

## Dasatinib Sandoz

**R F****Sandoz AS**

Filmdragerad tablett 140 mg

**Aktiv substans:**

Dasatinib (vattenfri)

**ATC-kod:**

L01XE06

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Dasatinib Sandoz** filmdragerad tablett 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg och 140 mg**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.**Texten är baserad på produktresumé: 2018-12-07.*

## Indikationer

Dasatinib Sandoz är indicerat för behandling av vuxna patienter med:

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

## **Kontraindikationer**

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

## **Dosering**

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

### **Dosering**

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

### ***Behandlingstid***

I kliniska studier fortsatte behandlingen med dasatinib 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 MRInteraktioner) uppnåtts har inte undersökts.

För att erhålla den rekommenderade dosen finns Dasatinib Sandoz tillgänglig som 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg och 140 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 hos patienter som inte uppnådde ett hematologiskt eller cytogenetiskt svar med den rekommenderade startdosen.

## ***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 summeras i ***tabell 1***.

**Tabell 1: Dosjustering vid neutropeni och trombocytopeni**

Ph+ ALL (startdos 140 mg en gång dagligen)	ANC-värde $< 0,5 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Kontrollera om cytopeni är relaterad till leukemin (benmärgsaspiration eller -biopsi).</li><li>2. Om cytopeni inte är leukemirelaterad, sätt ut behandlingen till dess ANC <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math> och trombocyterna <math>\geq 20 \times 10^9/l</math> och återuppta behandlingen med den ursprungliga startdosen.</li><li>3. Vid recidiv av cytopeni, upprepa steg 1 och fortsätt behandlingen med en</li></ol>
--	--	--

		<p>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)

### *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 biverkningen 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.

### *Pleurautgjutning*

Om pleurautgjutning diagnostiserats, bör behandling med dasatinib avbrytas tills patienten 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 Varningar och försiktighet och Biverkningar). 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.

### ***Pediatrik population***

Säkerhet och effekt för dasatinib för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt Farmakodynamik).

### ***Äldre***

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

### ***Nedsatt leverfunktion***

Patienter med lätt, medelsvårt eller svårt nedsatt leverfunktion kan använda den rekommenderade startdosen. Dasatinib ska dock användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

### ***Nedsatt njurfunktion***

Inga kliniska studier har genomförts med dasatinib hos patienter med nedsatt njurfunktion (studien på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas exkluderade patienter med

serumkreatininkoncentration > 3 gånger det övre normal-gränsvärdet, och studier på patienter med KML i kronisk fas med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling exkluderade patienter med serumkreatininkoncentrationer > 1,5 gånger det övre normal-gränsvärdet). Eftersom njurclearance av dasatinib och dess metaboliter är < 4 % förväntas ingen minskning av totalclearance hos patienter med njurinsufficiens.

### **Administreringsätt**

Dasatinib Sandoz måste administreras oralt.

För att minimera risken för hudexponering får de filmdragerade tablettorna inte krossas eller brytas, de måste sväljas hela.

Dasatinib Sandoz kan tas med eller utan föda och ska genomgående tas antingen på morgonen eller på kvällen.

### **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 Interaktioner).

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 Interaktioner).

Samtidig användning av dasatinib och läkemedel som inducerar CYP3A4 (t. ex. dexametason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin,

fenobarbital eller naturläkemedel 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 Interaktioner).

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 index, som t. ex. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil eller ergotalkaloider (ergotamin, dihydroergotamin) (se avsnitt Interaktioner).

Samtidig användning av dasatinib och en histamin-2(H<sub>2</sub>)-antagonist (t. ex. famotidin), protonpumpshämmare (t. ex. omeprazol) eller aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxid kan minska exponeringen för dasatinib. H<sub>2</sub>-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 Interaktioner).

### **Särskilda populationer**

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

## 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 patienter med Ph+ ALL ska fullständig blodbild tas en gång i veckan under de första 2 månaderna, därefter en gång i månaden eller på kliniska indikationer. Myelosuppressionen är i allmänhet reversibel och hanteras vanligtvis genom att tillfälligt avbryta behandlingen med dasatinib eller minska dosen (se avsnitt Dosering och administrationssätt och Biverkningar).

### ***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 vanligen förknippade med trombocytopeni av grad 3 eller 4 (se avsnitt Biverkningar). 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 en fas III-studie 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 Biverkningar). 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, 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 hypertoni av grad 3 eller 4 hos 1 % av patienterna.

Patienter som utvecklar symptom 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 Dosering och administrationssätt och Biverkningar). Patienter som är 65 år eller äldre får oftare biverkningar som pleurautgjutning, dyspné, hosta, perikardiell utgjutning och kongestiv hjärtsvikt än yngre patienter och ska därför monitoreras noggrant.

### ***Pulmonell arteriell hypertension (PAH)***

PAH (prekapillär pulmonell arteriell hypertension konfirmerad genom högersidig hjärkateterisering) har rapporterats som en biverkan vid dasatinib-behandling (se avsnitt Biverkningar). 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 Dosering och administrationssätt) 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 Prekliniska uppgifter). 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 konfidensgränserna för alla genomsnittliga förändringar från utgångsvärdet var < 7 msek (se avsnitt Biverkningar). 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 kongestiv

hjärtsvikt/hjärt dysfunktion, 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 hjärt dysfunktion så som bröstsmärtor, andfåddhet och diafores.

Om dessa kliniska tecken eller symtom utvecklas, rekommenderas läkaren att avbryta administreringen av dasatinib. 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 Dosering och administrationssätt). Patienter som fortsätter med behandling bör monitoreras periodiskt.

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

### ***Hepatit B-reaktivering***

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 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 testas positivt för HBV-infektion under behandlingen. Bärare av HBV som behöver behandling med dasatinib ska följas noga avseende tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och i flera månader efter avslutad behandling (se avsnitt Biverkningar).

## Laktos

Detta läkemedel innehåller

138 mg laktosmonohydrat i en dygnsdos på 100 mg.

193 mg laktosmonohydrat i en dygnsdos på 140 mg.

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## 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.

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 naturläkemedel 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.

### ***Histamin-2-antagonister och protonpumpshämmare***

Långvarig suppression av magsaftsutsöndring genom H<sub>2</sub>-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 försökspersoner, 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  $H_2$ -antagonister eller protonpumpshämmare hos patienter som får dasatinib (se avsnitt Varningar och försiktighet).

### ***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 Varningar och försiktighet).

### **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 index (som t. ex. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil eller ergotalkaloider [ergotamin, dihydroergotamin]) administreras med försiktighet till personer som får dasatinib (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

## **Graviditet**

### **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 Prekliniska uppgifter).

Dasatinib Sandoz skall användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med dasatinib. Om Dasatinib Sandoz 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 Sandoz.

## **Fertilitet**

Effekten av dasatinib på sperma är okänd (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

## **Trafik**



Dasatinib 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.

## **Biverkningar**

### **Sammanfattad säkerhetsprofil**

Data som redovisas nedan avspeglar exponeringen för dasatinib hos 2 712 patienter i kliniska studier, inkluderande 324 patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas och 2 388 patienter med imatinib-resistent eller -intolerant KML eller Ph+ ALL. För de 2 712 dasatinib-behandlade patienterna var behandlingens medianduration 19,2 månader (intervall 0–93,2 månader).

I en fas III-studie på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas med minst 5 års uppföljning var behandlingens medianduration ungefär 60 månader med både dasatinib (intervall 0,03–72,7 månader) och med imatinib (intervall 0,3–74,6 månader).

Behandlingens medianduration för 1 618 patienter, alla med KML i kronisk fas, var 29 månader (intervall 0–92,9 månader). För 1 094 patienter med KML i avancerad fas eller med Ph+ ALL var behandlingens medianduration för patienter 6,2 månader (intervall 0–9,32 månader). Av de 2 712 patienter som behandlats var 18 %  $\geq$  65 år och 5 %  $\geq$  75 år.

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

I en fas III-studie på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas och med minst 12 månaders uppföljning avbröts behandlingen på grund av biverkningar hos 5 % av de dasatinib-behandlade patienterna och hos 4 % av de imatinib-behandlade patienterna. Efter minst 60 månaders uppföljning var de kumulativa frekvenserna för behandlingsavbrott 14 % respektive 7 %.

I kliniska studier med 24 månaders uppföljning på patienter med KML i kronisk fas utvecklade 10 av 215 imatinibresistenta patienter samma icke-hematologiska toxicitetsgrad, 3 eller 4, med dasatinib som vid tidigare behandling med imatinib. Genom dosreduktion kunde 8 av dessa 10 patienter fortsätta behandlingen med dasatinib.

Baserat på minst 12 månaders uppföljning var de oftast rapporterade biverkningarna hos dasatinib-behandlade patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas vätskeretention (inklusive pleurautgjutning) (19 %), diarré (17 %), huvudvärk (12 %), utslag (11 %), muskuloskeletal smärta (11 %), illamående (8 %), trötthet (8 %), myalgi (6 %), kräkningar (5 %) och muskelinflammation (4 %). Efter minst 60 månaders uppföljning hade de kumulativa frekvenserna för utslag (14 %), muskuloskeletal smärta (14 %), huvudvärk (13 %), trötthet (11 %), illamående (10 %), myalgi (7 %), kräkningar (5 %) och muskelinflammation eller kramp (5 %) ökat med  $\leq 3$  %. De kumulativa frekvenserna för vätskeretention och diarré var 39 % respektive 22 %. De oftast rapporterade biverkningarna hos dasatinib-behandlade patienter med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling var vätskeretention (inklusive pleurautgjutning), diarré, huvudvärk, illamående, hudutslag, dyspné, blödning, trötthet, muskuloskeletal smärta, infektion, kräkning, hosta, buksmärta och feber.

Läkemedelsrelaterad febril neutropeni rapporterades hos 5 % av de dasatinib-behandlade patienterna med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling.

I kliniska studier på patienter med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling, rekommenderades att behandling med imatinib upphörde minst 7 dagar innan behandling med dasatinib påbörjades.

### Tabell över biverkningar

Följande biverkningar, med undantag för laboratorieavvikelser, rapporterades hos patienter som deltog i kliniska studier med dasatinib samt efter att dasatinib introducerades på marknaden (**tabell 2**). 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 data tillgängliga efter marknadsintroduktion). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 2: Tabulerad sammanfattning av biverkningar**

<b>Infektioner och infestationer</b>	
<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 (infektion), sepsis (inklusive mindre vanliga fall med dödlig utgång)
<i>Ingen känd frekvens</i>	hepatit B-reakivering
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
<i>Mycket vanliga</i>	myelosuppression (inklusive anemi, neutropeni och trombocytopeni)
<i>Vanliga</i>	febril neutropeni
<i>Mindre vanliga</i>	lymfadenopati, lymfopeni
<i>Sällsynta</i>	pure red cell aplasia
<b>Immunsystemet</b>	
<i>Mindre vanliga</i>	överkänslighet (inklusive erythema nodosum)
<b>Endokrina systemet</b>	
<i>Mindre vanliga</i>	hypotyreos
<i>Sällsynta</i>	hypertyreos, tyreoidit
<b>Metabolism och nutrition</b>	
<i>Vanliga</i>	aptitstörningar <sup>a</sup> , hyperurikemi
<i>Mindre vanliga</i>	tumörlyssyndrom, dehydrering, hypoalbuminemi, hyperkolesterolemi
<i>Sällsynta</i>	diabetes mellitus
<b>Psykiska störningar</b>	
<i>Vanliga</i>	depression, sömnlöshet
<i>Mindre vanliga</i>	ångest, förvirring, labil affekt, minskad libido

<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
<i>Mycket vanliga</i>	huvudvärk
<i>Vanliga</i>	neuropati (inklusive perifer neuropati), yrsel, smakförändring, somnolens
<i>Mindre vanliga</i>	CNS-blödning <sup>*b</sup> , synkope, tremor, amnesi, balansrubbing
<i>Sällsynta</i>	cerebrovaskulär insult, transitorisk ischemisk attack, krampanfall, optikusneurit, paralyt av 7:e kranialnerven, demens, ataxi
<b>Ögon</b>	
<i>Vanliga</i>	synrubbingar (inklusive synstörning, dimsyn och nedsatt synskärpa), torrögdhet
<i>Mindre vanliga</i>	synnedsättning, konjunktivit, fotofobi, ökat tårflöde
<b>Öron och balansorgan</b>	
<i>Vanliga</i>	tinnitus
<i>Mindre vanliga</i>	hörselnedsättning, vertigo
<b>Hjärtat</b>	
<i>Vanliga</i>	kongestiv hjärtsvikt/hjärtdysfunktion <sup>*c</sup> , perikardiell utgjutning*, arytmi (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 PR-förlängning, kranskärlssjukdom, pleuroperikardit
<i>Ingen känd frekvens</i>	förmaksflimmer/förmaksfladder
<b>Blodkärl</b>	
<i>Mycket vanliga</i>	blödning <sup>*d</sup>
<i>Vanliga</i>	hypertoni, blodvallning
<i>Mindre vanliga</i>	hypotoni, tromboflebit
<i>Sällsynta</i>	djup ventrombos, emboli, livedo reticularis
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
<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
<i>Sällsynta</i>	lungemboli, ARDS
<i>Ingen känd frekvens</i>	interstitiell lungsjukdom
<b>Magtarmkanalen</b>	
<i>Mycket vanliga</i>	diarré, kräkningar, illamående, buksmärta

<i>Vanliga</i>	gastrointestinal blödning*, kolit (inklusive neutropen kolit), gastrit, slemhinneinflammation (inklusive mukosit/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*
<b>Lever och gallvägar</b>	
<i>Mindre vanliga</i>	hepatit, kolekystit, kolestas
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
<i>Mycket vanliga</i>	hudutslag <sup>e</sup>
<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 <sup>f</sup>
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
<i>Mycket vanliga</i>	muskuloskeletal smärta
<i>Vanliga</i>	artralgi, myalgi, muskelsvaghet, muskuloskeletal stelhet, muskelkramp
<i>Mindre vanliga</i>	rabdomyolys, osteonekros, muskelinflammation, tendinit, artrit
<b>Njurar och urinvägar</b>	
<i>Mindre vanliga</i>	nedsatt njurfunktion (inklusive njursvikt), täta urinträngningar, proteinuri
<i>Ingen känd frekvens</i>	nefrotiskt syndrom
<b>Graviditet, puerperium och perinatalperiod</b>	
<i>Sällsynta</i>	abort
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
<i>Mindre vanliga</i>	gynekomasti, menstruationsrubbingar
<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</b>	
<i>Mycket vanliga</i>	perifert ödem <sup>g</sup> , trötthet, feber, ansiktsödem <sup>h</sup>
<i>Vanliga</i>	asteni, smärta, bröstsmärta, generaliserat ödem <sup>*i</sup> , frossbrytningar
<i>Mindre vanliga</i>	sjukdomskänsla, andra ytliga ödem <sup>j</sup>



<i>Sällsynta</i>	gångstörning
<b>Undersökningar</b>	
<i>Vanliga</i>	viktminskning, viktökning
<i>Mindre vanliga</i>	ökning av kreatinfosfokinas i blod, ökning av gamma-GT
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>	
<i>Vanliga</i>	Kontusion

<sup>a</sup> Inkluderar minskad aptit, tidig mättnad och ökad aptit.

<sup>b</sup> Inkluderar blödning i centrala nervsystemet, cerebralt hematoma, cerebral blödning, extraduralt hematoma, intrakraniell blödning, hemorragisk stroke, subaraknoidal blödning, subduralt hematoma och subdural blödning.

<sup>c</sup> 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 kardiomyopati, diastolisk dysfunktion, nedsatt ejektionsfraktion och ventrikulär svikt, vänstersidig ventrikulär svikt, högersidig ventrikulär svikt och ventrikulär hypokinesi.

<sup>d</sup> Exkluderar gastrointestinal blödning och CNS-blödning: Dessa biverkningar är rapporterade under magtarmkanalens organklass respektive centrala och perifera nervsystemets organklass.

<sup>e</sup> Inkluderar läkemedelsutslag, erytem, erythema multiforme, erytros, exfoliativa utslag, generaliserat erytem, genitala utslag, värmeutslag, milia, miliaria, pustulös psoriasis, utslag, erytematösa utslag, follikulära utslag, generaliserade utslag, makulära utslag, makulopapulära utslag, papulära utslag, kliande utslag, pustulära utslag, vesikulära utslag, hudexfoliering, hudirritation, toxiska utslag, vesikulär urtikaria och vaskulitutslag.

<sup>f</sup> Efter marknadsföringen har enskilda fall av Stevens-Johnsons syndrom rapporterats. Det kunde inte fastställas om dessa mukokutana biverkningar var direkt relaterade till dasatinib eller samtidigt läkemedel.

<sup>g</sup> Gravitationsödem, lokalt ödem och perifert ödem.

<sup>h</sup> Konjunktivalt ödem, ögonödem, ögonsvullnad, ögonlocksödem, ansiktsödem, läppödem, makulärt ödem, munödem, orbitalt ödem, periorbitalt ödem och ansiktssvullnad.

<sup>i</sup> Övervätskning, vätskeretention, gastrointestinalt ödem, generaliserat ödem, ödem, ödem på grund av hjärtsjukdom, perinefritisk utgjutning, sekundärt ödem och visceral ödem.

<sup>j</sup> Genital svullnad, ödem på incisionstället, genitalödem, penilt ödem, penil svullnad, skrotumödem, hudsvullnad, testikelödem och vulvovaginal svullnad.

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

## **Beskrivning av utvalda biverkningar**

### ***Myelosuppression***

Behandling med dasatinib 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 Varningar och försiktighet).

### ***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 Varningar och försiktighet).

### ***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/hjärt dysfunktion 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 plura utgjutningar. 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  $\geq 3$  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 dasatinibbehandlingen samt använda diuretika eller andra lämpliga understödjande vårdinsatser (se avsnitt Dosering och administrationssätt eller Varningar och försiktighet). 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 % bekräftat fullständigt cytogenetiskt svar (confirmed Complete Cytogenetic Response = cCCyR), 82 % uppnådde betydande molekyllärt svar (Major Molecular Response = MMR) och 50 % uppnådde MRInteraktioner trots doseringsuppehåll och dosjustering.

### ***Pulmonell arteriell hypertension (PAH)***

PAH (prekapillär pulmonell arteriell hypertension konfirmerad genom högersidig hjärtkateterisering) 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 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 Varningar och försiktighet). 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 Varningar och försiktighet).

### ***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 Varningar och försiktighet).

### ***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 Varningar och försiktighet).

I fas III dosoptimeringsstudien på patienter med Ph+ ALL var median behandlingstid 3 månader. Utvalda biverkningar som rapporterades med den rekommenderade startdosen 140 mg en gång dagligen visas i **tabell 3**. 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 3: Utvalda biverkningar som rapporterades i fas III dosoptimeringsstudien<sup>a</sup>**

	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
	1	0

Kongestiv hjärtsvikt/Hjärtdysfunktion <sup>b</sup>		
Perikardiell utgjutning	2	1
Lungödem	1	1
<b>Blödning</b>	<b>23</b>	<b>8</b>
Gastrointestinal blödning	8	6

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Inkluderar ventrikulär dysfunktion, hjärtsvikt, kongestiv hjärtsvikt, kardiomyopati, kongestiv kardiomyopati, diastolisk dysfunktion, nedsatt ejektionsfraktion och ventrikulär svikt.

## ***Laboratorietestavvikelser***

### *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 %.

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  $\leq 1$  % 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 dasatinibbehandlingen 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  $\leq 1$  % 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.

### **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, kongestiv hjärtsvikt, viktnedgång och bör därför monitoreras noggrant (se avsnitt Varningar och försiktighet).

### **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 (se detaljer nedan).

## Överdoser

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 Varningar och försiktighet), skall patienter som intar mer än den rekommenderade dosen övervakas noggrant för eventuell myelosuppression och ges lämplig understödande behandling.

## Farmakodynamik

### Verkningsmekanism

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 $\beta$ -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.

*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 imatinibresistens 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 i Ph+ ALL, hos de första 84 patienterna som fick behandling och uppföljning i upp till 27 månader. Svaren var varaktiga vid Ph+ ALL.

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

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

### ***Ph+ ALL***

En öppen, enarmad, multicenterstudie genomfördes hos patienter med Ph+ ALL, som var resistent eller intolerant mot tidigare imatinib-behandling. Totalt 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 5. 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 4: Effekt i enarmade fas II-studier med Dasatinib<sup>a</sup>**

					<b>Ph+ ALL (n = 46)</b>
<b>Hematologiskt svar<sup>b</sup> (%)</b>					
MaHR (95 % KI)					<b>41 % (27- 57)</b>
CHR (95 % KI)					35 % (21-50)
NEL (95 % KI)					7 % (1-18)
<b>Varaktighet av MaHR (%; Kaplan-Meier-beräkningar)</b>					
1 år					32 % (8-56)
2 år					24 % (2-47)
<b>Cytogenetiskt svar<sup>c</sup> (%)</b>					
MCyR (95 % KI)					57 % (41-71)
CCyR (95 %KI)					54 % (39-69)
<b>Överlevnad (%; Kaplan-Meier-beräkningar)</b>					
Progressio nsfri					
1 år					21 % (9-34)
2 år					12 % (2-23)
Total					
1 år					

					35 % (20-51)
2 år					31 % (16-47)

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

<sup>a</sup> Värdet i fet stil är resultat av primära effektmått.

<sup>b</sup> 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 (kronisk KML): Vita blodkroppar (White Blood Cells = WBC)  $\leq$  det institutionella övre normala gränsvärdet (Upper Limit of Normal range = ULN), trombocyter  $< 450\ 000/\text{mm}^3$ , inga blaster eller promyelocyter i perifert blod,  $< 5\ %$  myelocyter plus metamyelocyter i perifert blod,  $< 20\ %$  basofiler i perifert blod och inget extramedullärt engagemang.

CHR (Ph+ ALL): Vita blodkroppar  $\leq$  institutionellt ULN, ANC  $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ , trombocyter  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ , inga blaster eller promyelocyter i perifert blod, benmärgsblaster  $\leq 5\ %$ ,  $< 5\ %$  myelocyter plus metamyelocyter i perifert blod,  $< 20\ %$  basofiler i perifert blod och inget extramedullärt engagemang.

NEL: samma kriterier som för CHR men ANC  $\geq 500/\text{mm}^3$  och  $< 1\ 000/\text{mm}^3$  och/eller trombocyter  $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$  och  $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$ .

<sup>c</sup> 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***

Öppna, randomiserad studie 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.

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 5***.

**Tabell 5: Effekten av dasatinib i fas III dosoptimeringsstudien: Ph+ ALL (2-årsresultat)<sup>a</sup>**

				<b>Ph+ALL (n = 40)</b>
<b>MaHR<sup>b</sup></b> (95 % KI)				38 % (23-54)
<b>CHR<sup>b</sup></b> (95 % KI)				33 % (19-49)
<b>NEL<sup>b</sup></b> (95 % KI)				5 % (1-17)
<b>MCyR<sup>c</sup></b> (95 % KI)				70 % (54-83)
<b>CCyR</b> (95 % KI)				50 % (34-66)

<sup>a</sup> Resultat vid rekommenderad startdos 140 mg en gång dagligen (se avsnitt Dosering och administrationssätt).

<sup>b</sup> Hematologiska svarkriterier (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 Leukemia = NEL).

CHR: WBC  $\leq$  det institutionella övre normala gränsvärdet, ANC  $\geq$  1 000/mm<sup>3</sup>, trombocyter  $\geq$  100 000/mm<sup>3</sup>, 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/mm<sup>3</sup> och  $<$  1 000/mm<sup>3</sup>, eller trombocyter  $\geq$  20 000/mm<sup>3</sup> och  $\leq$  100 000/mm<sup>3</sup>.

<sup>c</sup> MCyR innefattar både fullständigt (0 % Ph+ metafaser) 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**

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för dasatinib för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för Philadelphiakromosom (BCR-ABL-translokation)-positiv KML och Philadelphiakromosom (BCR-ABL-translokation)-positiv akut lymfatisk leukemi (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering och administrationssätt).

### **Farmakokinetik**

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 medelexponering (AUC<sub>τ</sub>) 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 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), 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 [<sup>14</sup>C]-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**

Utsöndringen sker huvudsakligen i faeces i form av metaboliter. Efter en peroral enkeldos av [<sup>14</sup>C]-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 medelsvårt 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 medelsvårt 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 Dosering och administrationssätt och Varningar och försiktighet). Dasatinib och dess metaboliter utsöndras minimalt via njurarna.

## Prekliniska uppgifter

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 erytrocytparametrarna 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 normal 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 råtta 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 råtta 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 organogenesen.

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 100–140 mg/dagligen. Man erhöll en statistiskt signifikant ökning av den kombinerade incidensen av skivepitelcancer och papillom i livmodern och livmoderhalsen för honråttor som fått höga doser, och prostataadenom för hanråttor som fått låga doser. Det är inte känt vilken relevans resultaten från carcinogenicitetsstudien på råttor har för människa.

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

#### **Dasatinib Sandoz 20 mg filmdragerade tabletter**

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg dasatinib.

### ***Hjälpämne(n) med känd effekt***

Varje filmdragerad tablett innehåller 28 mg laktosmonohydrat.  
Varje filmdragerad tablett innehåller 1 mg natrium.

### **Dasatinib Sandoz 50 mg filmdragerade tabletter**

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg dasatinib.

#### ***Hjälpämne(n) med känd effekt***

Varje filmdragerad tablett innehåller 69 mg laktosmonohydrat.  
Varje filmdragerad tablett innehåller 2 mg natrium.

### **Dasatinib Sandoz 70 mg filmdragerade tabletter**

Varje filmdragerad tablett innehåller 70 mg dasatinib.

#### ***Hjälpämne(n) med känd effekt***

Varje filmdragerad tablett innehåller 97 mg laktosmonohydrat.  
Varje filmdragerad tablett innehåller 3 mg natrium.

### **Dasatinib Sandoz 100 mg filmdragerade tabletter**

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg dasatinib.

#### ***Hjälpämne(n) med känd effekt***

Varje filmdragerad tablett innehåller 138 mg laktosmonohydrat.  
Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg natrium.

### **Dasatinib Sandoz 140 mg filmdragerade tabletter**

Varje filmdragerad tablett innehåller 140 mg dasatinib.

#### ***Hjälpämne(n) med känd effekt***

Varje filmdragerad tablett innehåller 193 mg laktosmonohydrat.  
Varje filmdragerad tablett innehåller 6 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

### **Förteckning över hjälpämnen**

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Laktosmonohydrat

Kroskarmellosnatrium

Hydroxipropylcellulosa (E463)

Magnesiumstearat (E470b)

*Filmdragering*

Poly(vinylalkohol) (E1203)

Titandioxid (E171)

Talk (E553b)

Glycerylmonostearat (E471)

Natriumlaurilsulfat

### **Blandbarhet**

Ej relevant.

### **Hållbarhet, förvaring och hantering**

#### **Hållbarhet**

3 år.

#### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **Särskilda anvisningar för destruktion**

De filmdragerade tablettarna består av en tablettkärna omgiven av en filmdragering för att förhindra att vårdpersonal exponeras för den aktiva substansen. Om de filmdragerade tablettarna oavsiktligt

skulle krossas eller gå sönder ska sjukvårdspersonal använda engångshandskar för kemoterapiändamål för att minimera risken för hudexponering vid lämplig kassering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **Förpackningsinformation**

*Filmdragerad tablett 20 mg*

60 tablett(er) endosblister, 14792:09, F

*Filmdragerad tablett 50 mg*

60 tablett(er) endosblister, 30908:09, F

*Filmdragerad tablett 70 mg*

60 tablett(er) endosblister, 32901:88, F

*Filmdragerad tablett 100 mg*

30 tablett(er) endosblister, 35604:75, F

*Filmdragerad tablett 140 mg*

30 tablett(er) endosblister, 31581:14, F