

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Dasatinib Krka 20 mg filmuhúðaðar töflur.  
Dasatinib Krka 50 mg filmuhúðaðar töflur.  
Dasatinib Krka 70 mg filmuhúðaðar töflur.  
Dasatinib Krka 80 mg filmuhúðaðar töflur.  
Dasatinib Krka 100 mg filmuhúðaðar töflur.  
Dasatinib Krka 140 mg filmuhúðaðar töflur.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Dasatinib Krka 20 mg filmuhúðaðar töflur  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af dasatinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 26 mg af laktósa.

Dasatinib Krka 50 mg filmuhúðaðar töflur  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af dasatinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 66 mg af laktósa.

Dasatinib Krka 70 mg filmuhúðaðar töflur  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 70 mg af dasatinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 92 mg af laktósa.

Dasatinib Krka 80 mg filmuhúðaðar töflur  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg af dasatinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 105 mg af laktósa.

Dasatinib Krka 100 mg filmuhúðaðar töflur  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af dasatinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 131 mg af laktósa.

Dasatinib Krka 140 mg filmuhúðaðar töflur  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 140 mg af dasatinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 184 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

#### Dasatinib Krka 20 mg filmuhúðaðar töflur

Hvít til beinhvít, tvíkúpt, kringlótt, filmuhúðuð tafla, u.þ.b. 5,6 mm í þvermál, merkt með „D7SB“ á annarri hliðinni og „20“ á hinn hliðinni.

#### Dasatinib Krka 50 mg filmuhúðaðar töflur

Hvít til beinhvít, tvíkúpt, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla, u.þ.b. 11,0 mm að lengd og u.þ.b. 6,0 mm að breidd, merkt með „D7SB“ á annarri hliðinni og „50“ á hinn hliðinni.

#### Dasatinib Krka 70 mg filmuhúðaðar töflur

Hvít til beinhvít, tvíkúpt, kringlótt, filmuhúðuð tafla, u.þ.b. 9,1 mm í þvermál, merkt með „D7SB“ á annarri hliðinni og „70“ á hinn hliðinni.

#### Dasatinib Krka 80 mg filmuhúðaðar töflur

Hvít til beinhvít, tvíkúpt, þríhyrnd, filmuhúðuð tafla, u.þ.b. 10,4 mm að lengd og u.þ.b. 10,6 mm að breidd, merkt með „D7SB“ á annarri hliðinni og „80“ á hinn hliðinni.

#### Dasatinib Krka 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hvít til beinhvít, tvíkúpt, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla, u.þ.b. 15,1 mm að lengd og u.þ.b. 7,1 mm að breidd, merkt með „D7SB“ á annarri hliðinni og „100“ á hinn hliðinni.

#### Dasatinib Krka 140 mg filmuhúðaðar töflur

Hvít til beinhvít, tvíkúpt, kringlótt, filmuhúðuð tafla, u.þ.b. 11,7 mm í þvermál, merkt með „D7SB“ á annarri hliðinni og „140“ á hinn hliðinni.

## **4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

### **4.1 Ábendingar**

Dasatinib Krka er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með:

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

Dasatinib Krka er ætlað til meðferðar hjá börnum með:

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

### **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Meðferð skal hafin af lækni með reynslu í greiningu og meðferð sjúklinga með hvítblæði.

#### Skammtar

##### Fullorðnir sjúklingar

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

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

### Börn (Ph+ CML-CP og Ph+ ALL)

Skammtar fyrir börn og unglínga eru byggðir á líkamsþyngd (sjá töflu 1). Dasatinib er gefið til inntöku einu sinni á dag sem annaðhvort dasatinib filmuhúðaðar töflur eða dasatinib mixtúruduft, dreifa. Skammtinn á að endurreikna á 3 mánaða fresti út frá breytingum á líkamsþyngd eða oftast ef þörf krefur. Töflurnar eru ekki ætlaðar sjúklingum sem vega minna en 10 kg; hjá þeim sjúklingum á að nota mixtúru. Skammtaaukning eða skammtaminnkun er ráðlögð, byggt á svörum sjúklings og hversu vel hann þolir lyfið. Engin reynsla er af meðferð með Dasatinib Krka hjá börnum yngri en 1 árs.

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

Ráðlagður upphafsdagsskammtur af Dasatinib Krka töflum fyrir börn er sýndur í töflu 1.

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

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

<sup>a</sup> Töflurnar eru ekki ráðlagðar fyrir sjúklinga sem vega minna en 10 kg; fyrir þá sjúklinga á að nota mixtúru.

### Meðferðarlengd

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

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

Til að ná ráðlögðum skammti er Dasatinib Krka fánlegt sem 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg og 140 mg filmuhúðaðar töflur. Skammtaaukning eða skammtaminnkun er ráðlögð, byggt á svörum sjúklings og því hversu vel hann þolir lyfið.

### Skammtaaukning

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

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

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

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

Skammtaaukning er ekki ráðlögð hjá börnum með Ph+ ALL, þar sem dasatinib er gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð hjá þessum sjúklingum.

#### Breyting á skömmtun vegna aukaverkana

##### *Mergbæling*

Í klínískum rannsóknum var brugðist við mergbælingu með skammtahléi, skammtaminnkun eða meðferðinni var hætt. Gjöf blóðflagna og rauðra blóðkorna var notuð eftir því sem við átti.

Vaxtarþáttur blóðfrumna (hematopoietic growth factor) hefur verið notaður hjá sjúklingum með viðvarandi mergbælingu.

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

**Tafla 3: Skammtaödlögun við daufkyrningafæð og blóðflagnafæð hjá fullorðnum**

Fullorðnir með CML í stöðugum fasa (upphafsskammtur 100 mg einu sinni á dag)	ANC <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l og/eða blóðflögur <50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Stöðva skal meðferðina þar til ANC ≥1,0 x 10<sup>9</sup>/l og blóðflögur ≥50 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Hefja skal meðferð að nýju með upphaflegum upphafsskammti.</li> <li>3. Ef blóðflögur verða &lt;25 x 10<sup>9</sup>/l og/eða ef ANC verður aftur &lt;0,5 x 10<sup>9</sup>/l í &gt;7 daga skal endurtaka skref 1 og hefja meðferð að nýju með minni skammt þ.e.80 mg einu sinni á dag í annarri lotu. Í þriðju lotu skal minnka skammtinn enn frekar í 50 mg einu sinni á dag (fyrir nýgreinda sjúklinga) eða meðferð (hjá sjúklingum sem eru ónæmir fyrir eða þola ekki fyrri meðferð þ.m.t. meðferð með imatinibi).</li> </ol>
Fullorðnir með CML í hröðunarfasa og bráðafasa og Ph+ ALL (upphafsskammtur 140 mg einu sinni á dag)	ANC <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l og/eða blóðflögur <10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Athuga skal hvort frumufæð tengist hvítblæði (mergskoðun eða vefjasýni).</li> <li>– Ef frumufæð tengist ekki hvítblæði skal stöðva meðferð þar til ANC ≥1,0 x 10<sup>9</sup>/l og blóðflögur ≥20 x 10<sup>9</sup>/l og síðan hefja meðferð aftur með upphaflegum upphafsskammti.</li> <li>– Ef frumufæð kemur fram á ný skal endurtaka skref 1 og hefja svo meðferð að nýju með minni skammti, 100 mg einu sinni á dag (í annað skipti) eða 80 mg einu sinni á dag (í þriðja skiptið).</li> <li>– Ef frumufæð tengist hvítblæði skal íhuga að auka skammtinn í 180 mg einu sinni á dag.</li> </ul>

ANC: heildarfjöldi daufkyrninga

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

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

ANC: heildarfjöldi daufkyrninga

\* minni töfluskammtur ekki fánlegur

Ef daufkyrningafæð eða blóðflagnafæð af stigi  $\geq 3$  kemur fram á ný á meðan á fullkominni blóðsvörun (complete hematologic response, CHR) stendur hjá börnum með Ph+ CML-CP skal gera hlé á meðferð með Dasatinib Krka og seinna má hefja meðferð að nýju með minni skammti. Minnka skal skammt tímabundið við miðlungi mikla frumufæð og svörun sjúkdóms, eins og þörf krefur.

Skammtaaðlögun er ekki ráðlögð hjá börnum með Ph+ ALL ef eiturvekun á blóðmynd af stigi 1 til 4 kemur fram. Ef daufkyrningafæð og/eða blóðflagnafæð verður til þess að meira en 14 daga töf verður á næstu meðferðarlötu krabbameinslyfjameðferðar skal gera hlé á meðferð með Dasatinib Krka og hefja síðan meðferð að nýju með sömu skammtastærð um leið og næsta meðferðarlöta er hafin. Ef daufkyrningafæð og/eða blóðflagnafæð er viðvarandi og næstu meðferðarlötu krabbameinslyfjameðferðar er seinkað um 7 daga til viðbótar á að meta beinmerg m.t.t. frumumagns og hlutfalls kímfumna. Ef frumumagn í merg er  $< 10\%$  á að gera hlé á meðferð með Dasatinib Krka þar til ANC  $> 500/\mu l$  ( $0,5 \times 10^9/l$ ), þá má hefja meðferð að nýju með fullum skammti. Ef frumumagn í merg er  $> 10\%$  ætti að íhuga hvort hefja eigi meðferð með Dasatinib Krka að nýju.

#### Aukaverkanir sem ekki tengjast blóðmynd

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

#### Vökvasöfnun í brjóstholi

Ef vökvasöfnun í brjóstholi greinist skal gera hlé á gjöf dasatinibs þar til sjúklingur hefur verið skoðaður, er einkennalaus eða ástand hans orðið eins og við upphaf meðferðar. Íhuga skal meðferð

með þvagræsilyfjum eða barksterum eða hvoru tveggja samtímis ef aukaverkunin hefur ekki lagast innan u.þ.b. einnar viku (sjá kafla 4.4 og 4.8). Þegar aukaverkunin hefur gengið til baka skal íhuga að hefja meðferð að nýju með sama skammti af dasatiníbi. Ef aukaverkun kemur fyrir á ný skal hefja meðferð að nýju með dasatiníbi þegar aukaverkunin hefur gengið til baka með næstu skammtastærð fyrir neðan. Þegar alvarleg aukaverkun (af stigi 3 eða 4) hefur gengið til baka má hefja meðferð að nýju með minni skammti, eins og við á eftir alvarleika aukaverkunarinnar.

#### *Skammtaminnkun við samhliða notkun öflugra CYP3A4 hemla*

Forðast skal notkun öflugra CYP3A4 hemla og greipaldinsafa samhliða Dasatinib Krka (sjá kafla 4.5). Ef hægt er, skal velja aðra meðferð samhliða sem hefur enga eða lágmarkshömlun á ensím. Ef nauðsynlegt er að gefa Dasatinib Krka ásamt öflugum CYP3A4 hemli á að íhuga að minnka skammt í:

1. 40 mg daglega hjá sjúklingum sem fá Dasatinib Krka 140 mg töflu daglega.
2. 20 mg daglega hjá sjúklingum sem fá Dasatinib Krka 100 mg töflu daglega.
3. 20 mg daglega hjá sjúklingum sem fá Dasatinib Krka 70 mg töflu daglega.

Hjá sjúklingum sem fá Dasatinib Krka 60 mg eða 40 mg daglega skal íhuga hlé á skömmtun Dasatinib Krka þar til notkun CYP3A4 hemils er hætt eða skipta í minni skammt með mixtúru. Gera skal ráð fyrir u.þ.b. einnar viku útskolunartímabili eftir að notkun hemils er hætt áður en notkun Dasatinib Krka er hafin að nýju.

Gert er ráð fyrir að minnkaðir skammtar af dasatiníbi aðlagi flatarmál undir kúrfu (AUC) að því bili sem sást án CYP3A4 hemla; þó eru klínískar upplýsingar ekki fyrirbyggjandi hvað varðar þessa skammtaaðlögun hjá sjúklingum sem fá öfluga CYP3A4 hemla. Ef dasatinib þolist ekki eftir skammtaminnkun skal hætta notkun öflugra CYP3A4 hemilsins eða gera hlé á notkun dasatiníbs þar til notkun hemilsins hefur verið hætt. Gera skal ráð fyrir u.þ.b. einnar viku útskolunartímabili eftir að notkun hemilsins er hætt áður en skammtur dasatiníbs er aukinn.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### Aldraðir

Enginn klínískt mikilvægur aldurstengdur munur á lyfjahvörfum hefur sést hjá þessum sjúklingum. Engar sérstakar skammtaráðleggingar eru nauðsynlegar fyrir aldraða.

##### Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar með vægt, miðlungi mikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi mega fá ráðlagðan upphafsskammt. Þó skal gæta varúðar við notkun dasatiníbs hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

##### Skert nýrnastarfsemi

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

##### Lyfjagjöf

Dasatinib Krka skal gefa til inntöku.

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

Dasatinib Krka má taka með eða án matar og á alltaf að taka á sama tíma dags, annaðhvort að morgni eða að kvöldi (sjá kafla 5.2). Ekki má taka Dasatinib Krka með greipaldini eða greipaldinsafa (sjá kafla 4.5).

### 4.3 Frábendingar

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

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Klínískt mikilvægar milliverkanir

Dasatinib er hvarfefni og hemill fyrir cytochrom P450 (CYP) 3A4. Því er möguleiki á milliverkunum við lyf sem gefin eru samhliða og eru umbrotin aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 eða sem breyta virkni þess (sjá kafla 4.5).

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

Samhliða notkun dasatinibs og lyfja sem virkja CYP3A4 (t.d. dexamethason, phenytoin, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital eða náttúruylfja sem innihalda *Hypericum perforatum*, einnig þekkt sem jóhannesarjurt (St. John's Wort)) getur dregið marktækt úr útsetningu fyrir dasatinibi, sem hugsanlega eykur hættu á meðferðarbresti. Því ætti, hjá sjúklingum sem fá dasatinib, að velja önnur lyf sem ekki eru eins öflugir CYP3A4 virkjar (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun dasatinibs og hvarfefna CYP3A4 getur aukið útsetningu fyrir hvarfefnum CYP3A4. Því skal gæta varúðar þegar dasatinib er gefið samhliða hvarfefnum CYP3A4 með þröngt meðferðarbil, eins og astemizoli, terfenadini, cisapridi, pimozidi, quinidini, bepridili eða ergot alkalóíðum (ergotamin, dihydroergotamin) (sjá kafla 4.5).

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

#### Sérstakir sjúklingahópar

Byggt á niðurstöðum úr rannsókn á lyfjahvörfum með stökum skammti mega sjúklingar með vægt, miðlungi mikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi fá ráðlagðan upphafsskammt (sjá kafla 5.2). Vegna takmarkana í þessari klínísku rannsókn er ráðlagt að gæta varúðar þegar dasatinib er gefið sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

#### Mikilvægar aukaverkanir

##### Mergbæling

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

##### Blæðing

Hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa (n=548) fengu 5 sjúklingar (1%), sem fengu dasatinib, 3. eða 4. stigs blæðingu. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með langt gengið CML sem fengu ráðlagðan skammt af dasatinibi (n=304) varð alvarleg blæðing í miðtaugakerfi hjá 1% sjúklinga. Eitt

tilvik var banvænt og tengdist blóðflagnafæð af stigi 4 skv. CTC-stigun (Common Toxicity Criteria).. Blæðingar frá meltingarvegi af 3. eða 4. stigi komu fram hjá 6% sjúklinga með langt gengið CML og yfirleitt var meðferðarhlé nauðsynlegt sem og blóðgjöf. Aðrar blæðingar af stigi 3 eða 4 urðu hjá 2% sjúklinga með langt gengið CML. Flestar blæðingartengdar aukaverkanir hjá þessum sjúklingum tengdust blóðflagnafæð af stigi 3 eða 4 (sjá kafla 4.8). Auk þess bendir *in vitro* og *in vivo* greining á blóðflögum til þess að meðferð með dasatinibi hafi tímabundin áhrif á virkjun blóðflagna.

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

#### Vökvasöfnun

Dasatinib tengist vökvasöfnun. Í klínískri fasa III rannsókn hjá sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa var tilkynnt um vökvasöfnun af stigi 3 eða 4 hjá 13 sjúklingum (5%) í hópnum sem fékk dasatinib og hjá tveimur sjúklingum (1%) í hópnum sem fékk imatinib, eftir a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni (sjá kafla 4.8). Á meðal allra sjúklinga með CML í stöðugum fasa sem fengu meðferð með dasatinibi kom alvarleg vökvasöfnun fram hjá 32 sjúklingum (6%) sem fengu ráðlagðan skammt af dasatinibi (n=548). Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með langt gengið CML eða Ph+ ALL sem fengu dasatinib í ráðlögðum skömmtum (n=304) var tilkynnt um vökvasöfnun af stigi 3 eða 4 hjá 8% sjúklinga, þ.m.t. 3. eða 4. stigs vökvasöfnun í brjóstholi hjá 7% sjúklinga og í gollurshúsi hjá 1% sjúklinga. Hjá þessum sjúklingum var tilkynnt um lugnabjúg af stigi 3 eða 4 hjá 1% sjúklinga og lungnaháþrýsting hjá 1% sjúklinga.

Sjúklinga sem fá einkenni sem benda til vökvasöfnunar í brjóstholi, eins og mæði eða þurran hósta, á að meta út frá lungnamynd. Brjóstholásátunga eða súrefnismeðferð getur reynst nauðsynleg við vökvasöfnun í brjóstholi af stigi 3 eða 4. Aukaverkanir vegna vökvasöfnunar voru yfirleitt meðhöndlaðar með stuðningsaðgerðum eins og þvagræsing og skammtíma meðferð með sterum (sjá kafla 4.2 og 4.8). Meiri líkur eru á vökvasöfnun í brjóstholi, mæði, hósta, vökvasöfnun í gollurshúsi og hjartabilun hjá 65 ára og eldri sjúklingum en hjá yngri sjúklingum og því skal fylgjast náð með þeim. Einnig hefur verið greint frá iðrakirnisbrjósti (chylothorax) hjá sjúklingum með vökvasöfnun í brjóstholi (sjá kafla 4.8).

#### Lungnaháþrýstingur

Tilkynnt hefur verið um lungnaháþrýsting (for-háræða (pre-capillary) lungnaháþrýsting staðfestan með hægri hjartaþræðingu) í tengslum við meðferð með dasatinibi (sjá kafla 4.8). Í þessum tilvikum var tilkynnt um lungnaháþrýsting eftir að meðferð með dasatinibi var hafin, m.a. eftir meira en árs meðferð.

Sjúklinga á að meta m.t.t. einkenna undirliggjandi hjarta- og lungnasjúkdóms áður en meðferð með dasatinibi er hafin. Gera á hjartaómskoðun við upphaf meðferðar hjá sjúklingum með einkenni hjartasjúkdóms og íhuga skal slíka ómskoðun hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir hjarta- og lungnasjúkdóm. Sjúklinga, sem finna fyrir mæði og þreytu eftir að meðferð er hafin, skal meta m.t.t. algengra orsaka, þ.m.t. vökvasöfnunar í brjóstholi, lungnabjúgs, blóðleysis og íferðar í lungum. Minnka skal skammt dasatinibs eða gera hlé á meðferð meðan á matinu stendur í samræmi við ráðleggingar um meðhöndlun aukaverkana sem ekki tengjast blóðmynd (sjá kafla 4.2). Ef engin skýring finnst eða ef bati verður ekki þó skammtur hafi verið minnkaður eða hlé gert á meðferð skal íhuga sjúkdómsgreininguna lungnaháþrýsting. Greining skal gerð í samræmi við hefðbundnar verklagsreglur. Ef lungnaháþrýstingur er staðfestur á að hætta meðferð með dasatinibi fyrir fullt og allt.

Eftirfylgni skal vera í samræmi við hefðbundnar verklagsreglur. Bætt blóðflæði og bætting á klínískum breytum hefur sést hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting sem meðhöndlaðir voru með dasatinibi, eftir að meðferð með dasatinibi var hætt.

#### Lenging á QT-bili

Upplýsingar úr *in vitro* rannsóknum benda til þess að dasatinib geti hugsanlega valdið lengingu á endurskautun í slegli (QT-bil) (sjá kafla 5.3). Hjá 258 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með dasatinibi og 258 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með imatinibi, með a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni, í fasa III rannsókn á sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa var tilkynnt um lengingu á QTc-bili sem aukaverkun hjá einum sjúklingi (< 1%) í hvorum hóp. Miðgildi breytingar á



QTcF samanborið við upphafsgildi var 3,0 msek hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með dasatinibi samanborið við 8,2 msek hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með imatinibi. Hjá einum sjúklingi (< 1%) í hvorum hóp var QTcF > 500 msek. Hjá 865 sjúklingum með hvítblæði sem fengu dasatinib í klínískum fasa II rannsóknum varð meðaltalsbreyting á QTc-bili 4-6 msek, samanborið við upphafsgildi út frá Fridericia aðferð (QTcF); 95% öryggisbil fyrir allar meðaltalsbreytingar samanborið við upphafsgildi var <7 msek (sjá kafla 4.8).

Af þeim 2.182 sjúklingum sem voru ónæmir fyrir eða þöldu ekki fyrri meðferð með imatinibi og fengu dasatinib í klínískum rannsóknum var tilkynnt um lengingu á QTc-bili sem aukaverkun hjá 15 sjúklingum (1%). Hjá 21 þessara sjúklinga (1%) var QTcF >500 msek.

Gæta skal varúðar þegar dasatinib er gefið sjúklingum sem eru með eða geta fengið lengingu á QTc-bili. Þar með taldir eru sjúklingar með blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun, sjúklingar með meðfædda lengingu á QTc-bili, sjúklingar sem nota lyf við hjartsláttatruflunum eða önnur lyf sem valda lengingu á QT-bili og sjúklingar sem fengið hafa meðferð með stórum heildarskömmtum af antracyklínnum. Leiðrétta skal blóðkalíum- og blóðmagnesiumlækkun áður en dasatinib er gefið.

#### Aukaverkanir á hjarta

Dasatinib var rannsakað í slembiraðaðri klínískri rannsókn hjá 519 sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa, þ.m.t. hjá sjúklingum með sögu um hjartasjúkdóm. Tilkynnt var um hjartabilun/truflun á hjartastarfsemi, vökvæðingun í gollurshúsi, takttruflanir, hjartsláttarónot, lengingu á QT-bili og hjartadrep (þ.m.t. banvænt) hjá sjúklingum sem fengu dasatinib. Aukaverkanir á hjarta voru algengari hjá sjúklingum með áhættuþætti eða sögu um hjartasjúkdóm. Fylgjast skal náið með sjúklingum með áhættuþætti (t.d. háþrýsting, blóðfituhækkun, sykursýki) eða sögu um hjartasjúkdóm (t.d. kransæðavíkkun, staðfestur kransæðasjúkdómur) m.t.t. klínískra teikna eða einkenna sem samræmast truflun á hjartastarfsemi, s.s. brjóstverkur, mæði og svitamyndun.

Ef þessi klínísku teikn eða einkenni koma fram er læknum ráðlagt að gera hlé á gjöf dasatinibs og meta nauðsyn þess að hefja aðra CML-sértæka meðferð. Þegar einkennin hafa gengið til baka skal meta starfshæfni áður en byrjað er aftur á meðferð með dasatinibi. Halda má meðferðinni áfram með upphaflegum skammti dasatinibs ef aukaverkanirnar voru vægar/miðlungi miklar (stig ≤2) en byrja með næstu skammtastærð fyrir neðan ef aukaverkanirnar voru alvarlegar (stig ≥3) (sjá kafla 4.2). Fylgjast skal reglulega með sjúklingum sem halda áfram meðferð.

Sjúklingar með ómeðhöndlaðan eða greinilegan hjarta- og æðasjúkdóm fengu ekki að taka þátt í klínísku rannsóknunum.

#### Segasmáæðakvilli

BCR-ABL týrosínkínasahemlar hafa verið tengdir segasmáæðakvilla, þ.m.t. einstök tilvik tengd dasatinibi (sjá kafla 4.8). Ef niðurstöður rannsókna eða klínískar niðurstöður sem tengjast segasmáæðakvilla koma fyrir hjá sjúklingi sem notar dasatinib á að hætta meðferð með dasatinibi og gera á ítarlegt mat m.t.t. segasmáæðakvilla, þ.m.t. ákvarða ADAMTS13 virkni og and-ADAMTS13-mótefni. Ef gildi and-ADAMTS13-mótefnis er hækkað ásamt lítilli ADAMTS13 virkni á ekki að hefja meðferð með dasatinibi að nýju.

#### Endurvirkjun á lifrabólgu B

Endurvirkjun lifrabólgu B veirusýkingar (HBV) hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem bera í sér veiruna þegar þeim hafa verið gefnir BCR-ABL týrosínkínasahemlar. Sum tilvik enduðu með bráðri lifrabilun eða svæsinni lifrabólgu sem leiddi til lifrarigræðslu eða dauðsfalls. Prófa á fyrir lifrabólgu B veirusýkingu áður en meðferð með dasatinibi er hafin. Leita skal álíts sérfræðings í lifrarsjúkdómum og meðferð lifrabólgu B áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum sem greinast sermisjákvæðir fyrir lifrabólgu B (þ.m.t. þeim sem eru með virkan sjúkdóm) og hjá þeim sem greinast með lifrabólgu B veirusýkingu á meðan á meðferð stendur. Hjá sjúklingum sem bera lifrabólgu B veiru og þurfa á meðferð með dasatinibi að halda skal fylgjast náið með einkennum virkrar lifrabólgu B sýkingar allt meðferðartímabilið og í nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.8).

### Áhrif á vöxt og þroska hjá börnum

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

Í rannsóknum hjá börnum með nýlega greint Ph+ ALL sem fengu dasatinib ásamt krabbameinslyfjameðferð var tilkynnt um meðferðartengdar aukaverkanir í tengslum við beinvöxt og þroska eftir að hámarki 2 ára meðferð hjá 1 sjúklingi (0,6%). Um beinryrð af stigi 1 var að ræða.

Vaxtarskerðing hefur komið fram hjá börnum sem hafa fengið meðferð með dasatiníbi í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Eftir að hámarki 2 ára meðferð varð vart við tilhneigingu til lækkunar á áætlaðri líkamshæð, í sama mæli og við krabbameinslyfjameðferð eingöngu, en án áhrifa á áætlaða þyngd og líkamsþyngdarstuðul og engin tengsl komu fram við frávik á hormónastarfsemi eða aðrar rannsóknarbreytur. Ráðlagt er að fylgjast með beinvexti og þroska hjá sjúklingum á barnsaldri.

### Hjálparefni

Lyfið inniheldur mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

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

### Virk efni sem geta aukið plasmabéttni dasatiníbs

*In vitro* rannsóknir benda til þess dasatiníbi sé CYP3A4 hvarfefni. Samhliða notkun dasatiníbs og lyfja eða efna sem eru öflugir CYP3A4 hemlar (t.d. ketoconazol, itraconazol, erythromycin, clarithromycin, ritonavir og telithromycin, greipaldinsafi) geta aukið útsetningu fyrir dasatiníbi. Því er samhliða notkun dasatiníbs og öflugra, altækra CYP3A4 hemla ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2).

Við klíníska þéttni er binding dasatiníbs við plasmaprótein u.þ.b. 96%, byggt á *in vitro* rannsóknum. Engar rannsóknir hafa verið gerðar til þess að meta milliverkanir dasatiníbs við önnur próteinbundin lyf. Möguleiki á tilfærslu (displacement) og klínískri þýðingu hennar er ekki þekkt.

### Virk efni sem geta minnkað plasmabéttni dasatiníbs

Þegar dasatinib var gefið eftir 8 daglega kvöldskammta af 600 mg rifampicini, sem er öflugur CYP3A4 örvi, minnkaði AUC fyrir dasatinib um 82%. Önnur lyf sem örva CYP3A4 (t.d. dexamethason, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eða náttúrulyf sem innihalda *Hypericum perforatum*, einnig þekkt sem jóhannesarjurt (St. John's Wort)) geta einnig aukið umbrot og dregið úr þéttni dasatiníbs. Því er samhliða notkun öflugra CYP3A4 örva og dasatiníbs ekki ráðlögð. Því skal nota önnur lyf með sem virkja ensím í minna mæli hjá sjúklingum sem nota rifampicin eða aðra CYP3A4 örva. Nota má dexamethason, sem er vægur CYP3A4 örvi, samhliða dasatiníbi; gert er ráð fyrir að AUC fyrir dasatinib minnki um u.þ.b. 25% þegar dexamethason er notað samhliða og ólíklegt er að það hafi klíníska þýðingu.

### Histamín-2 viðtakablokkar og prótónpumpuhemlar

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

### Sýrubindandi lyf

Upplýsingar úr forklínískum rannsóknum sýna að leysni dasatinibs er háð sýrustigi. Hjá heilbrigðum einstaklingum olli samhliða notkun sýrubindandi lyfja sem innihalda álhýdroxíð/magnesiumhýdroxíð og dasatinibs 55% minnkun á AUC og 58% minnkun á  $C_{max}$ , eftir stakan skammt af dasatinibi. Þó sáust engar marktækar breytingar á þéttni dasatinibs eða útsetningu þegar sýrubindandi lyf voru gefin 2 klst. fyrir stakan skammt af dasatinibi. Því má gefa sýrubindandi lyf allt að 2 klst fyrir eða 2 klst. eftir gjöf dasatinibs (sjá kafla 4.4).

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

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

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

### Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa einungis verið gerðar hjá fullorðnum.

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

### Konur sem geta orðið þunguðar/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Bæði karlar og konur sem stunda kynlíf og sem geta getið börn eiga að nota örugga getnaðarvörn á meðan á meðferð stendur.

### Meðganga

Byggt á reynslu hjá mönnum er grunur um að dasatinib valdi meðfæddri vansköpun, þ.m.t. göllum á miðtaugakerfi og skaðlegum lyfjafræðilegum áhrifum á fóstur ef það er notað á meðgöngu.

Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3).

Ekki skal nota Dasatinib Krka á meðgöngu nema meðferð með dasatinibi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar. Ef Dasatinib Krka er notað á meðgöngu verður að upplýsa sjúklinginn um hugsanlega hættu fyrir fóstrið.

### Brjóstgjöf

Ófullnægjandi/takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um útskilnað dasatinibs í brjóstamjólki hjá mönnum og dýrum. Eðlis- og efnafræðilegar upplýsingar og fyrirbyggjandi upplýsingar um lyfhrif/eiturefnafræði dasatinibs benda til útskilnaðar í brjóstamjólki og ekki er hægt að útiloka hættu fyrir brjóstmylking.

Hætta skal brjóstgjöf á meðan á meðferð með Dasatinib Krka stendur.

### Frjósemi

Í dýrarrannsóknum hafði meðferð með dasatinibi engin áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenrottum (sjá kafla 5.3). Læknar og aðrir heilbrigðisstarfsmenn eiga að upplýsa karla á viðeigandi aldri um hugsanleg áhrif Dasatinib Krka á frjósemi og getur ráðgjöfin falið í sér umræður um að varðveita eigi sæði.

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

Dasatinib Krka hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinginn um að aukaverkanir eins og svimi eða þokusýn geti komið fyrir á meðan á meðferð með dasatinibi stendur. Því skal ráðleggja að gæta varúðar við akstur og notkun véla.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggisupplýsingum

Upplýsingarnar hér á eftir endurspeglar útsetningu fyrir dasatiníbi sem einlyfjameðferð við alla skammta sem prófaðir voru í klínískum rannsóknum (N=2.900) þ.m.t. 324 fullorðnum sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa, 2.388 fullorðnum sjúklingum með CML eða Ph+ ALL í stöðugum fasa eða langt gengið, sem eru ónæmir eða þola ekki imatinib, og hjá 188 börnum. Hjá 2.712 fullorðnum sjúklingum með annaðhvort CML í stöðugum fasa, langt gengið CML eða Ph+ ALL var miðgildi meðferðarlengdar 19,2 mánuðir (á bilinu 0 til 93,2 mánuðir).

Í slembaðri rannsókn hjá sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa var miðgildi meðferðarlengdar u.þ.b. 60 mánuðir. Miðgildi meðferðarlengdar hjá 1.618 fullorðnum sjúklingum, allir með CML í stöðugum fasa var 29 mánuðir (á bilinu 0 til 92,9 mánuðir). Miðgildi meðferðarlengdar hjá 1.094 fullorðnum sjúklingum með langt gengið CML eða Ph+ ALL var 6,2 mánuðir (á bilinu 0 til 93,2 mánuðir). Í rannsóknum hjá börnum var miðgildi meðferðarlengdar hjá 188 börnum 26,3 mánuðir (á bilinu 0 til 99,6 mánuðir). Hjá undirhópi 130 barna með CML í stöðugum fasa sem meðhöndluð voru með dasatiníbi var miðgildi meðferðarlengdar 42,3 mánuðir (á bilinu 0,1 til 99,6 mánuðir).

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

Heildaröryggi dasatiníbs hjá börnum með Ph+ CML-CP var svipað og hjá fullorðnum óháð lyfjaformi, fyrir utan gollurshússvökva, fleiðruvökva, lungnabjúg eða lungnaháprýsting sem ekki var tilkynnt um hjá börnum. Af 130 börnum með CML-CP, sem fengu dasatiníbi fengu 2 (1,5%) aukaverkanir sem urðu til þess að hætta þurfti meðferð.

### Tafla yfir aukaverkanir

Tilkynnt var um eftirfarandi aukaverkanir, að undanskildum óeðlilegum rannsóknaniðurstöðum, hjá sjúklingum sem fengu dasatiníbi í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu (Tafla 3). Þessar aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum eftir markaðssetningu).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 5: Samantekt á aukaverkunum**

<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>	
<i>Mjög algengar</i>	sýking (þ.m.t. af völdum baktería, veira, sveppa og ósértækar)
<i>Algengar</i>	lungnabólga (þ.m.t. af völdum baktería, veira og sveppa), sýking/bólga í efri hluta öndunarvegjar, herpes veirusýking (þ.m.t. cytómegaloveira - CMV), garnar- og ristilbólga af völdum sýkingar, sýklasótt (þ.m.t. sjaldgæf tilvik sem hafa verið banvæn)
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	endurvirkjun á lifrabólgu B
<b>Blóð og eitlar</b>	
<i>Mjög algengar</i>	mergbæling (þ.m.t. blóðleysi, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð)
<i>Algengar</i>	daufkyrningafæð með hita
<i>Sjaldgæfar</i>	eitlastækkun, eitelfrumnafæð
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	vaxtarleysi rauðra blóðfrumna (pure red cell aplasia)
<b>Ónæmiskerfi</b>	
<i>Sjaldgæfar</i>	ofnæmi (þ.m.t. hnútarós (erythema nodosum))
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	bráðaofnæmislost
<b>Innkirtlar</b>	
<i>Sjaldgæfar</i>	vanvirkni skjaldkirtils
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	ofvirkni skjaldkirtils, skjaldkirtilsbólga
<b>Efnaskipti og næring</b>	

<i>Algengar</i>	truflun á matarlyst <sup>a</sup> , þvagsýrudreyri
<i>Sjaldgæfar</i>	æxlislýsuheilkenni, ofþornun, blóðalbúmínlækkun, kólesterólhækkun
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	sykursýki
<b>Geðræn vandamál</b>	
<i>Algengar</i>	þunglyndi, svefnleysi
<i>Sjaldgæfar</i>	kvíði, ringlun, skapsveiflur, minnkuð kynhvöt
<b>Taugakerfi</b>	
<i>Mjög algengar</i>	höfuðverkur
<i>Algengar</i>	taugakvilli (þ.m.t. taugakvilli í útlimum), sundl, bragðtruflun, svefnhöfgi
<i>Sjaldgæfar</i>	blæðing í miðtaugakerfi <sup>*b</sup> , yfirið, skjálfti, minnisleysi, jafnvægistruflun
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	heilablóðfall, skammvinnt blóðþurrðarkast, krampi, sjóntaugarþroti, lömum í andlitstaug, vitglöp, ósamhæfðar hreyfingar
<b>Augu</b>	
<i>Algengar</i>	sjónkvillar (þ.m.t. sjóntruflanir, þokusýn og minnkuð sjónskerpa), augnþurrkur
<i>Sjaldgæfar</i>	sjónskerðing, tárubólga, ljósfælni, aukin táraseyting
<b>Eyru og völundarhús</b>	
<i>Algengar</i>	eyrnasuð
<i>Sjaldgæfar</i>	heyrnartap, svimi
<b>Hjarta</b>	
<i>Algengar</i>	hjartabilun/skert hjartastarfsemi <sup>*c</sup> , vökvasöfnun í gollurshúsi*, hjartsláttartruflanir (þ.m.t. hraðtaktur), hjartsláttarónot
<i>Sjaldgæfar</i>	hjartadrep (þ.m.t. banvænt)*, lenging á QT-bili á hjartalínuriti*, gollurshúsbólga, taktruflanir frá sleglum (þ.m.t. sleglahraðsláttur), hjartaöng, hjartastækkun, óeðlilegar T-bylgjur á hjartalínuriti, aukning á trópiníni
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	lungnahjartastækkun (cor pulmonale), hjartavöðvabólga, brátt kransæðaheilkenni, hjartastopp, lenging á PR-bili á hjartalínuriti, kransæðasjúkdómur, fleiðru- og gollursbólga
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	gáttatif/gáttaflökt
<b>Æðar</b>	
<i>Mjög algengar</i>	blæðing <sup>*d</sup>
<i>Algengar</i>	háþrýstingur, andlitsroði
<i>Sjaldgæfar</i>	lágþrýstingur, bláæðabólga með segamyndun, segamyndun
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	djúpbláæðarstorka, blóðrek, marmarahúð (livedo reticularis)
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	segasmáæðakvilli
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
<i>Mjög algengar</i>	vökvasöfnun í brjóstholi*, mæði
<i>Algengar</i>	lungnabjúgur*, lungnaháþrýstingur*, íferð í lunga, lungnabólga, hósti
<i>Sjaldgæfar</i>	lungnaslagæðaháþrýstingur, berkjukrampi, astmi, iðrakirnibrjóst (chylothorax)*
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	lungnablóðrek, bráð andnauð
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	millivefslungnasjúkdómur
<b>Meltingarfæri</b>	
<i>Mjög algengar</i>	niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkur
<i>Algengar</i>	blæðing í meltingarvegi*, ristilbólga (þ.m.t. botnristsbólga), magabólga, slímhimnubólga (þ.m.t. slímabólga/munnbólga), meltingartruflanir, þaninn kviður, hæggðatregða, kvillar í mjúkvæfi í munni
<i>Sjaldgæfar</i>	brislbólga (þ.m.t. bráð brislbólga), sár í efri hluta meltingarvegjar, vélindabólga, skínuholsvökvi*, sprungur við endaparmsop, kyngingarörðugleikar, vélindabakflæðissjúkdómur
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	próteintap vegna maga- og garnakvilla, garnastífla, fistill í endaparmsopi
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	banvæn blæðing frá meltingarvegi*
<b>Lifur og gall</b>	
<i>Sjaldgæfar</i>	lifrabólga, gallblöðrubólga, gallteppa
<b>Húð og undirhúð</b>	
<i>Mjög algengar</i>	húðútbrot <sup>*e</sup>
<i>Algengar</i>	hárlos, húðbólga (þ.m.t. exem), kláði, graftarbólur, þurr húð, ofsakláði, ofsvitnun

<i>Sjaldgæfar</i>	húðsjúkdómur vegna dauðkyrninga (neutrophilic dermatosis), ljósnæmi, mislitun í húð, spikfellsbólga (panniculitis), sár í húð, blöðrur, naglakvilli, handa-fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome), breyting á hári
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	smáæðabólga (leukocytoclastic vasculitis), bandvefsmyndun í húð
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	Stevens-Johnson heilkenni <sup>f</sup>
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	
<i>Mjög algengar</i>	verkur í stoðkerfi <sup>g</sup>
<i>Algengar</i>	liðverkir, vöðvaverkir, vöðvamáttleysi, stífleiki í stoðkerfi, vöðvakrampi
<i>Sjaldgæfar</i>	rákvöðvalýsa, beindrep, vöðvabólga, sinarbólga, liðbólga
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	seinkuð beingerving vaxtarlína <sup>h</sup> , vaxtarhömlun <sup>h</sup>
<b>Nýru og þvagfæri</b>	
<i>Sjaldgæfar</i>	skert nýrnastarfsemi (þ.m.t. nýrnabilun), tíð þvaglát, prótínmiga
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	nýrungaheilkenni
<b>Meðganga, sængurlega og burðarmál</b>	
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	fósturlát
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
<i>Sjaldgæfar</i>	brjóstastækkun hjá körlum, tíðatrufun
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
<i>Mjög algengar</i>	bjúgur á útlimum <sup>i</sup> , þreyta, hiti, bjúgur í andliti <sup>j</sup>
<i>Algengar</i>	þróttleysi, verkur, brjóstverkur, útbreiddur bjúgur <sup>*k</sup> , kuldaþrollur
<i>Sjaldgæfar</i>	lasleiki, annar grunnlægur bjúgur <sup>i</sup>
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	trufun á göngulagi
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
<i>Algengar</i>	þyngdartap, þyngdaraukning
<i>Sjaldgæfar</i>	aukning á kreatínínasa í blóði, aukning á gamma-glútamýl transferasa
<b>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</b>	
<i>Algengar</i>	mar

<sup>a</sup> Þ.m.t. minnkuð matarlyst, að mettast fljótt, aukin matarlyst.

<sup>b</sup> Þ.m.t. blæðing í miðtaugakerfi, margúll í heila, heilablæðing, utanbasts margúll, innankúpublæðing, heilablóðfall, innanskúmsblæðing (subarachnoid haemorrhage), innanbasts margúll og innanbastsblæðing.

<sup>c</sup> Þ.m.t. aukið natríumræsandi peptíð í heila, vanstarfsemi í sleglum, vanstarfsemi í vinstri slegli, vanstarfsemi í hægri slegli, hjartabilun, bráð hjartabilun, langvinn hjartabilun, blóðríkishjartabilun, hjartavöðvakvilli, blóðríkishjartavöðvakvilli, þanbilstrufun, minnkað útfallsbrot (ejection fraction decreased) og sleglabilun, bilun í vinstri slegli, bilun í hægri slegli og vanhreyfni slegla.

<sup>d</sup> Blæðingar í meltingarvegi og miðtaugakerfi undanskildar; þessar aukaverkanir eru skráðar undir líffæraflokunum meltingarfæri og taugakerfi, eins og við á.

<sup>e</sup> Þ.m.t. lyfjaútbrot, roði, regnbogaroði, blóðríkisroði, flagnandi útbrot, útbreiddur roði, útbrot á kynfærum, hitaútbrot, hyrnigrjón (milia), svitabólur, graftarbólu-psoriasis, útbrot, roðaútbrot, útbrot í hársliðri, útbreidd útbrot, dílaútbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot (papular rash), kláðaútbrot, útbrot með grefri, vessablöðruútbrot, húðflögnun, erting í húð, eitrunarútpot, vessablöðru-ofsakláði og æðabólguútbrot.

<sup>f</sup> Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um einstök tilvik Stevens-Johnson heikennis. Ekki var hægt að ákvarða hvort þessar aukaverkanir í húð og slímhúð tengdust dasatinibi beint eða lyfjum sem gefin voru samhliða.

<sup>g</sup> Tilkynnt var um verk í stoðkerfi á meðan á meðferð stóð eða eftir að henni var hætt.

<sup>h</sup> Tilkynnt með tíðninni algengar í rannsóknum hjá börnum.

<sup>i</sup> Bjúgur af völdum þyngdarafis, staðbundinn bjúgur, bjúgur í útlimum.

<sup>j</sup> Bjúgur í táru, bjúgur í auga, bólga í auga, bjúgur á augnloki, bjúgur í andliti, bjúgur á vörum, blettabjúgur, bjúgur í munni, bjúgur í augntótt, bjúgur í kringum augntótt, bólga í andliti.

- <sup>k</sup> Of mikill vökvi, vökvasöfnun, bjúgur í meltingarvegi, útbreiddur bjúgur, bólga í útlimum, bjúgur, bjúgur vegna hjartasjúkdóms, útflæði nýrnahjúps (perinephric effusion), bjúgur eftir aðgerð, bjúgur í innnyflum (visceral oedema).
- <sup>l</sup> Bólga á kynfærum, bjúgur á skurðstað, bjúgur á kynfærum, bjúgur í getnaðarlim, bólga í getnaðarlim, bjúgur í pung, bólga í húð, bólga í eistum, bólga á sköpum og í leggöngum.
- \* Sjá viðbótarupplýsingar í kaflanum „Lýsing á völdum aukaverkunum“.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### Mergbæling

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

#### Blæðing

Tilkynnt var um lyfjatengda blæðingu sem aukaverkun, allt frá punktblæðingu og blóðnösnum til blæðingar af stigi 3 eða 4 frá meltingarvegi og miðtaugakerfi, hjá sjúklingum sem fengu dasatinib (sjá kafla 4.4).

#### Vökvasöfnun

Ýmsum aukaverkunum, eins og vökvasöfnun í brjóstholi, lungnabjúg og vökvasöfnun í gollurshúsi með eða án grunnlægs bjúgs, má lýsa sameiginlega sem „vökvasöfnun“. Í rannsókninni á sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa, eftir a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni, voru aukaverkanir vegna vökvasöfnunar tengdri dasatinibi m.a. vökvasöfnun í brjóstholi (28%), grunnlægur bjúgur (14%), lungnaháþrýstingur (5%), útbreiddur bjúgur (4%) og vökvasöfnun í gollurshúsi (4%). Tilkynnt var um hjartabilun/skerta hjartastarfsemi og lungnabjúg hjá <2% sjúklinga.

Uppsöfnuð tíðni fyrir vökvasöfnun í brjóstholi (öll stig) sem tengd var dasatinibi með tímanum var 10% eftir 12 mánuði, 14% eftir 24 mánuði, 19% eftir 36 mánuði, 24% eftir 48 mánuði og 28% eftir 60 mánuði. Í heildina fengu 46 sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með dasatinibi endurtekna vökvasöfnun í brjósthol. Sautján sjúklingar fengu 2 aðskildar aukaverkanir, 6 sjúklingar fengu 3 aðskildar aukaverkanir, 18 sjúklingar fengu 4 til 8 aukaverkanir og 5 sjúklingar fengu >8 tilvik vökvasöfnunar í brjósthol.

Miðgildi tímalengdar þar til vökvasöfnun í brjóstholi af stigi 1 eða 2 tengd dasatinibi kom fyrst fram var 114 vikur (á bilinu: 4 til 299 vikur). Minna en 10% sjúklinga með vökvasöfnun í brjóstholi var með alvarlega (af stigi 3 eða 4) vökvasöfnun í brjóstholi tengda dasatinibi. Miðgildi tímalengdar þar til fyrsta tilvik dasatinibtengdrar vökvasöfnunar í brjósthol af stigi  $\geq 3$  kom fram var 175 vikur (á bilinu: 114 til 274 vikur). Miðgildi vökvasöfnunar í brjósthol (öll stig) tengt dasatinibi var 283 dagar (~40 vikur).

Vökvasöfnun í brjóstholi var yfirleitt afturkræf og meðhöndluð með því að gera hlé á meðferð með Dasatinib Krka og nota þvagræsilyf eða aðra vídeigandi stuðningsmeðferð (sjá kafla 4.2 og 4.4). Af þeim sjúklingum sem fengu meðferð með dasatinibi og fengu lyfjatengda vökvasöfnun í brjósthol ( $n=73$ ) var gert hlé á skömmtun hjá 45 sjúklingum (62%) og skammtar voru minnkaðir hjá 30 sjúklingum (41%). Til viðbótar fengu 34 sjúklingar (47%) þvagræsilyf, 23 sjúklingar (32%) fengu barkstera og 20 sjúklingar (27%) fengu bæði barkstera og þvagræsilyf. Níu sjúklingar (12%) voru meðhöndlaðir með brjóstholsástungu.

Sex prósent sjúklinga á meðferð með dasatinibi hættu meðferð vegna lyfjatengdrar vökvasöfnunar í brjósthol. Vökvasöfnun í brjóstholi skerti ekki getu sjúklinga til að bregðast við meðferð. Á meðal þeirra sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með dasatinibi og fengu vökvasöfnun í brjósthol, náðist staðfest fullkomin litningasvörun (cCCyR) hjá 96% sjúklinga, meiriháttar sameindasvörun (MMR) náðist hjá 82% og hjá 50% (MR4,5) sjúklinga þrátt fyrir rof á meðferð og skammtaáðlögun.

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

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

#### Lungnaháþrýstingur

Tilkynnt hefur verið um lungnaháþrýsting (for-háræða (pre-capillary) lungnaháþrýsting staðfestan með hægri hjartaþræðingu) í tengslum við meðferð með dasatiníbi. Í þessum tilvikum var tilkynnt um lungnaháþrýsting eftir að meðferð með dasatiníbi var hafin, m.a. eftir meira en árs meðferð. Sjúklingar sem fengu lungnaháþrýsting á meðan á meðferð með dasatiníbi stóð notuðu oft önnur lyf samhliða eða voru með aðra sjúkdóma til viðbótar undirliggjandi illkynja sjúkdómi. Bætt blóðflæði og bæting á klínískum breytum hefur sést hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting eftir að meðferð með dasatiníbi var hætt.

#### Lenging á QT-bili

Í fasa III rannsókninni á sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa var einn sjúklingur (< 1%) af þeim sem meðhöndlaðir höfðu verið með dasatiníbi með QTcF > 500 msek eftir a.m.k. 12 mánaða eftirfylgni (sjá kafla 4.4). Ekki var tilkynnt um fleiri sjúklinga með QTcF > 500 msek, eftir a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni.

Í 5 fasa II klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem voru ónæmir fyrir eða þoldu ekki fyrri meðferð með imatiníbi, voru endurtekin hjartarafrit tekin við upphaf meðferðar og á meðan á meðferð stóð á fyrirfram ákveðnum tíma og lesið miðlægt úr hjá 865 sjúklingum sem fengu 70 mg af dasatiníbi tvisvar á dag. QT-bil var leiðrétt fyrir hjartsláttartíðni með Fridericia aðferð. Á degi 8 var meðaltals breyting á QTcF-bili 4-6 msek samanborið við upphafsgildi, mælt eftir lyfjatöku, efra 95% öryggisbil var <7 msek. Af þeim 2.182 sjúklingum sem voru ónæmir fyrir eða þoldu ekki fyrri meðferð með imatiníbi og fengu dasatiníbi í klínískum rannsóknum var tilkynnt um lengingu á QTc-bili sem aukaverkun hjá 15 (1%). Hjá tuttugu og einum sjúklingi (1%) var QTcF >500 msek (sjá kafla 4.4).

#### Aukaverkanir á hjarta

Fylgjast á náð með sjúklingum með áhættuþætti fyrir eða sögu um hjartasjúkdóm m.t.t. teikna eða einkenna um skerta hjartastarfsemi, meta þá og veita viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.4).

#### Endurvirkjun lifrabólgu B

Tilkynnt hefur verið um endurvirkjun lifrabólgu B í tengslum við BCR-ABL týrosínkínasahemla (TKI). Sum tilvik enduðu með bráðri lifrabilun eða svæsinni lifrabólgu sem leiddi til lifrarígræðslu eða dauðsfalls (sjá kafla 4.4).

Í fasa III skammtarannsókn (dose-optimisation study) hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem voru ónæmir fyrir eða þoldu ekki fyrri meðferð með imatiníbi (miðgildi meðferðarlengdar var 30 mánuðir) var tíðni vökvasöfnunar í brjósthóli og hjartabilunar/skertrar hjartastarfsemi minni hjá sjúklingum sem fengu 100 mg af dasatiníbi einu sinni á dag miðað við hjá þeim sem fengu 70 mg af dasatiníbi tvisvar á dag.

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

**Tafla 6a: Valdar aukaverkanir sem tilkynnt var um í fasa III skammtarannsókn (sjúklingar með CML í stöðugum fasa sem ekki þola eða eru ónæmir fyrir imatiníbi)<sup>a</sup>**



	Minnst 2 ára eftirfylgni		Minnst 5 ára eftirfylgni		Minnst 7 ára eftirfylgni	
	Öll stig	Stig 3/4	Öll stig	Stig 3/4	Öll stig	Stig 3/4
<b>Aukaverkanir</b>	Hlutfall (%) sjúklinga					
<b>Niðurgangur</b>	27	2	28	2	28	2
<b>Vökvasöfnun</b>	34	4	42	6	48	7
Grunnlægur bjúgur	18	0	21	0	22	0
Vökvasöfnun í brjóstholi	18	2	24	4	28	5
Útbreiddur bjúgur	3	0	4	0	4	0
Vökvasöfnun í gollurshúsi	2	1	2	1	3	1
Lungnaháþrýstingur	0	0	0	0	2	1
<b>Blæðingar</b>	11	1	11	1	12	1
Blæðing frá meltingarvegi	2	1	2	1	2	1

<sup>a</sup> Niðurstöður úr fasa 3 skammtarannsókn sem tilkynnt var um hjá hópi sem fékk ráðlagðan upphafsskammt 100 mg einu sinni á dag (n=165)

Í fasa III skammtarannsókn hjá sjúklingum með langt gengið CML og Ph+ ALL, var miðgildi meðferðarlengdar 14 mánuðir fyrir CML í hröðunarfasa, 3 mánuðir fyrir CML í kyrningafasa, 4 mánuðir fyrir eitilfrumufasa CML og 3 mánuðir fyrir Ph+ ALL. Valdar aukaverkanir sem tilkynnt var um við ráðlagða upphafsskammtinn 140 mg einu sinni á dag eru sýndar í töflu 4. Skammturinn 70 mg tvisvar á dag var einnig rannsakaður. Meðferð með 140 mg einu sinni á dag hafði sambærilega verkun og meðferð með 70 mg tvisvar á dag, en öryggið var hagstæðara fyrir skömmtun einu sinni á dag.

**Tafla 6b: Valdar aukaverkanir sem tilkynnt var um í fasa III skammtarannsókn: Langt gengið CML og Ph+ ALL<sup>a</sup>**

Aukaverkun	140 mg einu sinni á dag n = 304	
	Öll stig	Stig 3/4
	Hlutfall (%) sjúklinga	
<b>Niðurgangur</b>	28	3
<b>Vökvasöfnun</b>	33	7
Grunnlægur bjúgur	15	<1
Vökvasöfnun í brjósthol	20	6
Útbreiddur bjúgur	2	0
Hjartabilun / skert hjartastarfsemi <sup>b</sup>	1	0
Vökvasöfnun í gollurshúsi	2	1
Lungnabjúgur	1	1
<b>Blæðing</b>	23	8
Blæðing frá meltingarvegi	8	6

<sup>a</sup> Niðurstöður úr fasa 3 skammtarannsókn sem tilkynnt var um eftir 2 ára eftirfylgni hjá hópi sem fékk ráðlagðan upphafsskammt 140 mg einu sinni á dag (n=304).

<sup>b</sup> Þ.m.t. vanstarfsemi í sleglum, hjartabilun, blóðríkishjartabilun, hjartavöðvakvilli, blóðríkishjartavöðvakvilli, þanbilstruflun, minnkað útfallsbrot og sleglabilun.

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

Af þeim 126 börnum með Ph+ ALL sem fengu samfellda meðferð fengu 2 (1,6%) börn aukaverkun sem varð til þess að meðferð var hætt. Aukaverkanir sem tilkynnt var um í þessum tveimur rannsóknum hjá börnum með tíðnina >10% hjá sjúklingum sem fengu samfellda meðferð eru sýndar í

töflu 7. Athygli er vakin á því að tilkynnt var um vökvasöfnun í brjóstholi hjá 7 (5,6%) sjúklingum í þessum hópi, og því nær taflan ekki yfir það.

**Tafla 7: Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá  $\geq 10\%$  barna með Ph+ ALL sem meðhöndluð voru með samfelldri meðferð af dasatinibi ásamt krabbameinslyfjameðferð (N=126)<sup>a</sup>**

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

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

### Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

#### Blóðmynd

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

Sjúklingar með nýlega greint CML í stöðugum fasa sem meðhöndlaðir voru með dasatinibi sem fengu mergbælingu af stigi 3 eða 4, náðu sér yfirleitt eftir stutt skammtahlé og/eða skammtaminnkun og meðferð var alfarið hætt hjá 1,6% sjúklinga eftir a.m.k. 12 mánaða eftirfylgni. Eftir a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni var uppsöfnuð tíðni meðferðarrofs 2,3% vegna mergbælingar af stigi 3 eða 4.

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

**Tafla 8: Óeðlileg blóðgildi af stigi 3/4 (CTS stigun) í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem eru ónæmir fyrir eða þöla ekki fyrri meðferð með imatinibi <sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Niðurstöður úr fasa III skammtarannsókn sem tilkynnt var um eftir 2 ára eftirfylgni.

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

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

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

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

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

#### *Lífefnafræði*

Í rannsókn á sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa var tilkynnt um blóðfosfatlækkun af stigi 3 eða 4 hjá 4% sjúklinga sem fengu dasatinib og hækkun af stigi 3 eða 4 á gildum transamínasa, kreatíníns og gallrauða hjá  $\leq 1\%$  sjúklinga eftir a.m.k. 12 mánaða eftirfylgni. Eftir a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni var uppsöfnuð tíðni 3. eða 4. stigs blóðfosfatlækkunar 7%, uppsöfnuð tíðni 3. eða 4. stigs hækkunar á gildum kreatíníns og gallrauða var 1% og uppsöfnuð tíðni 3. eða 4. stigs hækkunar á gildum transamínasa hélst 1%. Í engu tilviki var meðferð með dasatinibi hætt vegna þessara lífefnafræðilega rannsóknagilda.

#### *Eftirfylgni í 2 ár*

Tilkynnt var um hækkun af stigi 3 eða 4 á gildi transamínasa eða gallrauða hjá 1% sjúklinga með CML í stöðugum fasa (ónæmir eða þola ekki imatinib), en tilkynnt var um aukna tíðni hækkunar úr 1% í 7% hjá sjúklingum með langt gengið CML og Ph+ ALL. Yfirleitt tókst að bregðast við henni með því að minnka skammt eða rjúfa meðferð. Í fasa III skammtarannsókn á CML í stöðugum fasa var greint frá hækkun transamínasa eða gallrauða af stigi 3 eða 4 hjá  $\leq 1\%$  sjúklinga með sambærilega lágri tíðni hjá þessum fjórum meðferðarhópum. Í fasa III skammtarannsókn hjá sjúklingum með langt gengið CML og Ph+ ALL var tilkynnt um hækkun á gildum transamínasa eða gallrauða af stigi 3 eða 4 hjá 1% til 5% sjúklinga í öllum meðferðarhópum.

Á einhverjum tímamarki meðferðarinnar kom fram tímabundin blóðkalsíumlækkun af stigi 3 eða 4 hjá u.þ.b. 5% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með dasatinibi og voru með eðlilegt kalsíumgildi við upphaf meðferðar. Almennu voru engin tengsl á milli minnkaðs kalsíum og klínískra einkenna. Sjúklingar sem fengu blóðkalsíumlækkun af stigi 3 eða 4 náðu sér oftast eftir uppótarmeðferð með kalsíumi til inntöku.

Tilkynnt var um blóðkalsíumlækkun, blóðkalíumlækkun og blóðfosfatlækkun af stigi 3 eða 4 hjá sjúklingum með CML í öllum fösum en með aukinni tíðni hjá sjúklingum með CML eða Ph+ ALL í eitilfrumufasa eða kyrningafasa. Tilkynnt var um hækkun á gildi kreatíníns af stigi 3 eða 4 hjá  $< 1\%$  sjúklinga með CML í stöðugum fasa og í aukinni tíðni frá 1 til 4% hjá sjúklingum með langt gengið CML.

#### Börn

Upplýsingar um öryggi dasatinibs við einlyfjameðferð hjá börnum með Ph+ CML-CP voru sambærilegar við upplýsingar um öryggi hjá fullorðnum. Upplýsingar um öryggi dasatinibs þegar það er gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð hjá börnum með Ph+ ALL voru í samræmi við þekktar upplýsingar um öryggi dasatinibs hjá fullorðnum og áætluð áhrif krabbameinslyfjameðferðar fyrir utan lægri tíðni vökvasöfnunar í brjóstholi hjá börnum samanborið við hjá fullorðnum.

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

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

#### Sérstakir sjúklingahópar

Þótt öryggisupplýsingar um dasatinib hjá öldruðum séu svipaðar og hjá þeim sem eru yngri, eru meiri líkur á að sjúklingar sem eru 65 ára og eldri fái algengar aukaverkanir eins og þreytu, vökvasöfnun í brjósthol, mæði, hósta, blæðingu í neðri hluta meltingarvegar, truflun á matarlyst og séu líklegri til að fá sjaldgæfari aukaverkanir eins og þaninn kvið, sundl, vökvasöfnun í gollurshús, hjartabilun og þyngdartap og því skal fylgjast náið með þeim (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmtnun

Reynsla af ofskömmtnun dasatinibs í klínískum rannsóknum takmarkast við einangruð tilvik. Mesta ofskömmtnun sem tilkynnt var um voru 280 mg á dag í eina viku hjá tveimur sjúklingum og hjá báðum varð marktæk fækkun á blóðflögum. Þar sem dasatinib tengist mergbælingu af stigi 3 eða 4 (sjá kafla 4.4) skal fylgjast náið með sjúklingum, m.t.t. mergbælingar, sem taka inn meira en ráðlagðan skammt og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemill, ATC-flokkur: L01EA02.

#### Lyfhrif

Dasatinib hamlar virkni BCR-ABL kínasa og kínasa í SRC fjölskyldunni ásamt fjölda annarra sérhæfðra æxlistengdra/æxlisvaldandi kínasa, þ.m.t. c-KIT, ephrín (EPH) viðtaka kínasa og PDGFB viðtaka. Dasatinib er öflugur, undirnanómólar (subnanomolar) hemill á BCR-ABL kínasa með virkni við 0,6-0,8 nM þéttni. Það binst bæði óvirkum og virkum byggingarformum BCR-ABL ensímsins.

#### Verkunarháttur

*In vitro* er dasatinib virkt á hvítblæðisfrumulínur sem sýna breytilega imatinib-næma og imatinib-ónæma sjúkdómsmynd. Þessar forklínísku rannsóknir sýna að dasatinib getur yfirunnið þol fyrir imatinibi af völdum BCR-ABL yfirtjáningar, stökkbreytingar í kínasahneppi BCR-ABL, virkjun á víxlandi merkjaferlum (alternate signaling pathways) með þátttöku SRC kínasa fjölskyldunnar (LYN, HCK) og yfirtjáningu fjöllyfjaónæmisgens. Auk þess hindrar dasatinib SRC kínasa fjölskylduna við undirnanómólar þéttni.

Í aðskildum *in vivo* rannsóknum, þar sem notuð voru CML músalíkön (murine models), hindraði dasatinib framgang CML yfir í bráðafasa og lengdi líf músa sem í hafði verið sáð CML frumulínur úr sjúklingum, sem voru láttnar vaxa á mismunandi stöðum, m.a í miðtaugakerfi.

#### Klínísk verkun og öryggi

Í fasa I rannsókninni sást blóðgildasvörun og litningasvörun í öllum fösum CML og í Ph+ ALL hjá fyrstu 84 sjúklingunum sem fengu meðferð og var fylgt eftir í 27 mánuði. Svörunin entist vel í öllum fösum CML og Ph+ ALL.

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

Tvær slembivals, opnar fasa III rannsóknir voru gerðar til að meta verkun dasatinibs sem gefið var einu sinni á dag samanborið við dasatinib sem gefið var tvisvar á dag. Að auki var gerð ein opin, slembivals, fasa III samanburðarrannsókn með dasatinibi hjá fullorðnum sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa.

Verkun dasatinibs er byggð á blóðgildasvörun og litningasvörun.

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

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

### CML í stöðugum fasa - nýlega greint

Opin, alþjóðleg, fjölsetra, slembivals, fasa III samanburðarrannsókn var gerð á fullorðnum sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa. Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort 100 mg af dasatinibi einu sinni á dag eða 400 mg af imatinibi einu sinni á dag. Aðal endapunktur var tíðni staðfestrar fullkominnar litningasvörunar (cCCyR) innan 12 mánaða. Aðrir aukapunktur voru m.a. lengd staðfestrar fullkominnar litningasvörunar (varanleiki svörunar), tími að staðfestri fullkominni litningasvörun, tíðni meiriháttar sameindasvörunar (MMR), tími að meiriháttar sameindasvörun, lifun án versunar sjúkdóms (PFS) og heildarlifun (OS). Aðrar niðurstöður varðandi verkun voru m.a. tíðni fullkominnar litningasvörunar (CCyR) og fullkominnar sameindasvörunar (CMR). Rannsóknin stendur enn yfir.

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

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

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

Niðurstöður verkunar eru sýndar í töflu 9. Tölfræðilega marktækt stærri hluti sjúklinga í hópnum sem fékk dasatinib náðu staðfestri fullkominni litningasvörun (cCCyR) á fyrstu 12 mánuðum meðferðar samanborið við sjúklinga í hópnum sem fékk imatinib. Ávallt var sýnt fram á verkun dasatinibs hjá mismunandi undirflokkum, þ.m.t. aldur, kyn og Hasford stig við upphaf meðferðar.

**Tafla 9: Niðurstöður verkunar úr fasa 3rannsókn hjá sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa**

	Dasatinib N=259	Imatinib n=260	p-gildi
Svörunartíðni (95% CI)			
<b>Litningasvörun innan 12 mánaða</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1–71,9)	p< 0,007*
CCyR <sup>b</sup>	85,3% (80,4–89,4)	73,5% (67,7–78,7)	—
<b>innan 24 mánaða</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	80,3%	74,2%	—
CCyR <sup>b</sup>	87,3%	82,3%	—
<b>innan 36 mánaða</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	82,6%	77,3%	—

CCyR <sup>b</sup>	88,0%	83,5%	—
<b>innan 48 mánaða</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	82,6%	78,5%	—
CCyR <sup>b</sup>	87,6%	83,8%	—
<b>innan 60 mánaða</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	83,0%	78,5%	—
CCyR <sup>b</sup>	88,0%	83,8%	—
<b>Meiri háttar sameindasvörun<sup>c</sup></b>			
<b>12 mánuðir</b>	52,1% (45,9–58,3)	33,8% (28,1–39,9)	p< 0,00003*
<b>24 mánuðir</b>	64,5% (58,3–70,3)	50% (43,8–56,2)	—
<b>36 mánuðir</b>	69,1% (63,1–74,7)	56,2% (49,9–62,3)	—
<b>48 mánuðir</b>	75,7% (70,0–80,8)	62,7% (56,5–68,6)	—
<b>60 mánuðir</b>	76,4% (70,8–81,5)	64,2% (58,1–70,1)	p=0,0021
<b>Áhættuhlutfall (HR)</b>			
<b>innan 12 mánaða (99,99% CI)</b>			
Tími að cCCyR	1,55 (1,0–2,3)		p< 0,0001*
Tími að MMR	2,01 (1,2–3,4)		p< 0,0001*
Varanleiki svörunar cCCyR	0,7 (0,4–1,4)		p< 0,035
<b>innan 24 mánaða (95% CI)</b>			
Tími að cCCyR	1,49 (1,22–1,82)		—
Tími að MMR	1,69 (1,34–2,12)		—
Varanleiki svörunar cCCyR	0,77 (0,55–1,10)		—
<b>innan 36 mánaða (95% CI)</b>			
Tími að cCCyR	1,48 (1,22–1,80)		—
Tími að MMR	1,59 (1,28–1,99)		—
Varanleiki svörunar cCCyR	0,77 (0,53–1,11)		—
<b>innan 48 mánaða (95% CI)</b>			
Tími að cCCyR	1,45 (1,20–1,77)		—
Tími að MMR	1,55 (1,26–1,91)		—
Varanleiki svörunar cCCyR	0,81 (0,56–1,17)		—
<b>innan 60 mánaða (95% CI)</b>			
Tími að cCCyR	1,46 (1,20–1,77)		—
Tími að MMR	1,54 (1,25–1,89)		—
Varanleiki svörunar cCCyR	0,79 (0,55–1,13)		—

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

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

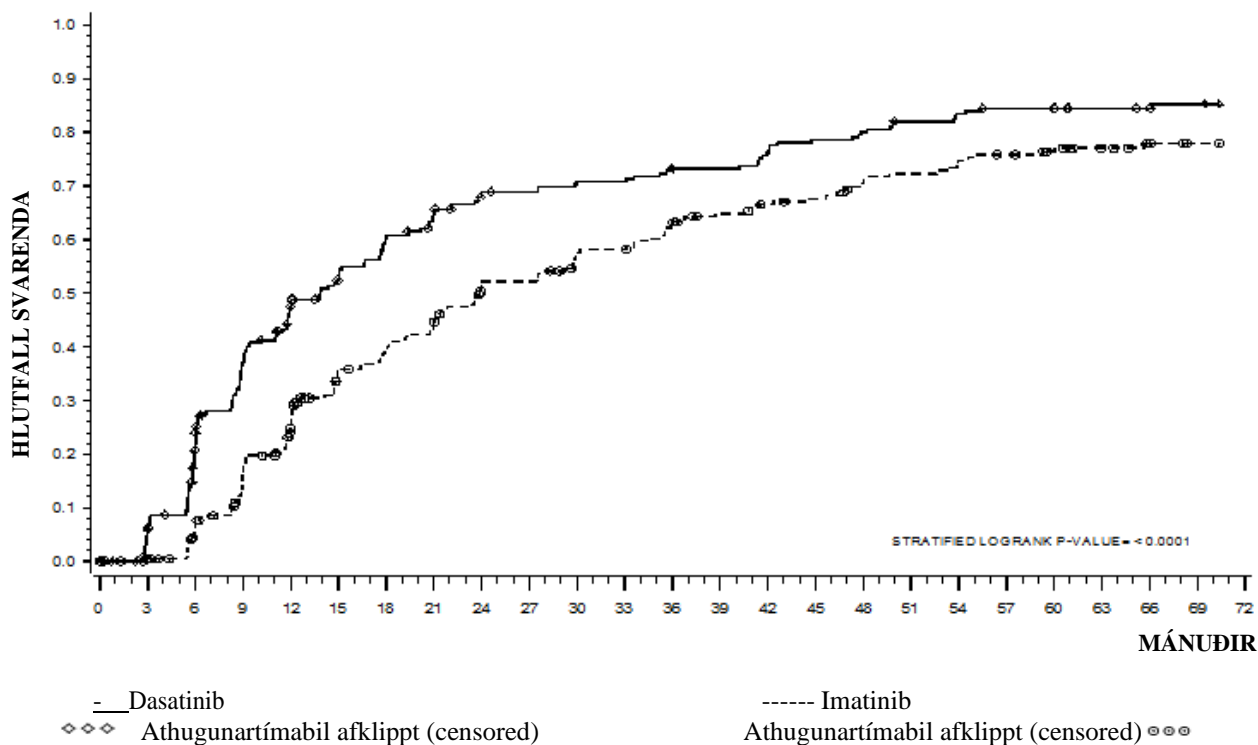
<sup>c</sup> Meiriháttar sameindasvörun (á hvaða tímamarki sem er) var skilgreint sem hlutfall BCR-ABL af RQ-PCR  $\leq 0,1\%$  í útæðablóðsýnum staðlað samkvæmt alþjóðlegum mælikvarða. Þetta er stighækkandi tíðni sem sýnir lágmarks eftirfylgni innan skilgreindra tímamarka.

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

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

Tími að meiriháttar sameindasvörun (MMR) er sýndur myndrænt á mynd 1. Tími að meiriháttar sameindasvörun (MMR) var markvisst styttri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dasatinib samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með imatinib.

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

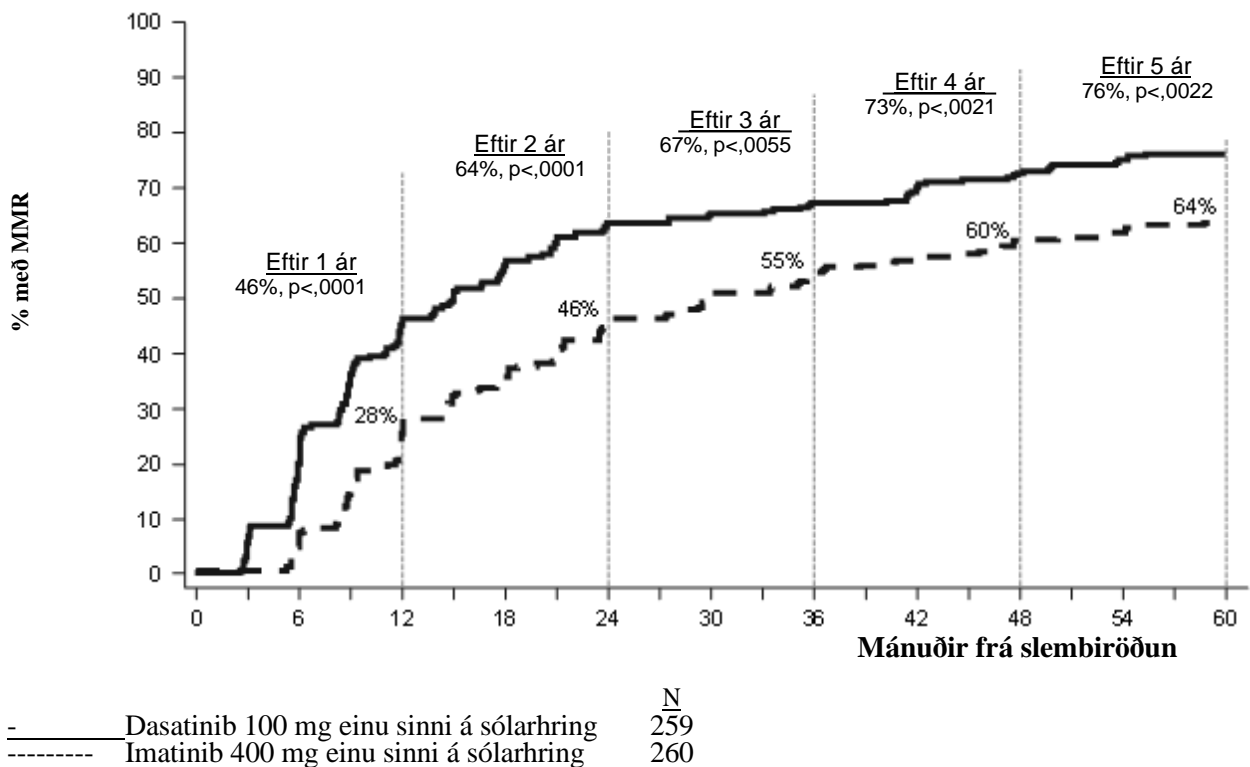


HÓPUR	# SVARENDUR / # SLEMBIRADAD	ÁHÆTTUHLUTFALL (95% CI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib fremra imatinibi		1.54 (1.25 - 1.89)

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

Tíðni meiriháttar sameindasvörunar (MMR) við ákveðna tímamark er sýnd myndrænt á mynd 2. Tíðni MMR var ávallt hærri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dasatinib samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með imatinibi.

**Mynd 2: MMR tíðni eftir tíma - Allir slembivaldir sjúklingar í fasa III rannsókn hjá sjúklingum sem voru nýlega greindir með CML í stöðugum fasa**

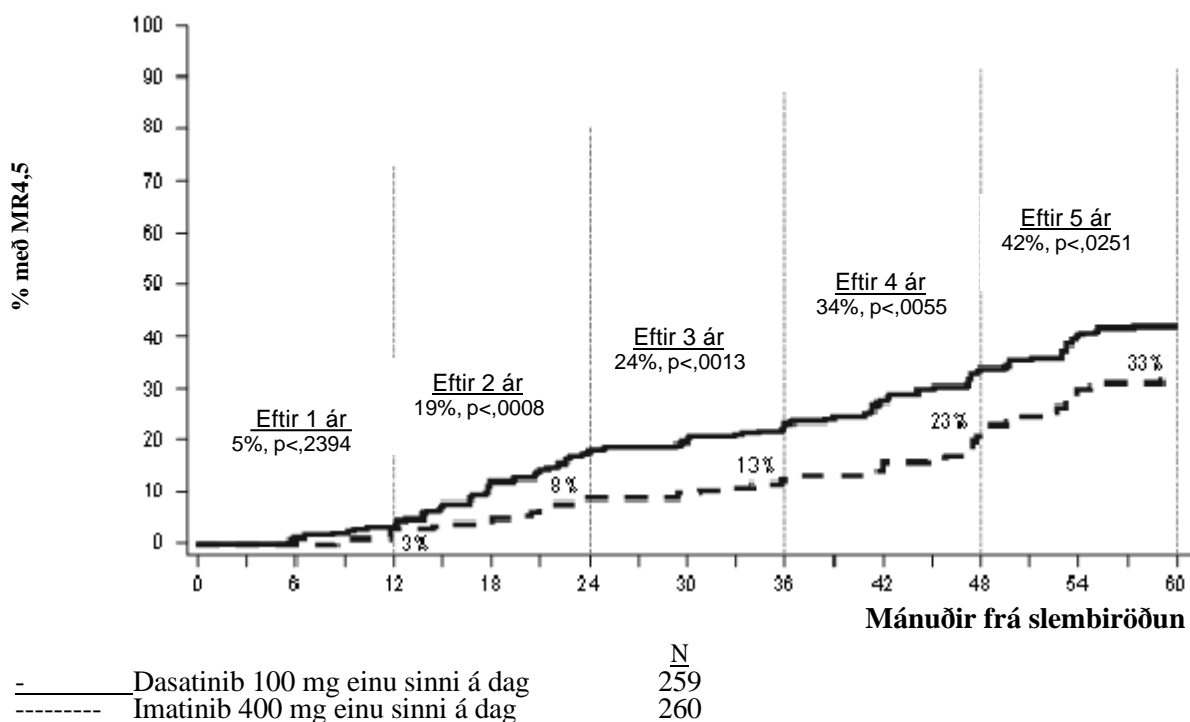


Hlutfall sjúklinga með hlutfall BCR-ABL  $\leq 0,01\%$  (4-log minnkun) á hvaða tíma sem var, var hærra hjá sjúklingum sem fengu dasatinib samanborið við imatinib hópinn (54,1% á móti 45%). Hlutfall sjúklinga með hlutfall BCR-ABL  $\leq 0,0032\%$  (4,5-log minnkun) á hvaða tíma sem var, var hærra hjá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

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



**Mynd 3: MR4,5 tíðni eftir tíma - Allir slembivaldir sjúklingar í fasa III rannsókn hjá sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa**



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

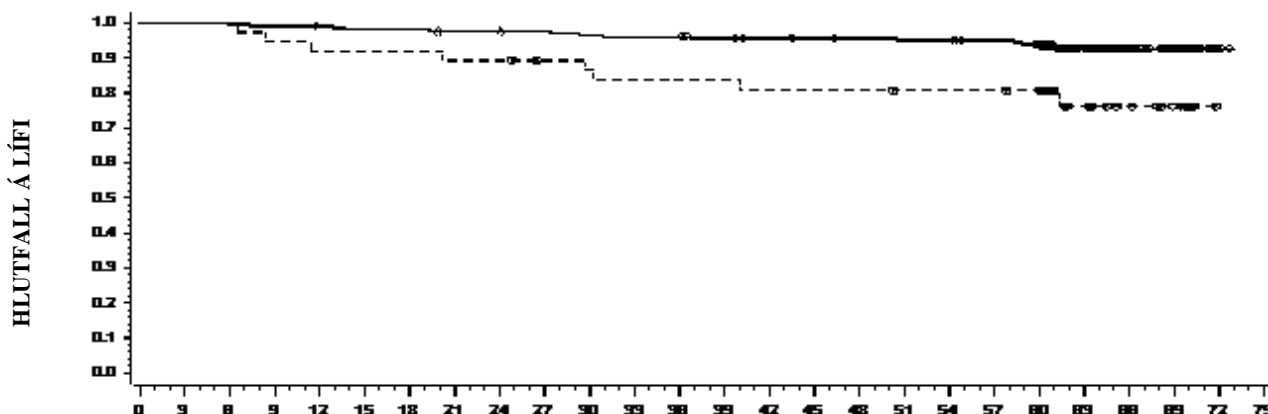
Samkvæmt viðbótargreiningu náðu fleiri sjúklingar sem sem meðhöndlaðir voru með dasatinibi (84%) skjótri sameindasvörun (skilgreint sem gildi BCR-ABL ≤ 10% eftir 3 mánuði) samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með imatinibi (64%). Hjá sjúklingum sem náðu skjótri sameindasvörun var minni hætta á umbreytingu, hærra hlutfall lifunar án versunar sjúkdóms (PFS) og hærra hlutfall heildarlifunar (OS), eins og sýnt er í töflu 10.

**Tafla 10: Dasatinib sjúklingar með BCR-ABL ≤ 10% og > 10% eftir 3 mánuði**

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

Hlutfall heildarlifunar við ákveðna tímamarkna er sýnt myndrænt á mynd 4. Tíðni heildarlifunar var markvisst hærrí hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dasatinibi og náðu BCR-ABL gildi ≤ 10% eftir 3 mánuði samanborið við sjúklinga sem náðu því ekki.

Mynd 4: Graf (landmark plot) sem sýnir heildarlifun fyrir dasatinib eftir BCR-ABL gildum ( $\leq 10$  eða  $> 10\%$ ) eftir 3 mánuði í fasa III rannsókn hjá sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa



	MÁNUÐIR																											
Sjúkl. í hættu	198	198	197	196	195	193	193	191	191	190	188	187	187	184	182	181	180	179	179	177	171	96	54	29	3	0		
$\leq 10\%$	198	198	197	196	195	193	193	191	191	190	188	187	187	184	182	181	180	179	179	177	171	96	54	29	3	0		
$> 10\%$	37	37	37	35	34	34	34	33	33	31	30	29	29	29	28	28	28	27	27	27	26	15	10	6	0	0		

—  $\leq 10\%$       - - - - -  $> 10\%$   
 ◇◇◇ Athugunartímabil afklippt (censored)      ○○○ Athugunartímabil afklippt (censored)

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

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

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

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

Tvær klínískar rannsóknir voru gerðar á sjúklingum sem voru ónæmir fyrir eða þoldu ekki imatinib; aðal endapunktur verkunar (primary efficacy endpoint) þessara rannsókna var meiriháttar litningasvörun (Major Cytogenetic Response (MCyR)).

#### Rannsókn 1

Opin, slembivals, fjölsetra rannsókn, án samanburðar, var gerð á sjúklingum sem höfðu upphaflega fengið meðferð með 400 eða 600 mg af imatinibi, sem ekki hafði borið árangur. Þeim var slembiraðað

(2:1) til að fá annaðhvort meðferð með dasatinibi (70 mg tvisvar á dag) eða imatinibi (400 mg tvisvar á dag). Gefinn var kostur á skipta yfir í hinn meðferðararminn ef fram komu vísbendingar um versnun sjúkdóms eða óþol sem ekki var hægt að ráða við með skammtabreytingum. Fyrsti aðal endapunktur var meiriháttar litningasvörun eftir 12 vikur. Niðurstöður eru fyrirbyggjandi frá 150 sjúklingum: 101 sjúklingi hafði verið slembiraðað í dasatinib hópinn og 49 í imatinib hópinn (allir ónæmir fyrir imatinibi). Miðgildi tímalengdar frá sjúkdómsgreiningu að slembiröðun var 64 mánuðir hjá dasatinib hópnum og 52 mánuðir hjá imatinib hópnum. Allir sjúklingarnir fengu viðamikla meðferð fyrir (formedhöndlaðir). Fyrri fullkomin blóðsvörun (CHR) með imatinibi náðist hjá 93% af heildarfjölda sjúklinga. Fyrri meiriháttar litningasvörun (MCyR) með imatinibi náðist hjá 28% sjúklinganna í hópnum sem fékk dasatinib og 29% sjúklinganna í hópnum sem fékk imatinib.

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

Eftir 3 mánuði varð meiriháttar litningasvörun tíðari hjá hópnum sem fékk dasatinib (36%) en hjá hópnum sem féll imatinib (29%). Athygli vakti að 22% sjúklinganna í hópnum sem fékk dasatinib náðu fullkominni litningasvörun (CCyR) en aðeins 8% sjúklinganna sem fékk imatinib náðu fullkominni litningasvörun. Við lengri meðferð og eftirfylgni (miðgildi 24 mánuðir) náðist meiriháttar litningasvörun hjá 53% þeirra sem fengu dasatinib (fullkomin litningasvörun hjá 44%) og 33% sjúklinga sem fengu imatinib (fullkomin litningasvörun hjá 18%) fyrir víxlun. Hjá þeim sjúklingum sem höfðu fengið 400 mg af imatinibi áður en þeir tóku þátt í rannsókninni náðist meiriháttar litningasvörun hjá 61% sjúklinga í dasatinib hópnum og hjá 50% í imatinib hópnum. Byggt á Kaplan-Meier mati var hlutfall sjúklinga sem viðhélt meiriháttar litningasvörun í eitt ár, 92% (95% CI: [85%-100%]) fyrir dasatinib (fullkomin litningasvörun 97%, 95% CI: [92%-100%]) og 74% (95% CI: [49%-100%]) fyrir imatinib (fullkomin litningasvörun 100%). Hlutfall sjúklinga sem viðhélt meiriháttar litningasvörun í 18 mánuði var 90% (95% CI: [82%-98%]) fyrir dasatinib (fullkomin litningasvörun 94%, 95% CI: [87%-100%]) og 74% (95% CI: [49%-100%]) fyrir imatinib (fullkomin litningasvörun 100%).

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

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

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

## Rannsókn 2

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

Alls fengu 387 sjúklingar 70 mg af dasatinibi tvisvar á dag (288 ónæmir og 99 sem þoldu það ekki). Miðgildi tímalengdar frá sjúkdómsgreiningu þar til meðferð hófst var 61 mánuðir. Meirihluti sjúklinganna (53%) hafði áður fengið meðferð með imatinibi lengur en í 3 ár. Flestir ónæmir sjúklingar (72%) höfðu fengið > 600 mg af imatinibi. Auk imatinibs höfðu 35% sjúklinganna áður fengið frumuskemmandi lyfjameðferð, 65% höfðu áður fengið interferon og 10% höfðu áður fengið stofnfrumuigræðslu. Þrjátíu og átta prósent sjúklinga voru með stökkbreytingar við upphaf meðferðar sem vitað er að auka á ónæmi fyrir imatinibi. Miðgildi meðferðarlengdar með dasatinibi var 24 mánuðir og 51% sjúklinga voru meðhöndlaðir í > 24 mánuði. Niðurstöður verkunar eru sýndar í töflu 11. Meiriháttar litningasvörun náðist hjá 55% sjúklinga sem voru ónæmir fyrir imatinibi og 82%

sjúklinga sem þoldu ekki imatinib. Eftir eftirfylgni í a.m.k. 24 mánuði hafði versnun orðið hjá 21 af þeim 24 sjúklingum sem höfðu náð meiriháttar litningasvörun og þeir höfðu ekki náð miðgildi tímalengdar meiriháttar litningasvörun.

Byggt á Kaplan-Meier mati viðhéldu 95% (95% CI: [92%-98%]) sjúklinga meiriháttar litningasvörun í 1 ár og 88% (95% CI: [83%-93%]) viðhéldu meiriháttar litningasvörun í 2 ár. Hlutfall sjúklinga sem viðhélt fullkominni litningasvörun í 1 ár var 97% (95% CI: [94%-99%]) og 90% í 2 ár (95% CI: [86%-95%]). Fjörtíu og tvö % sjúklinga sem voru ónæmir fyrir imatinibi og höfðu ekki náð meiriháttar litningasvörun með imatinibi (n= 188) náðu meiriháttar litningasvörun með dasatinibi. Fjörutíu og fimm mismunandi BCR-ABL stökkbreytingar voru hjá 38% sjúklinga sem skráðir voru í rannsóknina. Fullkomin blóðsvörun (complete haematologic response) eða meiriháttar litningasvörun náðist hjá sjúklingum sem voru með ýmsar BCR-ABL stökkbreytingar sem tengdust ónæmi fyrir imatinibi, nema T315I. Tíðni meiriháttar litningasvörunar eftir 2 ár var svipuð hvort sem sjúklingarnir höfðu verið með BCR-ABL stökkbreytingu (63%), P-loop stökkbreytingu (61%) eða án stökkbreytinga (62%) við upphaf rannsóknarinnar.

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

Tíðni meiriháttar sameindasvörunar eftir 24 mánuði var 45% (35% hjá þeim sem voru ónæmir fyrir imatinibi og 74% hjá þeim sem ekki þoldu imatinib).

#### CML í hröðunarfasi (accelerated phase)

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

#### CML í kyrningafasi (myeloid blast phase)

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

#### CML í eitilfrumufasi (lymphoid blast phase) og Ph+ ALL

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

**Tafla 11: Verkun í einarma klínískum fasa II rannsóknum með dasatiníbi<sup>a</sup>**

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

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

<sup>a</sup> Feitletraðar tölur eru niðurstöður fyrir aðal endapunkta.

<sup>b</sup> Viðmið blóðsvörunar (öll svörun staðfest eftir 4 vikur): Meiriháttar blóðsvörun (MaHR) = fullkomin blóðsvörun (CHR) + engin sannindamerki um hvítblæði (NEL).  
CHR (CML í stöðugum fasa): hvít blóðfruma  $\leq$  ULN rannsóknarstofu, blóðflögur  $< 450.000/\text{mm}^3$ , hvorki kímfrumur (blasts) né formerglingar (promyelocytes) í útæðablóði,  $< 5\%$  merglingar og millimerglingar í útæðablóði,  $< 20\%$  basófilar (basophils) í útæðablóði og ekkert utan beinmergs.  
CHR (langt gengið CML/Ph+ ALL): Fjöldi hvíttra blóðfruma  $\leq$  ULN rannsóknarstofu, ANC  $\geq 1.000/\text{mm}^3$ , blóðflögur  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ , hvorki kímfrumur eða formerglingar í útæðablóði, kímfrumur í beinmerg  $\leq 5\%$ ,  $< 5\%$  merglingar og millimerglingar í útæðablóði, basófilar í útæðablóði  $< 20\%$ , og ekkert utan beinmergs.  
Engin merki um hvítblæði (NEL): sömu viðmið og fyrir CHR en ANC  $\geq 500/\text{mm}^3$  og  $< 1.000/\text{mm}^3$ , eða blóðflögur  $\geq 20.000/\text{mm}^3$  og  $\leq 100.000/\text{mm}^3$ .

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

Niðurstöður hafa ekki verið metnar að fullu fyrir sjúklinga sem gengust undir beinmergsígræðslu eftir meðferð með dasatiníbi.

#### Klínískar fasa III rannsóknir hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa, hröðunarfasa eða kyrningafasa og Ph+ ALL sem eru ónæmir fyrir eða þola ekki imatinib

Tvær slembiraðaðar, opnar rannsóknir voru gerðar til að meta verkun dasatiníbs þegar það er gefið einu sinni á dag samanborið við dasatinib gefið tvisvar á dag. Niðurstöðurnar sem lýst er hér á eftir eru byggðar á eftirfylgni í a.m.k. 2 ár og 7 ár eftir að meðferð með dasatiníbi var hafin.

#### *Rannsókn 1*

Í rannsókninni á CML í stöðugum fasa var fyrsti aðal endapunktur meiriháttar litningasvörun (MCyR) hjá sjúklingum sem voru ónæmir fyrir imatiníbi. Aðal aukaendapunktur var MCyR eftir heildardagsskammti hjá sjúklingum sem voru ónæmir fyrir imatinib. Aðrir aukaendapunktar voru m.a. lengd meiriháttar litningasvörunar, lifun án versnunar (progression free survival (PFS)) og heildarlifun. Alls voru 670 sjúklingar, þar af voru 497 ónæmir fyrir imatiníbi, valdir með slembivali í hópa sem fengu 100 mg af dasatiníbi einu sinni á dag, 140 mg af dasatiníbi einu sinni á dag, 50 mg af dasatiníbi tvisvar á dag eða 70 mg af dasatiníbi tvisvar á dag. Miðgildi meðferðarlengdar hjá öllum sjúklingum sem enn voru á meðferð og með að lágmarki 5 ára eftirfylgni (n=205) var 59 mánuðir (á

bilinu 28-66 mánuðir). Miðgildi meðferðarlengdar fyrir alla sjúklinga eftir 7 ára eftirfylgni var 29,8 mánuðir (á bilinu < 1-92,9 mánuðir).

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

**Tafla 12: Virkni dasatinibs í IIIfasa skammtarannsókn (dose-optimisation study): : Sjúklingar með CML í stöðugum fasa sem voru ónæmir fyrir eða þoldu ekki imatinib (niðurstöður eftir 2 ár)<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Niðurstöðum við ráðlagðan upphafsskammt 100 mg einu sinni á sólarhring.

<sup>b</sup> Viðmið blóðsvörunar (öll svörun staðfest eftir 4 vikur): Fullkomin blóðsvörun (CHR) (CML í stöðugum fasa): hvít blóðkorn ≤ ULN rannsóknarstofu, blóðflögur < 450.000/mm<sup>3</sup>, hvorki kímfrumur (blasts) né formerglingar (promyelocytes) í útæðablóði, < 5% merglingar og millimerglingar í útæðablóði, basófilar (basophils) í útæðablóði < 20% og ekkert utan beinmergs.

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

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

**Tafla 13: Langtímavirkni dasatinibs í fasa III skammtarannsókn (dose optimisation study): sjúklingar með CML í stöðugum fasa sem ónæmir fyrir eða þoldu ekki fyrri meðferð með imatinibi<sup>a</sup>**

	Lágmarks eftirfylgnitímabil			
	1 ár	2 ár	5 ár	7 ár
<b>Meiri háttar sameindasvörun</b>				
Allir sjúklingar	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Imatinib-ónæmir sjúklingar	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Sjúklingar sem þola ekki imatinib	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
<b>Lifun án versunar<sup>b</sup></b>				
Allir sjúklingar	90% (86; 95)	80% (73; 87)	51% (41; 60)	42% (33; 51)
Imatinib-ónæmir sjúklingar	88% (82; 94)	77% (68; 85)	49% (39; 59)	39% (29; 49)
Sjúklingar sem þola ekki imatinib	97% (92; 100)	87% (76; 99)	56% (37; 76)	51% (32; 67)
<b>Heildarlifun</b>				

Allir sjúklingar	96% (93; 99)	91% (86; 96)	78% (72; 85)	65% (56; 72)
Imatinib-ónæmir sjúklingar	94% (90; 98)	89% (84; 95)	77% (69; 85)	63% (53; 71)
Sjúklingar sem þola ekki imatinib	100% (100; 100)	95% (88; 100)	82% (70; 94)	70% (52; 82)

<sup>a</sup> Niðurstöðum við ráðlagðan upphafsskammt 100 mg einu sinni á sólarhring.

<sup>b</sup> Versnun er skilgreind sem aukning í fjölda hvíttra blóðfruma, missir fullkominnar blóðsvörunar (CHR) eða meiriháttar litningasvörunar (MCyR),  $\geq 30\%$  aukning á Ph+ í millifasa, staðfestur AP/BP sjúkdómur eða dauði. Lífun án versunar var metin samkvæmt meðferðarákvörðunargreiningu (intent to treat) og sjúklingum var fylgt eftir þangað til tilvik kom upp og önnur meðferð tók við.

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

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

### Rannsókn 2

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

Sambærileg verkun (non-inferiority) sást fyrir skömmtun einu sinni á dag og skömmtun tvisvar á dag hvað varðar aðal endapunkt verkunar (mismunur í MaHR 0,8%; 95% öryggisbil [-7,1% - 8,7%]); hins vegar sást bætt öryggi og þol við skammtinn 140 mg einu sinni á dag. Tíðni svörunar er sýnd í töflu 14.

**Tafla 14: Verkun dasatinibs í fasa III skammtarannsókn: Langt gengið CML og Ph+ ALL (niðurstöður eftir 2 ár)<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Niðurstöður fyrir ráðlagðan upphafsskammt 140 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.2).

<sup>b</sup> Viðmið blóðsvörunar (öll svörun staðfest eftir 4 vikur): Meiriháttar blóðsvörun (MaHR) = fullkomin blóðsvörun (CHR) + engin sannindamerki um hvítblæði (NEL). Fullkomin blóðsvörun (CHR): Fjöldi hvíttra blóðfruma  $\leq$  ULN rannsóknarstofu, ANC  $\geq 1.000/\text{mm}^3$ , blóðflögur  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ , hvorki kímfrumur né formerglingar í útæðablóði, kímfrumur í beinmerg  $\leq 5\%$ ,  $<5\%$  merglingar og millimerglingar í útæðablóði, basófilar í útæðablóði  $<20\%$ , og ekkert utan beinmergs.

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

<sup>c</sup> MCyR sameinar bæði fullkomna svörun (0% Ph+ millifasi) og svörun að hluta ( $>0\%$ -35%).

CI = öryggismörk; ULN = eðlileg efri mörk.

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

Hjá sjúklingum með CML í kyrningarfasa sem fengu meðferð með 140 mg einu sinni á sólarhring var miðgildi MaHR 8 mánuðir; miðgildi lifunar án versnunar var 4 mánuðir og miðgildi heildarlifunar var 8 mánuðir. Hjá sjúklingum í eitilfrumufasa CML sem fengu meðferð með 140 mg einu sinni á sólarhring var miðgildi MaHR 5 mánuðir, miðgildi lifunar án versnunar var 5 mánuðir og miðgildi heildarlifunar var 11 mánuðir.

Hjá sjúklingum með Ph+ ALL sem fengu meðferð með 140 mg einu sinni á dag var miðgildi meiriháttar blóðsvörunar 5 mánuðir, miðgildi lifunar án versnunar var 4 mánuðir og miðgildi heildarlifunar var 7 mánuðir.

## Börn

### Börn með CML

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

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

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

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

<sup>a</sup> Sjúklingar úr fasa I rannsókn hjá börnum með nýlega greint CML-CP fengu töflur til inntöku



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

Eftir minnst 7 ára eftirfylgni hjá 17 sjúklingum með CML-CP sem voru ónægir fyrir eða þoldu ekki imatinib í fasa I rannsókninni hjá börnum var miðgildi heildarlifunar án versnunar (PFS) 53,6 mánuðir og tíðni OS var 82,4%.

Í fasa II rannsókninni hjá börnum, hjá sjúklingum sem fengu töflur, var mat á tíðni PFS eftir 24 mánuði hjá 51 sjúklingi með nýlega greint CML-CP 94,0% (82,6; 98,0), og 81,7% (61,4; 92,0) hjá 29 sjúklingum með CML-CP sem voru ónægir fyrir eða sem þoldu ekki imatinib. Eftir 24 mánaða eftirfylgni var heildarlifun hjá nýlega greindum sjúklingum 100% og 96,6% hjá sjúklingum sem voru ónægir fyrir eða þoldu ekki imatinib.

Í fasa II rannsókninni hjá börnum ágerðist sjúkdómurinn í CML í bráðafasa hjá einum nýgreindum sjúklingi og 2 sjúklingum sem voru ónægir fyrir eða þoldu ekki imatinib.

Þrjátíu og þrjú nýlega greind börn með CML-CP fengu 72 mg/m<sup>2</sup> dasatinib mixtúruduft, dreifu. Þessi skammtur hefur í för með sér 30% minni útsetningu samanborið við ráðlagðan skammt (sjá kafla 5.2). Hjá þessum sjúklingum var fullkomin litningasvörun (CCyR) 87,9% [95% CI: (71,8-96,6)] og meiriháttar sameindasvörun (MMR): 45,5% [95% CI: (28,1-63,6)] eftir 12 mánuði.

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

### Börn með ALL

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

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

Neikvæðnihlutfall (negativity rate) m.t.t. greiningar sjúkdómsfruma (minimal residual disease, MRD) var 71,7% skv. Ig/TCR endurröðun við lok upprættingarmeðferðar (consolidation) hjá öllum sjúklingum sem fengu meðferð. Þegar þetta hlutfall var byggt á 85 sjúklingum með matshæft Ig/TCR var það metið 89,4%. Neikvæðnihlutfall m.t.t. greiningar sjúkdómsfruma við lok innleiðslutímabils var 66,0% og 84,0% við lok upprættingarmeðferðar, mælt með frumflæðimælingu.

## **5.2 Lyfjahvörf**

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

### Frásög

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

Niðurstöður frá heilbrigðum einstaklingum sem fengu stakan 100 mg skammt af dasatinibi til inntöku 30 mínútum eftir fituríka máltíð bentu til 14% aukningur á meðal AUC fyrir dasatinib. Fitusnað máltíð 30 mínútum fyrir inntöku dasatinibs leiddi til 21% aukningar á meðal AUC fyrir dasatinib. Þau

áhrif fæðu sem sáust höfðu ekki í för með sér klínískt mikilvægar breytingar á útsetningu. Breytileiki á útsetningu fyrir dasatiníbi er meiri við fastandi ástand (CV 47%) en eftir fitusnauda máltíð (CV 39%) og fituríka máltíð (CV 32%).

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

### Dreifing

Dreifingarrúmmál (apparent volume of distribution) dasatiníbs hjá sjúklingum er mikið (2.505 l), fráviksstuðull (coefficient of variation, CV% 93%) bendir til þess að lyfið dreifist vel utan æða. Við klínískt mikilvæga þéttni er próteinbinding dasatiníbs í plasma um 96%, byggt á *in vitro* rannsóknnum.

### Umbrot

Dasatiníbi er mikið umbrotið hjá mönnum og fjölmörg ensím taka þátt í myndun umbrotsefnanna. Hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu 100 mg af [<sup>14</sup>C]-merktu dasatiníbi kom 29% af geislavirkninni í plasma frá óbreyttu dasatiníbi. Plasmaphéttni og mæld *in vitro* virkni bendir til þess að ólíklegt sé að umbrotsefni dasatiníbs hafi mikla þýðingu hvað varðar líflyfjafræði lyfsins. CYP3A4 er aðal ensímið sem veldur umbroti dasatiníbs.

### Brotthvarf

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

Brotthvarf er aðallega með hægðum, einkum sem umbrotsefni. Eftir inntöku staks skammts af [<sup>14</sup>C]-merktu dasatiníbi voru um 89% af skammtinum skilin út innan 10 daga og 4% af geislavirkninni fannst í þvagi og 85% í hægðum. Óbreytt dasatiníbi var 0,1% í þvagi og 19% í hægðum og það sem eftir var af skammtinum voru umbrotsefni.

### Skert lifrar- og nýrnastarfsemi

Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf eftir stakan skammt af dasatiníbi voru metin hjá 8 einstaklingum með miðlungi mikið skerta lifrarstarfsemi sem fengu 50 mg skammt og hjá 5 einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi sem fengu 20 mg skammt og borin saman við lyfjahvörf hjá sambærilegum heilbrigðum einstaklingum sem fengu 70 mg skammt af dasatiníbi. Meðalgildi  $C_{max}$  lækkaði um 47% og AUC minnkaði um 8% hjá sjúklingum með miðlungi mikið skerta lifrarstarfsemi, aðlagð fyrir 70 mg skammt, samanborið við hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi lækkaði meðalgildi  $C_{max}$  um 43% og AUC minnkaði um 28%, aðlagð fyrir 70 mg skammt, samanborið við hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Dasatiníbi og umbrotsefni þess eru skilin út um nýru í mjög litlu magni.

### Börn

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

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

Lyfjahvörf dasatiníbs á töfluformi voru metin hjá 72 börnum með hvítblæði sem höfðu fengið bakslag eða sem svöruðu ekki meðferð, eða með föst æxli við inntöku skammta á bilinu 60 til 120 mg/m<sup>2</sup> einu sinni á dag og 50 til 110 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag. Niðurstöður tveggja rannsókna voru sameinaðar og sýndu að dasatiníbi frásogast hratt. Meðalgildi  $T_{max}$  var á bilinu 0,5 og 6 klst. og meðalhelmingunartími var á bilinu 2 til 5 klst. við alla skammta og hjá öllum aldurshópum. Lyfjahvörf dasatiníbs voru í réttu hlutfalli við skammtatengda aukningu á útsetningu hjá börnum. Enginn marktækur munur var á lyfjahvörfum dasatiníbs hjá börnum og unglíngum. Margfeldismeðaltal  $C_{max}$ , AUC (0-T) og AUC

(INF) fyrir skammtastaðlað dasatinib virðist svipað hjá börnum og unglíngum við mismunandi skammta. Hermun á lyfjahvörfum þýðisins (PPK), byggð á líkani, segir fyrir um að búast megi við að skammtaleiðbeiningarnar skv. líkamsþyngd sem lýst er fyrir töfluna, í kafla 4.2, hafi í för með sér svipaða útsetningu og töfluskammtur sem er 60 mg/m<sup>2</sup>. Þetta skal hafa í huga hjá sjúklingum sem skipta úr töflum yfir í mixtúru og öfugt.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískt öryggi dasatinibs var metið í fjölda *in vitro* og *in vivo* rannsókna á músum, rottum, öpum og kanínum.

Helstu eiturverkanir urðu í maga og þörmum, blóðmyndandi vefjum og eitlakerfi. Eiturverkanir í maga og görnum voru skammtaháðar hjá rottum og öpum, þar sem þarmarnir markvisst voru marklíffæri. Hjá rottum fylgdi breytingum á beinmerg örlítil til væg lækun á gildi rauðra blóðfruma; svipaðar breytingar urðu hjá öpum en þó ekki eins tíðar. Eiturverkun í eitlum hjá rottum samanstóð af eyðingu eitla, milta og hóstarkirtils og minnkaðri þyngd eitliffæra. Breytingar í maga og þörmum, blóðmyndandi líffærum og eitlakerfi gengu til baka þegar meðferð var hætt.

Breytingar í nýrum hjá öpum sem meðhöndlaðir voru í allt 9 mánuði takmörkuðust við aukningu á steinefnaútfellingum í nýrum. Húðblæðing sást í bráðri stakskammta rannsókn (gefið með inntöku) hjá öpum en sást ekki í rannsóknum með endurteknum skömmtum til inntöku, hvorki hjá öpum né rottum. Hjá rottum hindraði dasatinib samloðun blóðflagna *in vitro* og lengdi blæðingartíma *in vivo*, en framkallaði ekki sjálfsprottna blæðingu.

Virgni dasatinibs *in vitro* í hERG og Purkinjeþráða prófi benti til hugsanlegrar lengingar á endurskautun slegla (QT-bil). Þó voru engar breytingar á QT-bili eða hjartarafriti í *in vivo* stakskammtarannsókn á öpum sem tengdir voru fjarmælum og voru með fulla meðvitund.

Dasatinib olli ekki stökkbreytingum í *in vitro* bakteríufrumuprófi (Ames próf) og hafði ekki eiturverkun á erfðafni í *in vivo* smákjarnaprófi hjá rottum. Dasatinib olli litningaskemmdum *in vitro* í frumum úr eggjastokkum kínerskra hamstra (chinese hamster ovary (CHO) cells) sem voru í frumuskiptingu.

Dasatinib hafði hvorki áhrif á frjósemi karl- né kvendýra í hefðbundinni rannsókn á frjósemi og þroska snemma á fósturskeiði hjá rottum, en leiddi til fósturdaða í skömmtum sem samsvöruðu klínískri útsetningu hjá mönnum. Í rannsóknum á fósturþroska leiddi dasatinib einnig til fósturdaða sem tengdist fækkun afkvæma í goti hjá rottum sem og breytingu í beinum hjá rottum og kanínum. Þessi áhrif komu fram eftir skammta sem höfðu ekki eituráhrif á móðurdýr, sem bendir til þess að dasatinib hafi sértæka eiturverkun á æxlun allt frá hreiðrun og allan tímann á meðan á líffæramyndun stendur.

Dasatinib leiddi til skammtaháðrar ónæmisbælingar hjá músum sem hægt var að stjórna á áhrifaríkan hátt með því að minnka skammt og/eða breyta skammtaáætlun. Dasatinib olli ljóseitrun (phototoxic) í *in vitro* „neutral red uptake phototoxicity“ prófi sem gert var á trefjakímfrumum úr músum. Dasatinib taldist ekki vera ljóseitrandi *in vivo* eftir stakan skammt um munn hjá hárlausum kvenmúsúum við útsetningu er nam allt að 3-faldri útsetningu hjá mönnum eftir gjöf á ráðlögðum meðferðarskammti (byggt á AUC).

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

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

## 6.1 Hjálparefni

### Töflukjarni

Laktósa einhýdrat (200)  
Örkristallaður sellulósi (101 og 102)  
Natríum kroskarmellósi  
Hýdroxýprópýlsellulósi (MW 80.000)  
Magnesíum sterat

### Filmuhúð

Laktósa einhýdrat  
Hýprómellósi (15 mPas)  
Títan tvíoxíð (E171)  
Tríasetín

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

## 6.3 Geymsluþol

3 ár.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnur (OPA/ál/PVC/álþynnur): 30 eða 60 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Filmuhúðuðu töflurnar samanstanda af töflukjarna sem er umlukinn filmuhúð til að koma í veg fyrir að heilbrigðisstarfsfólk sé útsett fyrir virka efninu. Notkun latex eða nítríl hanska er ráðlögð þegar töflum sem óvart eru muldar eða brotnar þarf að farga á viðeigandi hátt.

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

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slóvenía

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

20 mg: IS/1/19/062/01  
50 mg: IS/1/19/062/02  
70 mg: IS/1/19/062/03  
80 mg: IS/1/19/062/04

100 mg: IS/1/19/062/05

140 mg: IS/1/19/062/06

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 3. október 2019.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

14. september 2023.