger dagligen. Proverna analyserades centralt. QT-intervallet korrigerades för hjärtfrekvensen enligt Fridericia-metoden. Vid samtliga tidpunkter efter dosering på dag 8 var förändringen i QTcF-intervall i medeltal 4-6 msek från utgångsvärdet, med 95 % övre konfidensintervall < 7 msek. Av de 2 182 patienter med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling som fick dasatinib i kliniska studier, rapporterades QTc-förlängning som en biverkan hos 15 (1 %) patienter. Tjugoen patienter (1 %) hade en QTcF > 500 msek (se avsnitt 4.4).

Hjärtbiverkningar

Patienter med riskfaktorer eller tidigare hjärtsjukdom bör monitoreras noggrant med avseende på tecken eller symtom som tyder på hjärtdysfunktion och bör utredas och behandlas på lämpligt sätt (se avsnitt 4.4).

Hepatit B-reakivering

Hepatit B-reakivering har rapporterats i samband med BCR-ABL TKI. Vissa fall ledde till akut leversvikt eller fulminant hepatit med levertransplantation eller dödlig utgång som följd (se avsnitt 4.4).

I fas III dosoptimeringsstudien på patienter med KML i kronisk fas med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling (median behandlingstid 30 månader) var incidensen av pleurautgjutning och hjärtsvikt/hjärtdysfunktion lägre hos patienter som behandlades med dasatinib 100 mg en gång dagligen än hos de som behandlades med dasatinib 70 mg två gånger dagligen.

Även myelosuppression rapporterades mindre ofta i behandlingsgruppen med doseringen 100 mg en gång dagligen (se Laboratorietestavvikelser nedan). Mediandurationen för behandling i 100 mg en gång dagligen-gruppen var 37 månader (intervall 1-91 månader). Kumulativa frekvensen av utvalda biverkningar som rapporterades för den rekommenderade startdosen 100 mg en gång dagligen visas i tabell 4a.

Tabell 4a: Utvalda biverkningar som rapporterades i fas III dosoptimeringsstudien (imatinib- intoleranta eller resistent patienter med KML i kronisk fas)^a

| | Minst 2 års uppföljning | | Minst 5 års uppföljning | | Minst 7 års uppföljning | |
|----------------------------------|-------------------------|----------|-------------------------|----------|-------------------------|----------|
| | Alla grader | Grad 3/4 | Alla grader | Grad 3/4 | Alla grader | Grad 3/4 |
| Rekommenderad terminologi | Procent (%) patienter | | | | | |
| Diarré | 27 | 2 | 28 | 2 | 28 | 2 |
| Vätskretention | 34 | 4 | 42 | 6 | 48 | 7 |
| Ytligt ödem | 18 | 0 | 21 | 0 | 22 | 0 |
| Pleurautgjutning | 18 | 2 | 24 | 4 | 28 | 5 |
| Generaliserat ödem | 3 | 0 | 4 | 0 | 4 | 0 |
| | 2 | 1 | 2 | 1 | 3 | 1 |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| | 11 | 1 | 11 | 1 | 12 | 1 |
| | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 |

| | | | | | | |
|---------------------------|--|--|--|--|--|--|
| Perikardiell utgjutning | | | | | | |
| Pulmonell hypertensjon | | | | | | |
| Blödning | | | | | | |
| Gastrointestinal blödning | | | | | | |

^a Resultat från fas III dosoptimeringsstudien rapporterat för populationen med rekommenderad startdos på 100 mg en gång dagligen (n=165)

I fas III dosoptimeringsstudien på patienter med KML i avancerad fas och Ph+ ALL, var median behandlingstid 14 månader för KML i accelererad fas, 3 månader för myeloisk blastisk KML, 4 månader för lymfoid blastisk KML och 3 månader för Ph+ ALL. Utvalda biverkninger som rapporterades med den rekommenderade startdosen 140 mg en gång dagligen visas i tabell 4b. En behandlingsregim på 70 mg två gånger dagligen studerades också. Behandlingsregimen 140 mg en gång dagligen hade en effektprofil jämförbar med behandlingsregimen 70 mg två gånger dagligen, men en mer gynnsam säkerhetsprofil.

Tabell 4b: Utvalda biverkninger som rapporterades i fas III dosoptimeringsstudien: KML i avancerad fas och Ph+ ALL^a

| | |
|--|--------------------------------|
| | 140 mg en gång dagligen |
|--|--------------------------------|

| | n = 304 | |
|--------------------------------|-----------------------|----------|
| | Alla grader | Grad 3/4 |
| Rekommenderad terminologi | Procent (%) patienter | |
| Diarré | 28 | 3 |
| Vätskeretention | 33 | 7 |
| Ytligt ödem | 15 | < 1 |
| Pleurautgjutning | 20 | 6 |
| Generaliserat ödem | 2 | 0 |
| Hjärtsvikt/ | 1 | 0 |
| Hjärt-dysfunktion ^b | 2 | 1 |
| Perikardiell utgjutning | 1 | 1 |
| Lungödem | 23 | 8 |
| Blödning | 8 | 6 |
| Gastrointestinal blödning | | |

a Resultat från fas III dosoptimeringsstudien rapporterat för populationen med rekommenderad startdos på 140 mg en gång om dagen (n=304) vid 2 års final studieuppföljning.

b Inkluderar ventrikulär dysfunktion, hjärtsvikt, kongestiv hjärtsvikt, kardiomyopati, kongestiv kardiomyopati, diastolisk dysfunktion, nedsatt ejektionsfraktion och ventrikulär svikt.

Det finns även resultat från två studier med totalt 161 pediatrika patienter med Ph+ ALL där dasatinib gavs i kombination med kemoterapi. I den pivotala studien fick 106 patienter dasatinib i kombination med kemoterapi i en kontinuerlig doseringsregim. I en stödjande studie omfattande 55 pediatrika patienter, fick 35 patienter dasatinib i kombination med kemoterapi i en icke-kontinuerlig doseringsregim (två veckors behandling följt av 1-2

veckor utan behandling), och 20 patienter fick dasatinib i kombination med kemoterapi i en kontinuerlig doseringsregim. Av de 126 pediatrika Ph+ ALL-patienter som behandlades med dasatinib i en kontinuerlig doseringsregim, var mediantiden för behandling 23,6 månader (intervall 1,4-33 månader).

Av de 126 pediatrika Ph+ ALL-patienterna med kontinuerlig doseringsregim upplevde 2 (1,6 %) patienter biverkningar som ledde till behandlingsavbrott. Biverkningar rapporterade med frekvensen ≥ 10 % i dessa två pediatrika studier för patienter med kontinuerlig doseringsregim framgår av tabell 5. Observera att pleurautgjutning rapporterades för 7 patienter (5,6 %) i denna grupp och den biverkningen är därför inte med i tabellen.

Tabell 5: Biverkningar rapporterade för ≥ 10 % av de pediatrika patienterna med Ph+ ALL som behandlades med dasatinib med kontinuerlig doseringsregim i kombination med kemoterapi (N=126)^a

| Procent (%) patienter | | |
|-----------------------|-------------|----------|
| Biverkning | Alla grader | Grad 3/4 |
| Febril neutropeni | 27,0 | 26,2 |
| Illamående | 20,6 | 5,6 |
| Kräkningar | 20,6 | 4,8 |
| Buksmärta | 14,3 | 3,2 |
| Diarré | 12,7 | 4,8 |
| Feber | 12,7 | 5,6 |
| Huvudvärk | 11,1 | 4,8 |
| Minskad aptit | 10,3 | 4,8 |
| Trötthet | 10,3 | 0 |

^a Av totalt 106 patienter i den pivotala studien, fick 24 patienter pulver till oral suspension åtminstone en gång och 8 patienter fick enbart pulver till oral suspension.

Laboratorietest-avvikelser

Hematologi

I fas III-studien på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas, rapporterades följande laboratorieavvikelser av grad 3 eller 4 hos patienter som behandlats med dasatinib efter minst 12 månaders uppföljning: neutropeni (21 %), trombocytopeni (19 %) och anemi (10 %). Efter minst 60 månaders uppföljning var de kumulativa frekvenserna av neutropeni, trombocytopeni och anemi 29 %, 22 % respektive 13 %.

Generellt återhämtade sig dasatinib-behandlade patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas från myelosuppression av grad 3 eller 4 efter kortare dosavbrott och/eller dosminskning; 1,6 % av patienterna avbröt behandlingen permanent efter minst 12 månaders uppföljning. Efter minst 60 månaders uppföljning var den kumulativa frekvensen av permanent behandlingsavbrott, på grund av myelosuppression av grad 3 eller 4, 2,3 %.

Hos patienter med KML med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling var förekomsten av cytopeni (trombocytopeni, neutropeni och anemi) konsekvent. Förekomsten av cytopeni var emellertid även tydligt beroende av sjukdomsfasen. Frekvensen av hematologiska avvikelser av grad 3 eller 4 presenteras i tabell 6.

Tabell 6: Hematologiska laboratorieavvikelser av CTC-grad 3/4 i kliniska studier på patienter med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling^a

| | Kronisk fas (n=165) ^b | Accelererad fas (n=157) ^c | Myeloid blastkris (n=74) ^c | Lymfoid blastfas och Ph+ ALL (n=168) ^c |
|---------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---|
| Procent (%) patienter | | | | |
| Hematologiska parametrar | | | | |
| Neutropeni | 36 | 58 | 77 | 76 |
| Trombocytopeni | 23 | 63 | 78 | 74 |
| Anemi | 13 | 47 | 74 | 44 |

a Resultat från fas III dosoptimeringsstudien efter 2 års uppföljning.

b Resultat från CA180-034-studien med rekommenderad startdos 100 mg en gång dagligen.

c Resultat från CA180-035-studien med rekommenderad startdos 140 mg en gång dagligen.

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

Hos patienter behandlade med 100 mg en gång dagligen var den kumulativa frekvensen av cytopenier av grad 3 eller 4 liknande vid 2 och 5 år; neutropeni (35 % vs. 36 %), trombocytopeni (23 % vs. 24 %) och anemi (13 % vs. 13 %).

Hos patienter med myelosuppression av grad 3 eller 4 skedde i allmänhet en återhämtning efter korta dosavbrott och/eller dosminskningar. Hos 5 % av patienterna seponerades behandlingen helt. De flesta patienterna fortsatte behandlingen utan ytterligare tecken på myelosuppression.

Biokemi

I studien med nydiagnostiserade patienter med KML i kronisk fas rapporterades hypofosfatemi av grad 3 eller 4 hos 4 % av de dasatinib-behandlade patienterna. Förhöjningar av transaminaser, kreatinin och bilirubin av grad 3 eller 4 rapporterades hos ≤ 1 % av patienterna efter minst 12 månaders uppföljning. Efter minst 60 månaders uppföljning var den kumulativa frekvensen av hypofosfatemi av grad 3 eller 4, 7 %, frekvensen av förhöjda kreatinin och bilirubin-nivåer till grad 3 eller 4 var 1 %, och frekvensen av förhöjda transaminas-nivåer till grad 3 eller 4 låg kvar på 1 %. Inga avbrott i dasatinib-behandlingen skedde på grund av dessa biokemiska laboratorieparametrar.

2 års uppföljning

Förhöjda transaminas- eller bilirubinvärden av grad 3 eller 4 rapporterades hos 1 % av patienterna med KML i kronisk fas (resistenta eller intoleranta mot imatinib), men förhöjda värden rapporterades med en ökad frekvens på 1 till 7 % hos patienter med KML i avancerad fas och Ph+ ALL. Tillstånden hanterades vanligtvis med minskad dos eller behandlingsuppehåll. I fas III dosoptimeringsstudien rapporterades transaminas- eller bilirubinförhöjningar av grad 3 eller 4 hos ≤ 1 % av patienterna med KML i kronisk fas, med en liknande låg incidens i de fyra behandlingsgrupperna. I fas III dosoptimeringsstudien rapporterades transaminas- eller bilirubinförhöjningar av grad 3

eller 4 hos 1-5 % av patienterna med KML i avancerad fas och Ph+ ALL i alla behandlingsgrupper.

Cirka 5 % av de dasatinib-behandlade patienter som hade normala utgångsnivåer upplevde övergående hypokalcemi av grad 3 eller 4 vid något tillfälle under studiens gång. I regel fanns inget samband mellan minskat kalcium och kliniska symtom. Patienter som utvecklade hypokalcemi av grad 3 eller 4 återhämtade sig ofta med perorala kalciumtillskott.

Grad 3 eller 4 hypokalcemi, hypokalemi och hypofosfatemi rapporterades hos patienter med KML i alla faser men det rapporterades med en ökad frekvens hos patienter med KML i myeloid eller lymfoid blastkris och Ph+ ALL. Grad 3 eller 4-förhöjningar i kreatinin rapporterades hos < 1 % av patienterna med KML i kronisk fas och rapporterades med en ökad frekvens hos 1 till 4 % av patienterna med KML i avancerad fas.

Pediatrik population

Säkerhetsprofilen för dasatinib administrerat som monoterapi till pediatrika patienter med Ph+ KML i kronisk fas var jämförbar med säkerhetsprofilen hos vuxna. Säkerhetsprofilen för dasatinib administrerat i kombination med kemoterapi till pediatrika patienter med Ph+ ALL var jämförbar med säkerhetsprofilen för dasatinib hos vuxna och de förväntade effekterna av kemoterapi, med undantag av en lägre frekvens av pleurautgjutning hos pediatrika patienter jämfört med vuxna.

I de pediatrika KML-studierna var frekvenserna av laboratorieavvikelse jämförbar med den kända profilen för laboratorieparametrar hos vuxna.

I de pediatriiska ALL-studierna, där patienterna även erhö­ll bakgrundsbehandling med kemoterapi, var frekvenserna av laboratorieavvikelse­r jämförbara med den kända profilen för laboratorieparametrar hos vuxna.

Särskilda populationer

Trots att säkerhetsprofilen av dasatinib hos äldre liknade den hos den yngre populationen, är patienter som är 65 år eller äldre mer benägna att utveckla de vanligast rapporterade biverkningarna såsom trötthet, pleurautgjutning, dyspné, hosta, nedre gastrointestinal blödning, aptitstörning, och de är mer benägna att utveckla de mindre frekvent rapporterade biverkningarna såsom bukspänning, yrsel, perikardiell utgjutning, hjärtsvikt, viktminskning och bör därför monitoreras noggrant (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser­ing

Erfarenhet av överdosering med dasatinib i kliniska studier är begränsad till enstaka fallbeskrivningar. Den högsta överdosen på 280 mg per dag i en vecka rapporterades för två patienter och

båda utvecklade en signifikant minskning av antalet trombocyter. Då dasatinib är förknippat med grad 3 eller 4 myelosuppression (se avsnitt 4.4), skall patienter som intar mer än den rekommenderade dosen övervakas noggrant för eventuell myelosuppression och ges lämplig understödjande behandling.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EA02

Farmakodynamisk effekt

Dasatinib hämmar aktiviteten av BCR-ABL-kinaset och gruppen av SRC-kinaser samt ett antal andra onkogena kinaser, inklusive c-KIT, efrin (EPH) receptorkinaser och PDGF β -receptor. Dasatinib är en potent, subnanomolar hämmare av BCR-ABL-kinaset med potens i koncentrationen 0,6-0,8 nM. Den binder till både inaktiva och aktiva konformationer av BCR-ABL-enzymet.

Verkningsmekanism

In vitro är dasatinib aktiv i leukemiska cellinjer som representerar varianter av imatinibkänslig och imatinib-resistent sjukdom. Dessa icke-kliniska studier visar att dasatinib kan övervinna imatinib-resistens som orsakats av överuttryck av BCR-ABL, mutationer i BCR-ABL:s kinasdomän, aktivering av alternativa signalbanor som involverar SRC-kinaserna (LYN, HCK) och överuttryck av en multidrogresistansgen. Dasatinib hämmar dessutom SRC-kinaser vid subnanomolära koncentrationer.

Klinisk effekt och säkerhet

I fas I-studien observerades hematologiska och cytogenetiska svar vid Ph+ ALL, hos de första patienterna som fick behandling och uppföljning i upp till 27 månader. Svaren var varaktiga i alla faser av Ph+ ALL.

Två randomiserade, öppna fas III-studier genomfördes för att undersöka effekten av dasatinib administrerad en gång dagligen jämfört med dasatinib administrerad två gånger dagligen.

Dasatinibs effekt grundar sig på de hematologiska och cytogenetiska svarsfrekvenserna. Svardsdurationen och den beräknade överlevnadsfrekvensen ger ytterligare bevis för dasatinibs kliniska effekt.

Totalt 2 712 patienter utvärderades i kliniska studier; 23 % av dessa var ≥ 65 år och 5 % var ≥ 75 år.

Ph+ ALL

En öppen, enarmad, multicenterstudie genomfördes hos patienter med Ph+ ALL, som var resistent eller intolerant mot tidigare imatinib-behandling. 46 patienter med Ph+ ALL fick dasatinib 70 mg två gånger dagligen (44 resistent och 2 intolerant mot imatinib). Mediantiden från diagnos till behandlingsstart var 18 månader. Mediandurationen för behandling med dasatinib var 3 månader då hittills 7 % av patienterna behandlats i > 24 månader. Frekvensen av betydande molekyllärt svar (alla 25 behandlade patienter med CCyR) var 52 % vid 24 månader. Ytterligare effektresultat redovisas i tabell 6. Noterbart är att betydande hematologiska svar (Major Haematologic Response = MaHR) uppnåddes snabbt. (De flesta svaren kom inom 55 dagar hos patienter med Ph+ ALL).

Tabell 6: Effekt i kliniska enarmade fas II-studier med dasatinib^a

| | | | | | | |
|--|--|-------------------------|--|--|--|----------------------------|
| Kronisk fas (n=387) | | | | | | Ph+ ALL (n= 46) |
| Hematologisk svarsfrekvens b (%) | | | | | | |
| MaHR (95% KI) | | Ej relevant | | | | 41% (27- 57) |
| CHR (95% KI) | | 91% (88- 94) | | | | 35% (21- 50) |
| NEL (95% KI) | | Ej relevant | | | | 7% (1-18) |
| Varaktighet av MaHR (%; Kaplan-Meier-beräkningar) | | | | | | |
| 1 år | | Ej relevant | | | | 32% (8-5 6) |
| 2 år | | Ej relevant | | | | 24% (2-4 7) |
| Cytogenetiskt svarc (%) | | | | | | |
| MCyR (9 5% KI) | | 62% (57- 67) | | | | 57% (41- 71) |
| CCyR (95% KI) | | 54% (48-59) | | | | 54% (39-69) |
| Överlevnad (%; Kaplan-Meier-beräkningar) | | | | | | |
| Progressi onsfri 1 år | | 91% (88- 94) | | | | 21% (9-3 4) |
| 2 år | | 80% (75-84) | | | | 12% (2-2 3) |

| | | | | | | |
|-------|--|-------------|--|--|--|-------------|
| Total | | | | | | |
| 1 år | | 97% (95-99) | | | | 35% (20-51) |
| 2 år | | 94% (91-97) | | | | 31% (16-47) |

Data i denna tabell är från studier med en startdos på 70 mg två gånger dagligen. Se avsnitt 4.2 för rekommenderad startdos.

a Värden i fet stil är resultat av primära effektmått.

b Hematologiska svarskriterier (alla svar bekräftade efter 4 veckor): Betydande hematologiskt svar: (Major Haematologic Response = MaHR) = Fullständigt hematologiskt svar (Complete Haematologic Response = CHR) + inga tecken på leukemi (No Evidence of Leukaemia = NEL).

NEL: samma kriterier som för CHR men $ANC \geq 500/mm^3$ och $< 1000/mm^3$, eller trombocyter $\geq 20\ 000/mm^3$ och $\leq 100\ 000/mm^3$.

c Cytogenetiska svarskriterier: fullständigt (0 % Ph+-metafaser) eller partiellt (> 0 %-35 %). Betydande cytogenetiskt svar (Major Cytogenetic Response = MCyR) (0 %-35 %) innefattar både fullständiga och partiella svar.

KI = Konfidensintervall; ULN (Upper Limit of Normal range) = övre normala gränsvärdet

Utfallet hos benmärgstransplanterade patienter som behandlats med dasatinib är inte fullständigt utvärderat.

Fas III kliniska studier hos patienter med Ph+ ALL som var resistenta eller intoleranta mot imatinib

Två öppna, randomiserade studier genomfördes för att undersöka effekten av dasatinib givet en gång dagligen jämfört med dasatinib givet två gånger dagligen. Resultaten nedan baseras på minst 2 års och 7 års uppföljning efter behandlingsstart med dasatinib.

Studie 2

I studien med Ph+ALL, var det primära effektmåttet MaHR. Totalt randomiserades 611 patienter till antingen dasatinib 140 mg en gång dagligen eller 70 mg två gånger dagligen. Behandlingens medianduration var cirka 6 månader (intervall 0,03-31 månader).

Doseringen en gång dagligen gav en effekt som var jämförbar med (ej lägre än) doseringen två gånger dagligen vad gäller det primära effektmåttet (skillnad i MaHR 0,8 %; 95 % konfidensintervall [-7,1 % - 8,7 %]); men behandlingsregimen 140 mg en gång dagligen uppvisade bättre säkerhet och tolerabilitet. Svarsfrekvenserna redovisas i tabell 7.

Tabell 7: Effekten av dasatinib i fas III dosoptimeringsstudien: Ph+ALL (2-årsresultat)^a

| | Ph+ALL (n= 40) |
|--------------------------------------|---------------------------|
| MaHR^b (95 % KI) | 38 % (23-54) |
| CHR^b (95 % KI) | 33 % (19-49) |
| NEL^b (95 % KI) | 5 % (1-17) |
| MCyR^c | 70 % |

| | |
|-------------------|-----------------|
| (95 % KI) | (54-83) |
| CCyR (95 % KI) | 50 % (34-66) |

a Resultat vid rekommenderad startdos 140 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.2).

b Hematologiska svarskriterier (alla svar bekräftade efter 4 veckor): Betydande hematologiskt svar (Major Haematologic Response = MaHR) = fullständigt hematologiskt svar (Complete Haematologic Response = CHR) + inga tecken på leukemi (No Evidence of Leukaemia = NEL)

CHR: WBC \leq det institutionella övre normala gränsvärdet, ANC \geq 1,000/mm³, trombocyter \geq 100,000/mm³, inga blaster eller promyelocyter i perifert blod, blaster i benmärg \leq 5 %, $<$ 5 % myelocyter plus metamyelocyter i perifert blod, $<$ 20 % basofiler i perifert blod och inget extramedullärt engagemang.

NEL: samma kriterier som för CHR men ANC \geq 500/mm³ och $<$ 1,000/mm³, eller trombocyter \geq 20,000/mm³ och \leq 100,000/mm³.

c MCyR innefattar både fullständigt (0 % Ph+ metaphases) och partiellt ($>$ 0 %-35 %) svar.

KI = konfidensintervall; ULN (Upper Limit of Normal range) = övre normala gränsvärdet.

Hos patienter med Ph+ ALL, som behandlades med 140 mg en gång dagligen, var mediandurationen för MaHR 5 månader, median-PFS var 4 månader och median total överlevnad var 7 månader.

Pediatrik population

Pediatrika patienter med ALL

Effekten av dasatinib i kombination med kemoterapi utvärderades i en pivotal studie med pediatrika patienter äldre än 1 år med nydiagnostiserad Ph+ ALL.

I denna multicenter, historiskt kontrollerade, fas II-studie med dasatinib, som tillägg till standardbehandling med kemoterapi, fick 106 pediatrika patienter med nydiagnostiserad Ph+ ALL, av vilka 104 patienter hade konfirmerad Ph+ ALL, en daglig dos av dasatinib på 60 mg/m² i en kontinuerlig doseringsregim, kombinerat med kemoterapi, i upp till 24 månader. Åttiotvå patienter fick enbart dasatinib i tablettform, 24 patienter fick dasatinib pulver till oral suspension åtminstone en gång, och 8 patienter fick enbart dasatinib pulver till oral suspension. Kemoterapibehandlingen var densamma som användes i studien AIEOP-BFM ALL 2000 (kombinationer av standardprodukter). Det primära effektmåttet var 3 års eventfri överlevnad (Event Free Survival=EFS) med resultatet 65,5 % (55,5, 73,7).

Negativitetshastigheten av minimal residual disease (MRD), bedömd genom Ig/TCR-omlagring, var vid slutet av konsolideringen 71,7 % för behandlade patienter. När denna hastighet baserades på de 85 patienterna med utvärderbara Ig/TCR-bedömningar, uppskattades den till 89,4 %. Negativitetshastigheterna av MRD var vid slutet av induktion och konsolidering, mätt med flödescytometri, 66,0 % respektive 84,0 %.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Dasatinibs farmakokinetik utvärderades hos 229 vuxna friska försökspersoner och hos 84 patienter.

Absorption

Dasatinib absorberas snabbt hos patienter efter peroral administrering, med maximal koncentration efter 0,5-3 timmar. Efter peroral administrering är ökningen i medele exponering (AUC_T) ungefärligt proportionell mot dosökningen för doser mellan 25 mg och 120 mg två gånger dagligen. Den genomsnittliga terminala halveringstiden för dasatinib är cirka 5-6 timmar hos patienter.

Data från friska frivilliga försökspersoner som fick en enkeldos på 100 mg dasatinib 30 minuter efter en fettrik måltid visade på en 14 %-ig ökning i dasatinibs genomsnittliga AUC. En måltid med lågt fettinnehåll 30 minuter före intag av dasatinib resulterade i en ökning på 21 % av dasatinibs genomsnittliga AUC. De observerade effekterna av matintag avspeglar inte kliniskt relevanta förändringar i exponering.

Distribution

Hos patienter har dasatinib en stor, skenbar distributionsvolym (2 505 l), variationskoefficient (CV% 93%), vilket tyder på att läkemedlet har en omfattande distribution i det extravaskulära rummet. Vid kliniskt relevanta koncentrationer av dasatinib var bindningen till plasmaproteiner cirka 96 %, baserat på resultat från försök *in vitro*.

Metabolism

Dasatinib metaboliseras i stor utsträckning hos människa; ett flertal enzymer är involverade i bildningen av metaboliterna. Hos friska försökspersoner som fick 100 mg av [¹⁴C]-märkt dasatinib, svarade oförändrad dasatinib för 29 % av den cirkulerande radioaktiviteten i plasma. Plasmakoncentrationen och uppmätt *in vitro*-aktivitet indikerar att det är osannolikt att dasatinibs metaboliter skulle spela någon betydande roll i produktens iakttagna farmakologiska

profil. CYP3A4 är ett av de viktigaste enzymen för metaboliseringen av dasatinib.

Eliminering

Den terminala halveringstiden för dasatinib är i medeltal 3-5 timmar. Oral clearance är i medeltal 363,8 l/timme (CV% 81,3 %).

Utsöndringen sker huvudsakligen i faeces i form av metaboliter. Efter en peroral enkeldos av [¹⁴C]-märkt dasatinib utsöndrades cirka 89 % av dosen inom 10 dagar - 4 % av radioaktiviteten återfanns i urinen och 85 % i faeces. Oförändrad dasatinib svarade för 0,1 % av dosen i urinen och för 19 % av dosen i faeces; övrig del av dosen var i form av metaboliter.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på dasatinibs farmakokinetik efter en enkeldos utvärderades för åtta patienter med måttligt nedsatt leverfunktion som erhållit en dos på 50 mg och för fem patienter med svårt nedsatt leverfunktion som erhållit en dos på 20 mg jämfört med friska personer som erhållit en dasatinibdos på 70 mg. Medelvärdet av C_{max} och AUC för dasatinib, justerat för 70 mg-dosen, minskade med 47 % respektive 8 % för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med personer med normal leverfunktion. För patienter med svårt nedsatt leverfunktion minskade medelvärdet av C_{max} och AUC för dasatinib, justerat för 70 mg-dosen, med 43 % respektive 28 % jämfört med patienter med normal leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Dasatinib och dess metaboliter utsöndras minimalt via njurarna.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för dasatinib har utvärderats hos 104 pediatrika patienter med leukemi eller solida tumörer (72 som fick tablettformuleringen och 32 som fick pulver till oral suspension).

Farmakokinetiken för tablettformuleringen av dasatinib utvärderades för 72 pediatrika patienter med relapserande eller refraktär leukemi eller solida tumörer vid orala doser från 60 till 120 mg/m² en gång dagligen och 50 till 110 mg/m² två gånger dagligen. Data sammanslogs från två studier och visade att dasatinib absorberades snabbt. Genomsnittligt T_{max} observerades mellan 0,5 och 6 timmar och genomsnittlig halveringstid varierade från 2 till 5 timmar över alla dosnivåer och åldersgrupper.

Farmakokinetiken för dasatinib uppvisade dosproportionalitet med en dosrelaterad ökning av exponeringen hos pediatrika patienter. Det fanns ingen signifikant skillnad mellan farmakokinetiken för dasatinib mellan barn och ungdomar. Det geometriska medelvärdet för dosnormaliserad C_{max}, AUC (0-T) och AUC (INF) verkade vara liknande för barn och ungdomar vid olika dosnivåer. En simulering i en populationsfarmakokinetisk modell förutsade att den rekommenderade doseringen per kg kroppsvikt för tabletter, som anges i avsnitt 4.2, förväntas ge en liknande exponering som en tablett dos på 60 mg/m². Dessa data bör övervägas om patienter ska byta från tabletter till pulver till oral suspension eller vice versa.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Dasatinibs icke-kliniska säkerhetsprofil utvärderades i en rad *in vitro*- och *in vivo*-studier med mus, råtta, apa och kanin.

De huvudsakliga toxiska effekterna uppträdde i det gastrointestinala systemet, det hematopoetiska systemet och lymfsystemet. Gastrointestinal toxicitet var dosbegränsande hos råtta och apa, då tarmarna utgjorde ett konsekvent målorgan. Hos råtta åtföljdes minimala till små minskningar i erythrocytparametrarna av benmärgsförändringar; och liknande förändringar inträffade med lägre incidens hos apa. Lymfoid toxicitet hos råtta bestod av uttömning av lymfa från lymfkörtlarna, mjälten och tymus samt minskad vikt hos lymforganen. Förändringarna i det gastrointestinala systemet, det hematopoetiska systemet och lymfsystemet var reversibla efter behandlingsstopp.

Njurförändringar hos apor som behandlades i upp till 9 månader begränsades till en ökning av njurmineralisering. Kutan blödning iaktogs vid en akut, oral enkeldosstudie hos apa men sågs varken hos apa eller råtta i studier med upprepade doser. Hos råtta hämmade dasatinib trombocyttaggregationen *in vitro* och förlängde blödningstiden i ytterhuden *in vivo*, men framkallade inte någon spontan blödning.

Dasatinibs aktivitet *in vitro* i hERG- och Purkinjetrådsanalyser tyder på en potential att förlänga den kardiella ventrikulära repolariseringen (QT-intervallet). I en enkeldosstudie *in vivo* hos fjärravlästa apor som var vid medvetande fanns emellertid inga förändringar i QT-intervallet eller EKG-vågorna.

Dasatinib var inte mutagen i bakteriecellsanalyser *in vitro* (Ames test) och var inte genotoxisk i en mikrokärntest *in vivo* på råtta. Dasatinib var klastogen *in vitro* på ovarieceller från kinesisk hamster (CHO-celler) under delning.

Dasatinib påverkade inte den manliga eller kvinnliga fertiliteten i en konventionell studie på råttor av fertilitet och tidig embryonal utveckling, men inducerade embryonal dödlighet vid doser ungefärligen motsvarande de kliniskt använda på människa. I studier av embryofetal utveckling framkallade dasatinib på samma sätt embryonal dödlighet med relaterade minskningar i kullarnas storlek hos råttor så väl som skelettförändringar hos både rått- och kaninfoster. Dessa effekter uppträdde i doser som inte framkallade toxicitet hos moderdjuret, vilket indikerar att dasatinib är ett selektivt reproduktionstoxiskt ämne från implantationen till och med organogenesisen.

Hos mus framkallade dasatinib dosrelaterad immunosuppression som effektivt kunde hanteras med dosminskning och/eller en ändring i doseringsschemat. Dasatinib hade fototoxisk potential i en *in vitro* fototoxicitetstest på musfibroblaster med upptag av neutralrött. Dasatinib ansågs vara icke-fototoxisk *in vivo* efter en peroral enkeldos till hårlösa honmöss med upp till 3 gånger så höga exponeringar som hos människa efter administrering av rekommenderad terapeutisk dos (baserat på AUC).

I en tvåårig carcinogenicitetsstudie på råttor administrerades orala doser av dasatinib på 0,3; 1 eller 3 mg/kg/dag. Den högsta dosen gav en plasmaexponeringsnivå (AUC) som i stort sett var överensstämmande med den humana exponeringen vid det rekommenderade startdosintervallet 100 till 140 mg/dagligen. Man erhöll en statistiskt signifikant ökning av den kombinerade incidensen av skivepitelcancer och papillom i livmodern och livmoderhalsen

för honrättor som fått höga doser, och prostataadenom för hanrättor som fått låga doser. Det är inte känt vilken relevans resultaten från carcinogenicitetsstudien på rättor har för människa.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Cellulosa, mikrokristallin
Kroskarmellosnatrium
Hydroxipropylcellulosa
Magnesiumstearat

Filmdragering

Laktosmonohydrat
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Triacetin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

oPA/Al/PVC/Al blister.

HDPE-burk med barnskyddande polypropenförslutning.

Dasatinib Viatris 20 mg, 50 mg och 70 mg filmdragerade tabletter

Kartong som innehåller blisterförpackningar med 56 eller 60 filmdragerade tabletter, eller kartong som innehåller 56 x 1 eller 60 x 1 filmdragerade tabletter i endosblister. Kartong som innehåller burk med 60 filmdragerade tabletter.

Dasatinib Viatris 100 mg filmdragerade tabletter

Kartong som innehåller blisterförpackningar med 30 filmdragerade tabletter, eller kartong som innehåller 30 x 1 filmdragerade tabletter i endosblister. Kartong som innehåller burk med 30 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

De filmdragerade tablettarna består av en tablettkärna omgiven av en filmdragering för att förhindra att vårdpersonal exponeras för den aktiva substansen. Användning av latex-eller nitrilhandskar rekommenderas vid hantering av tabletter som oavsiktligt krossats eller gått sönder och därmed ska destrueras på lämpligt sätt för att minimera risken för hudexponering.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15, DUBLIN
Irland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 58424
50 mg: 58425
70 mg: 58426
100 mg: 58428

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2019-10-09
Förnyat godkännande: 2024-08-07

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-13