

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dasatinib Accord 20 mg filmoovertrukne tabletter
Dasatinib Accord 50 mg filmoovertrukne tabletter
Dasatinib Accord 70 mg filmoovertrukne tabletter
Dasatinib Accord 80 mg filmoovertrukne tabletter
Dasatinib Accord 100 mg filmoovertrukne tabletter
Dasatinib Accord 140 mg filmoovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Dasatinib Accord 20 mg filmoovertrukne tabletter
Hver filmoovertrukket tablet indeholder 20 mg dasatinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver filmoovertrukket tablet indeholder 27 mg lactose (som monohydrat).

Dasatinib Accord 50 mg filmoovertrukne tabletter
Hver filmoovertrukket tablet indeholder 50 mg dasatinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver filmoovertrukket tablet indeholder 67,5 mg lactose (som monohydrat).

Dasatinib Accord 70 mg filmoovertrukne tabletter
Hver filmoovertrukket tablet indeholder 70 mg dasatinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver filmoovertrukket tablet indeholder 94,5 mg lactose (som monohydrat).

Dasatinib Accord 80 mg filmoovertrukne tabletter
Hver filmoovertrukket tablet indeholder 80 mg dasatinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver filmoovertrukket tablet indeholder 108 mg lactose (som monohydrat).

Dasatinib Accord 100 mg filmoovertrukne tabletter
Hver filmoovertrukket tablet indeholder 100 mg dasatinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver filmoovertrukket tablet indeholder 135,0 mg lactose (som monohydrat).

Dasatinib Accord 140 mg filmoovertrukne tabletter
Hver filmoovertrukket tablet indeholder 140 mg dasatinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver filmoovertrukket tablet indeholder 189 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoovertrukne tabletter (tablet).

Dasatinib Accord 20 mg filmoovertrukne tabletter
Hvide til råhvide, runde (5,6 mm i diameter), overtrukne tabletter, præget med "DAS" på den ene side

og "20" på den anden.

Dasatinib Accord 50 mg filmovertukne tabletter

Hvide til råhvide, ovale (5,7 x 10,6 mm), overtrukne tabletter, præget med "DAS" på den ene side og "50" på den anden.

Dasatinib Accord 70 mg filmovertukne tabletter

Hvide til råhvide, runde (8,7 mm i diameter), overtrukne tabletter, præget med "DAS" på den ene side og "70" på den anden.

Dasatinib Accord 80 mg filmovertukne tabletter

Hvide til råhvide, trekantede (9,9 x 10,2 mm), overtrukne tabletter, præget med "DAS" på den ene side og "80" på den anden.

Dasatinib Accord 100 mg filmovertukne tabletter

Hvide til råhvide, ovale (7,1 x 14,5 mm), overtrukne tabletter, præget med "DAS" på den ene side og "100" på den anden.

Dasatinib Accord 140 mg filmovertukne tabletter

Hvide til råhvide, runde (11 mm i diameter), overtrukne tabletter, præget med "DAS" på den ene side og "140" på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Dasatinib Accord er indiceret til behandling af voksne patienter med:

- Ph+ akut lymfoblastær leukæmi (ALL), som er resistent eller intolerant over for tidligere behandling.

Dasatinib Accord er indiceret til behandling af pædiatriske patienter med:

- nydiagnosticeret Ph+ ALL i kombination med kemoterapi.

4.2 Dosering og administration

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

Dosering

Voksne patienter

Anbefalet startdosis ved Ph+ ALL er 140 mg én gang dagligt (se punkt 4.4)

Pædiatrisk population (Ph+ ALL)

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

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

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

Tabel 1: Dosering af Dasatinib Accord tabletter til pædiatriske patienter med Ph+ ALL

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

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

Behandlingsvarighed

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

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

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

Dosiseskalering

I kliniske studier med voksne Ph+ ALL-patienter var dosiseskalering til 180 mg én gang dagligt (Ph+ ALL) tilladt hos patienter, som ikke opnåede hæmatologisk eller cytogenetisk respons ved den anbefalede startdosis.

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

Dosisjustering ved bivirkninger

Myelosuppression

I kliniske studier er myelosuppression blevet behandlet med dosisafbrydelse, dosisreduktion eller seponering af forsøgsbehandling. Transfusion af trombocytter og røde blodlegemer anvendtes i det omfang, det var relevant. Hos patienter med resistent myelosuppression er hæmatopoietisk vækstfaktor blevet anvendt. Retningslinjer for dosisændringer hos voksne er opsummeret i Tabel 2. Retningslinjer for pædiatriske patienter med Ph+ ALL behandlet i kombination med kemoterapi kan ses i et særskilt afsnit efter tabellerne.

Tabel 2: Dosisjusteringer ved neutropeni og trombocytopeni hos voksne

	1. Undersøg om cytopeni er relateret til leukæmi (marvaspirat eller biopsi).
--	--

Voksne med Ph+ ALL (startdosis 140 mg én gang dagligt)	ANC <0,5 × 10 ⁹ /l og/eller trombocytter <10 × 10 ⁹ /l	2. Hvis cytopeni ikke er relateret til leukæmi stoppes behandlingen, indtil ANC ≥1,0 × 10⁹/l og trombocytter ≥20 × 10⁹/l og genoptages med den oprindelige startdosis. 3. Hvis cytopeni recidiverer, gentages trin 1, og behandlingen genoptages med reduceret dosis på 100 mg én gang dagligt (anden episode) eller 80 mg én gang dagligt (tredje episode). 4. Hvis cytopeni er relateret til leukæmi, skal dosisoptrapning til 180 mg én gang dagligt, overvejes.
--	--	--

ANC: absolut neutrofilantal

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

Ikke-hæmatologiske bivirkninger

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

Pleuraeffusion

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

Dosisreduktion for samtidig brug af potente CYP3A4-hæmmere

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

- 40 mg dagligt for patienter, der tager Dasatinib Accord 140 mg dagligt.

- 20 mg dagligt for patienter, der tager Dasatinib Accord 100 mg dagligt.
- 20 mg dagligt for patienter, der tager Dasatinib Accord 70 mg dagligt.

For patienter, der tager Dasatinib Accord 60 mg eller 40 mg dagligt, skal det overvejes at seponere Dasatinib Accord-dosen, indtil CYP3A4-hæmmere er seponeret, eller at skifte til en lavere dosis med formuleringen dasatinib pulver til oral suspension (se produktresuméet for dasatinib pulver til oral suspension). Sørg for en udvaskningsperiode på cirka 1 uge efter hæmmere er seponeret, før genoptagelse af Dasatinib Accord.

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

Særlige patientgrupper

Ældre

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

Leverinsufficiens

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

Nyreinsufficiens

Der er ikke gennemført kliniske studier med dasatinib hos patienter med nedsat nyrefunktion. Da dasatinib og dets metabolitter har en nyre-clearance <4 %, forventes total-clearance ikke at falde hos patienter med nyreinsufficiens.

Administration

Dasatinib Accord skal administreres oralt.

For at minimere risikoen for optagelse gennem huden og for at opretholde konsistens i doseringen må de filmovertrukne tabletter ikke knuses, deles eller tygges, men skal synkes hele.

Filmovertrukne tabletter bør ikke opløses, da eksponeringen i patienter der får dispergible tabletter er lavere end hos de, der synker en hel tablet. Dasatinib pulver til oral suspension er også tilgængeligt til pædiatriske patienter med Ph+ ALL patienter, der ikke kan synke tabletter.

Dasatinib Accord kan tages med eller uden mad og bør tages konsekvent enten om morgenen eller om aftenen (se pkt. 5.2).

Dasatinib Accord bør ikke tages sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Klinisk relevante interaktioner

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

Samtidig brug af dasatinib og lægemidler eller stoffer, der er potente CYP3A4-hæmmere (fx

ketoconazol, itraconazol, erythromycin, clarithromycin, ritonavir, telithromycin, grapefrugtjuice), kan øge eksponeringen af dasatinib. Samtidig administration af potent CYP3A4-hæmmer og dasatinib anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

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

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

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

Særlige patientgrupper

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

Vigtige bivirkninger

Myelosuppression

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

Blødning

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

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

Væskeretention

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

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

Pulmonal arteriel hypertension (PAH)

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

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

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

QT-forlængelse

In vitro data tyder på, at dasatinib har potentiale til at forlænge kardiel ventrikulær repolarisering (QT-intervallet) (se pkt. 5.3). Blandt 258 dasatinib-behandlede patienter og 258 imatinib-behandlede patienter med mindst 60 måneders opfølgning i fase III-studiet vedrørende nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase rapporteredes QTc-forlængelse som en bivirkning hos 1 patient (<1 %) i hver gruppe. Medianændringerne i QTcF fra *baseline* var 3,0 msek. hos patienter, der blev behandlet med dasatinib, sammenlignet med 8,2 msek. hos patienter, der blev behandlet med imatinib. En patient (<1 %) i hver gruppe havde QTcF >500 msek. Blandt 865 patienter med leukæmi, der i kliniske fase II-studier blev behandlet med dasatinib, var de gennemsnitlige ændringer fra *baseline* i QTc-intervallet ved Fridericias' metode (QTcF) 4-6 msek. De øvre 95 % konfidensintervaller for alle gennemsnitlige ændringer fra *baseline* var <7 msek. (se pkt. 4.8). Blandt de 2.182 patienter med resistens eller intolerans over for tidligere behandling med imatinib, som fik dasatinib i kliniske studier, blev QTc-forlængelse indberettet som bivirkning hos 15 (1 %) patienter. 21 af disse patienter (1 %) havde QTcF >500 msek.

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

Hjertebivirkninger

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

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

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

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

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

Reaktivering af hepatitis B

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

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

Effekter på vækst og udvikling hos pædiatriske patienter

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

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

Der er observeret væksthæmning hos pædiatriske patienter, der blev behandlet med dasatinib i kliniske forsøg (se pkt. 4.8). Overvågning af knoglevækst og -udvikling hos pædiatriske patienter anbefales.

Hjælpestoffer

Lactose

Dette produkt indeholder lactosemonohydrat. Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-/galactose-malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

Isopropylalkohol

Dette lægemiddel indeholder isopropylalkohol som en rest fra fremstillingsprocessen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Aktive substanser der kan øge plasmakoncentrationer af dasatinib

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

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

Aktive substanser der kan reducere plasmakoncentration af dasatinib

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

Histamin-2-antagonister og protonpumpe-hæmmere

Langvarig suppression af mavesyresekretion ved H₂-antagonister eller protonpumpe-hæmmere (fx famotidin og omeprazol) vil sandsynligvis reducere eksponeringen af dasatinib. I et enkelt-dosisstudie med raske frivillige reduceredes eksponeringen af dasatinib med 61 % efter administration af famotidin 10 timer inden indtagelse af enkelt-dosis dasatinib. I en undersøgelse med 14 raske forsøgspersoner, resulterede administration af en enkelt-dosis på 100 mg dasatinib 22 timer efter en dosis på 40 mg omeprazol i 4 dage, ved *steady state* i en reduktion af AUC for dasatinib på 43 % og C_{max} for dasatinib på 42 %. Det bør overvejes at bruge antacida i stedet for H₂-antagonister eller protonpumpe-hæmmere, til patienter, der er i behandling med dasatinib (se pkt. 4.4).

Antacida

Ikke-kliniske data viser, at dasatinibs opløselighed er pH-afhængig. Ved samtidig brug af aluminiumhydroxid-/magnesiumhydroxidantacida og dasatinib hos raske frivillige reduceres AUC

efter indtagelse af enkeltdosis dasatinib med 55 % og $C_{\max}$ med 58 %. Når antacida administreredes 2 timer inden indtagelse af enkeltdosis dasatinib sås der imidlertid ingen relevante ændringer i koncentration eller eksponeringen af dasatinib. Antacida kan derfor administreres i op til 2 timer inden eller 2 timer efter dasatinib (se pkt. 4.4).

Aktive stoffer, hvis plasmakoncentration kan ændres af dasatinib

Samtidig brug af dasatinib og et CYP3A4-substrat kan øge eksponeringen af CYP3A4-substratet. I et studie med raske frivillige øgede en enkeltdosis på 100 mg dasatinib AUC og $C_{\max}$ af simvastatin, der er et kendt CYP3A4-substrat, med hhv. 20 og 37 %. Det kan ikke udelukkes, at virkningen er større efter flere doser dasatinib. CYP3A4-substrater, der vides at have et snævert terapeutisk indeks (fx astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, quinidin, bepridil eller sekalealkaloide [ergotamin, dihydroergotamin]), skal derfor administreres med forsigtighed til patienter, der får dasatinib (se pkt. 4.4). *In vitro*-data indikerer en mulig risiko for interaktioner med CYP2C8-substrater såsom glitazoner.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun blevet udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Både seksuelt aktive mænd og kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektive antikonceptionsmetoder under behandlingen.

Graviditet

Baseret på humane data er dasatinib under mistanke for at medføre medfødte misdannelser, herunder neuralrørsdefekter og skadelige farmakologiske virkninger på fostret, når det anvendes under graviditet. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). dasatinib bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med dasatinib. Hvis dasatinib anvendes under graviditet, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fostret.

Amning

Der er utilstrækkelig/begrænset information vedrørende udskillelse af dasatinib i human modermælk eller brystmælk hos dyr. Fysisk-kemiske og tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data vedrørende dasatinib peger mod, at stoffet udskilles i modermælk, og det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for det ammende barn. Amning skal ophøre under behandling med dasatinib.

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Data beskrevet nedenfor afspejler eksponeringen for dasatinib som enkeltstofbehandling ved alle doser testet i kliniske studier (N=2.900), inklusive 324 voksne patienter med nydiagnosticeret

CML i kronisk fase, 2.388 voksne patienter med imatinib-resistent eller -intolerant CML eller Ph+ ALL i kronisk eller fremskreden fase samt 188 pædiatriske patienter.

Hos 2.712 patienter med enten CML i kronisk fase, CML i fremskreden fase eller Ph+ ALL var medianbehandlingsvarigheden 19,2 måneder (interval 0 til 93,2 måneder). I et randomiseret studie hos patienter med nydiagnosticeret CML i kronisk fase var medianbehandlingsvarigheden ca. 60 måneder. Medianbehandlingsvarigheden hos 1.618 voksne patienter med CML i kronisk fase var 29 måneder (interval 0 til 92,9 måneder). Medianbehandlingsvarigheden hos 1.094 voksne patienter med CML eller Ph+ ALL i fremskreden fase var 6,2 måneder (interval 0 til 93,2 måneder). Blandt 188 patienter i pædiatriske studier var medianbehandlingstiden 26,3 måneder (interval 0 til 99,6 måneder). I delmængden af 130 pædiatriske patienter med CML i kronisk fase behandlet med dasatinib var medianbehandlingsvarigheden 42,3 måneder (interval 0,1 til 99,6 måneder).

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

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

Tabel over bivirkninger

Følgende bivirkninger, eksklusive unormale laboratorieprover, indberettedes hos patienter behandlet med dasatinib brugt som enkeltstofbehandling i kliniske studier og efter markedsføring (Tabel 3). Disse reaktioner anføres efter organklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 3: Tabeloversigt over bivirkninger

Infektioner og parasitære sygdomme	
<i>Meget almindelig</i>	infektion (inklusive bakteriel, viral, mykotisk, ikke-specifik)
<i>Almindelig</i>	pneumoni (inklusive bakteriel, viral og mykotisk), øvre luftvejsinfektion/inflammation, herpes virusinfektion (herunder cytomegalovirus (CMV)), enterocolitis, sepsis (inklusive ikke almindelige tilfælde med dødelig udgang)
<i>Ikke kendt</i>	reakivering af hepatitis B
Blod og lymfesystem	
<i>Meget almindelig</i>	myelosuppression (inklusive anæmi, neutropeni, trombocytopeni)
<i>Almindelig</i>	febril neutropeni
<i>Ikke almindelig</i>	lymfadenopati, lymfopeni
<i>Sjælden</i>	"pure red cell" aplasi
Immunsystemet	
<i>Ikke almindelig</i>	overfølsomhed (inklusive erythema nodosum)
<i>Sjælden</i>	anafylaktisk shock
Det endokrine system	
<i>Ikke almindelig</i>	hypothyreoidisme
<i>Sjælden</i>	hypertyreoidisme, thyroiditis
Metabolisme og ernæring	
<i>Almindelig</i>	appetitforstyrrelser ^a , hyperurikæmi
<i>Ikke almindelig</i>	tumorlysesyndrom, dehydrering, hypoalbuminæmi, hyperkolesterolemie

<i>Sjælden</i>	diabetes mellitus
Psykiske forstyrrelser	
<i>Almindelig</i>	depression, søvnløshed
<i>Ikke almindelig</i>	angst, konfusion, affektlabilitet, nedsat libido
Nervesystemet	
<i>Meget almindelig</i>	hovedpine
<i>Almindelig</i>	neuropati (inklusive perifer neuropati), svimmelhed, dysgeusi, døsigthed
<i>Ikke almindelig</i>	CNS-blødning ^{*b} , synkope, tremor, amnesi, balanceforstyrrelser
<i>Sjælden</i>	cerebrovaskulært attack, transitorisk cerebral iskæmi, krampe, optikusneuritis, paralyse af 7. nerve, demens, ataksi
Øjne	
<i>Almindelig</i>	synsforstyrrelser (inklusive synsforstyrrelser, sløret syn og nedsat syn), tørre øjne
<i>Ikke almindelig</i>	nedsat syn, konjunktivitis, fotofobi, tåreflåd
Øre og labyrint	
<i>Almindelig</i>	tinnitus
<i>Ikke almindelig</i>	høretab, vertigo
Hjerte	
<i>Almindelig</i>	kongestivt hjertesvigt/hjerteinsufficiens ^{*c} , perikardie-effusion*, arytmie (inklusive takykardi), palpitationer
<i>Ikke almindelig</i>	myokardieinfarkt (inklusive letal udgang)*, forlænget QT i elektrokardiogram*, perikarditis, ventrikulær arytmie (inklusive ventrikulær takykardi), angina pectoris, kardiomegali, abnorme T-takker i elektrokardiogram, forhøjet troponin
<i>Sjælden</i>	cor pulmonale, myokarditis, akut koronarsyndrom, hjertestop, PR-forlængelse i elektrokardiogram, koronararteriesygdom, pleuroperikarditis
<i>Ikke kendt</i>	artrieflimren/hjerteflimren
Vaskulære sygdomme	
<i>Meget almindelig</i>	blødning ^{*d}
<i>Almindelig</i>	hypertension, rødmen
<i>Ikke almindelig</i>	hypotension, tromboflebitis, trombose
<i>Sjælden</i>	dyb venetrombose, emboli, livedo reticularis
<i>Ikke kendt</i>	trombotisk mikroangiopati
Luftveje, thorax og mediastinum	
<i>Meget almindelig</i>	pleuraeffusion*, dyspnø
<i>Almindelig</i>	lungeødem*, pulmonal hypertension*, lungeinfiltration, pneumonitis, hoste
<i>Ikke almindelig</i>	pulmonal arteriel hypertension, bronkospasme, astma, chylothorax*
<i>Sjælden</i>	lungeemboli, akut respiratorisk distressyndrom
<i>Ikke kendt</i>	interstitiel lungesygdom
Mave-tarm-kanalen	
<i>Meget almindelig</i>	diarré, opkastning, kvalme, mavesmerter
<i>Almindelig</i>	gastrointestinal blødning*, colitis (inklusive neutropenisk colitis), gastritis, inflammation i slimhinderne (inklusive mucositis/stomatitis), dyspepsi, abdominal distension, obstipation, forstyrrelser i bløddeler i munden
<i>Ikke almindelig</i>	pankreatitis (inklusive akut pankreatitis), øvre gastrointestinale ulcus, esophagitis, ascites*, analfissur, dysfagi, gastroøsofageal refluks sygdom
<i>Sjælden</i>	gastroenteropati med proteintab, ileus, analfistler
<i>Ikke kendt</i>	letal gastrointestinal blødning*
Lever og galdeveje	
<i>Ikke almindelig</i>	hepatitis, cholestasis, cholecystitis
Hud og subkutane væv	
<i>Meget almindelig</i>	hududslæt ^c
<i>Almindelig</i>	alopeci, dermatitis (inklusive eksem), pruritus, akne, tør hud, urticaria, hyperhidrose
<i>Ikke almindelig</i>	neutrofil dermatosis, fotosensitivitet, pigmenteringsforstyrrelse, panniculitis, hudsår, bulløse tilstande, neglelidelser, palmoplantar erytrodysesthesisyndrom,

	hårlidelser
<i>Sjælden</i>	leukocytoklastisk vaskulitis, hudfibrose
<i>Ikke kendt</i>	Stevens-Johnsons syndrom ^f
Knogler, led, muskler og bindevæv	
<i>Meget almindelig</i>	smerter i bevægeapparatet ^g
<i>Almindelig</i>	artragi, myalgi, muskelsvagthed, muskuloskeletal stivhed, muskelspasmer
<i>Ikke almindelig</i>	rabdomyolyse, osteonekrose, muskelinflammation, tendonitis, arthritis
<i>Sjælden</i>	forsinket epifysefusion ^h , væksthæmning ^h
Nyrer og urinveje	
<i>Ikke almindelig</i>	nyreinsufficiens (inklusive nyresvigt), hyppig vandladning, proteinuri
<i>Ikke kendt</i>	nefrotisk syndrom
Graviditet, puerperium og den perinatale periode	
<i>Sjælden</i>	spontan abort
Det reproduktive system og mammae	
<i>Ikke almindelig</i>	gynækomasti, menstruationsforstyrrelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
<i>Meget almindelig</i>	perifert ødem ⁱ , udmattelse, pyreksi, ansigtsødem ^j
<i>Almindelig</i>	asteni, smerter, smerter i brystet, generaliseret ødem ^{*k} , kulderystelser
<i>Ikke almindelig</i>	utilpashed, andet superficielt ødem ^l
<i>Sjælden</i>	gangforstyrrelser
Undersøgelser	
<i>Almindelig</i>	vægttab, vægtøgning
<i>Ikke almindelig</i>	forhøjet blod-kreatinfosfokinase, forhøjet gammaglutamyltransferase
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
<i>Almindelig</i>	kontusion

^a Inkluderer nedsat appetit, tidlig mæthedsfornemmelse, øget appetit.

^b Inkluderer blødning i centralnervessystemet, cerebralt hæmatom, cerebral blødning, ekstradural hæmatom, intrakranielt blødning, hæmoragisk apopleksi, subaraknoidal blødning, subdural hæmatom og subdural blødning.

^c Inkluderer forhøjet natriuretisk peptid i hjernen, ventrikel dysfunktion, venstre ventrikel dysfunktion, højre ventrikel dysfunktion, hjertesvigt, akut hjertesvigt, kronisk hjertesvigt, kongestiv hjertesvigt, kardiomyopati, kongestiv kardiomyopati, diastolisk dysfunktion, nedsat uddrivningsfraktion og ventrikelsvigt, venstre ventrikelsvigt, højre ventrikelsvigt og ventrikel-hypokinesi.

^d Eksklusive gastrointestinal blødning og CNS-blødning; disse bivirkninger er indberettet under organklasserne hhv. mave-tarmkanalen og nervesystemet.

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

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

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

^h Frekvensen er rapporteret som almindelig i pædiatriske studier.

ⁱ Deklivt ødem, lokaliseret ødem, perifert ødem.

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

^k Væskeophobning, væskeretention, gastrointestinalt ødem, generaliseret ødem, perifær hævelse, ødem, ødem på grund af hjertesygdom, perirenal effusion, ødem efter indgreb, visceralt ødem.

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

^{*} Se afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" for yderligere oplysninger.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Myelosuppression

Behandling med dasatinib er forbundet med anæmi, neutropeni og trombocytopeni, der forekommer tidligere og hyppigere hos patienter med CML eller Ph+ ALL i fremskreden fase end

med CML i kronisk fase (se pkt. 4.4).

Blødning

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

Væskeretention

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

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

Der gik median 114 uger (4-299 uger), før dasatinib-relateret pleuraeffusion grad 1 eller 2 opstod. Færre end 10 % af patienterne med pleuraeffusion havde svær (grad 3 eller 4) dasatinib-relateret pleuraeffusion. Mediantiden til første forekomst af grad ≥ 3 dasatinib-relateret pleuraeffusion var 175 uger (114-274 uger). Medianvarigheden af dasatinib-relateret pleuraeffusion (alle grader) var 283 dage (~40 uger).

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

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

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

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

Pulmonal arteriel hypertension (PAH)

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

QT-forlængelse

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

I 5 fase II kliniske studier med patienter med resistens eller intolerans over for tidligere behandling med imatinib blev der taget gentagen ekg ved *baseline* samt under studiet på præspecificerede

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

Hjertebivirkninger

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

Reaktivering af hepatitis B

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

Forekomsten af pleuraeffusion og kongestivt hjertesvigt/hjerteinsufficiens var lavere blandt de patienter, der blev behandlet med dasatinib 100 mg én gang dagligt, end blandt de patienter, der blev behandlet med dasatinib 70 mg 2 gange dagligt i fase III-studiet vedrørende dosisoptimering hos patienter med CML i kronisk fase og med resistens eller intolerans over for tidligere behandling med imatinib (medianbehandlingsvarigheden var 30 måneder).

Myelosuppression sås også mindre hyppigt i behandlingsgruppen med 100 mg én gang dagligt (se nedenstående: Afvigelser i laboratorieundersøgelser). Den mediane behandlingsvarighed i behandlingsgruppen med 100 mg én gang dagligt var 37 måneder (1-91 måneder). Den kumulative rate for udvalgte bivirkninger, som blev rapporteret ved den anbefalede startdosis på 100 mg 1 gang dagligt, er vist i Tabel 4a.

Tabel 4a: Udvalgte bivirkninger, der blev indberettet i et fase 3-dosisoptimeringsstudie (imatinib-intolerant eller -resistent CML i kronisk fase)^a

	Mindst 2 års opfølgning		Mindst 5 års opfølgning		Mindst 7 års opfølgning	
	Alle grader	Grad 3/4	Alle grader	Grad 3/4	Alle grader	Grad 3/4
Foretrukken term	Procentdel (%) af patienter					
Diarré	27	2	28	2	28	2
Væskeretention	34	4	42	6	48	7
Superficielt ødem	18	0	21	0	22	0
Pleuraeffusion	18	2	24	4	28	5
Generaliseret ødem	3	0	4	0	4	0
Perikardieffusion	2	1	2	1	3	1
Pulmonal hypertension	0	0	0	0	2	1
Blødning	11	1	11	1	12	1
Gastrointestinal blødning	2	1	2	1	2	1

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

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

dagligt, men med en mere gunstig sikkerhedsprofil.

Tabel 4b: Udvalgte bivirkninger, der blev indberettet i et fase III-dosisoptimeringsstudie: CML i fremskreden fase og Ph+ ALL^a

Foretrukken term	140 mg én gang dagligt n = 304	
	Alle grader	Grad 3/4
	Procentdel (%) af patienter	
Diarré	28	3
Væskeretention	33	7
Superficielt ødem	15	<1
Pleuraeffusion	20	6
Generaliseret ødem	2	0
Kongestivt hjertesvigt/hjerte-insufficiens ^b	1	0
Perikardie-effusion	2	1
Pulmonal hypertension	1	1
Blødning	23	8
Gastrointestinal blødning	8	6

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

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

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

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

Tabel 5: Bivirkninger rapporteret hos ≥ 10 % af pædiatriske patienter med Ph+ ALL behandlet med dasatinib i et kontinuerligt dosisregime i kombination med kemoterapi (N=126)^a

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

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

Afviigelser i laboratorieundersøgelser

Hæmatologi

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

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

Hos patienter med CML med resistens eller intolerans over for tidligere imatinib-behandling var cytopenier (trombocytopeni, neutropeni og anæmi) et vedvarende fund. Forekomst af cytopenier afhæng tydeligvis også af sygdommens stadie. Hyppigheden af hæmatologiske abnormiteter grad 3 og 4 angives i tabel 6.

Tabel 6: Hæmatologiske laboratorieabnormiteter af CTC-grad 3/4 i kliniske studier med patienter med resistens eller intolerans over for tidligere behandling med imatinib^a

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

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

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

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

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

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

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

Biokemi

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

2 års opfølgning

Grad 3- eller 4-stigninger af aminotransferaser eller bilirubin blev indberettet hos 1 % af patienterne med CML i kronisk fase (resistens eller intolerans over for imatinib). Dog blev der

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

Ca. 5 % af de dasatinib-behandlede patienter, som havde normale *baseline*-niveauer, oplevede grad 3 eller 4 forbigående hypokalcæmi på et tidspunkt under forløbet. Generelt var fald i calcium ikke forbundet med kliniske symptomer. Patienter, der udviklede grad 3 eller 4 hypokalcæmi, kom sig ofte med oralt calciumtilskud. Der blev indberettet grad 3 eller 4 hypokalcæmi, hypokaliæmi og hypofosfatæmi hos patienter i alle CML-faser, men med øget hyppighed hos patienter med CML i myeloid eller lymfoid blastfase og Ph⁺ ALL. Forhøjet kreatininniveau grad 3 eller 4 blev rapporteret hos <1 % af patienterne med CML i kronisk fase og blev rapporteret med en øget hyppighed på 1-4 % hos patienterne med CML i fremskreden fase.

Pædiatrisk population

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

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

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

Særlige patientgrupper

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtigt. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EA02

Farmakodynamik

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

Virkningsmekanisme

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

Klinisk virkning og sikkerhed

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

Effekten af dasatinib er baseret på hæmatologiske og cytogenetiske responsrater. Varigheden af respons og de estimerede overlevelsesserater har givet yderligere evidens for dasatinibs kliniske effekt.

Ph+ ALL

Der er blevet udført et åbent, enkeltarmet, multicenter studie med patienter med Ph+ ALL, der alle var resistente eller intolerante over for tidligere imatinib-behandling. 46 patienter med Ph+ ALL fik dasatinib 70 mg to gange daglig (44 var resistente og 2 var intolerante over for imatinib). Mediantid fra diagnosticering til påbegyndt behandling var 18 måneder. Median varighed af behandling med dasatinib var 3 måneder, hvor 7 % af patienterne blev behandlet i mere end 24 måneder til dato. Raten af større molekylær respons (samtlige 25 behandlede patienter med en CCyR) var 52 % ved 24 måneder.

Yderligere effektresultater er indberettet i tabel 7. Det er bemærkelsesværdigt, at der blev opnået større hæmatologiske responser (MaHR) hurtigt (de fleste inden for 55 dage efter første administration med dasatinib til patienter med Ph+ ALL).

Tabel 7: Effekt i enkeltarmede fase II-studier med Dasatinib Accord^a

	Ph+ ALL (n = 46)
Hæmatologisk responsrate^b (%)	
MaHR (95 % CI)	41 % (27-57)
CHR (95 % CI)	35 % (21-50)
NEL (95 % CI)	7 % (1-18)
Varighed af MaHR (%; Kaplan-Meier-estimer)	
1 år	32 % (8-56)
2 år	24 % (2-47)
Cytogenetisk respons^c (%)	
MCyR (95 % CI)	57 % (41-71)
CcyR (95 % CI)	54 % (39-69)
Overlevelse (%; Kaplan-Meier-estimer)	

Progressionsfri	
1 år	21 % (9-34)
2 år	12 % (2-23)
Samlet	
1 år	35 % (20-51)
2 år	31 % (16-47)

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

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

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

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

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

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

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

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

Fase-III kliniske studier med patienter med Ph+ ALL, som var resistente eller intolerante over for imatinib

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

Ph+ALL var det primære endepunkt MaHR. I alt 611 patienter blev randomiseret til dasatinib 140 mg én gang dagligt eller 70 mg 2 gange dagligt. Medianbehandlingsvarighed var ca. 6 måneder (0,03-31 måneder interval).

Dosering én gang dagligt viste sammenlignelig effekt (non-inferioritet) med dosering 2 gange dagligt med hensyn til det primære effektendepunkt (forskel i MaHR 0,8 %; 95 % konfidensinterval [-7,1 % - 8,7 %]). Behandling med 140 mg én gang dagligt viste imidlertid forbedret sikkerhed og tolerabilitet.

Responstrater er vist i tabel 8.

Tabel 8: Effekt af dasatinib i fase III-studie vedrørende dosioptimering: Ph+ ALL (resultater efter 2 år)^a

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

^a Resultater rapporteret med anbefalet startdosis på 140 mg én gang dagligt (se pkt. 4.2).

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

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

CHR: WBC ≤ institutionel ULN, ANC ≥ 1.000/mm³, trombocytter ≥ 100.000/mm³, ingen blaster eller

promyelocytter i perifert blod, knoglemarvsblaster $\leq 5\%$, $< 5\%$ myelocytter plus metamyelocytter i perifert blod, basofilocytter i perifert blod $< 20\%$ og ingen ekstramedullær involvering.
NEL: samme kriterier som for CHR, men ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ og $< 1.000/\text{mm}^3$ eller trombocytter $\geq 20.000/\text{mm}^3$ og $\leq 100.000/\text{mm}^3$.

^c MCyR kombinerer både fuldstændigt (0 % Ph+metafaser) og delvist ($> 0\%$ -35 %) respons.
CI = konfidensinterval; ULN = øvre normalgrænse.

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

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter med ALL

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

I dette historisk-kontrollerede fase II-multicenterstudie med dasatinib som supplement til standardkemoterapi fik 106 pædiatriske patienter med nydiagnosticeret Ph+ ALL, hvoraf 104 patienter havde bekræftet Ph+ ALL, dasatinib i en daglig dosis på 60 mg/m^2 i et kontinuerligt dosisregime i op til 24 måneder i kombination med kemoterapi. 82 patienter fik udelukkende dasatinib-tabletter, og 24 patienter fik dasatinib pulver til oral suspension mindst én gang, ud af dem fik 8 patienter udelukkende dasatinib pulver til oral suspension. Standardkemoterapiet var det samme som det, der blev anvendt i AIEOP-BFM ALL 2000-studiet (kemoterapeutisk standardmultistofs- kemoterapiprotokol). Det primære effektendepunkt var hændelsesfri overlevelse (EFS) efter 3 år, som var 65,5 % (55,5; 73,7).

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

Absorption

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

Data fra raske frivillige, der fik enkeltdosis dasatinib 100 mg 30 minutter efter et fedtrigt måltid, viste en 14 % stigning i gennemsnitligt AUC for dasatinib. Et fedtfattigt måltid 30 minutter inden dasatinib resulterede i en stigning i gennemsnitligt AUC for dasatinib på 21 %. Den observerede effekt af fødeindtag repræsenterer ikke klinisk relevante ændringer i eksponeringen.

Variabiliteten i dasatinib-eksponering er højere i fastende tilstand (47 % CV) sammenlignet med et fedtfattigt måltid (39 % CV) og et måltid med højt fedtindhold (32 % CV).

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

Fordeling

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Lever- og nyreinsufficiens

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

Dasatinib og dets metabolitter udskilles minimalt via nyrerne.

Pædiatrisk population

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

I et pædiatrisk farmakokinetisk studie er den dosisnormaliserede eksponering af dasatinib (C_{avg} , C_{min} og C_{max}) sammenlignelig mellem 21 patienter med CP-CML og 16 patienter med Ph+ ALL.

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

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

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

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

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

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

I et to-årigt karcinogenicitetsstudie fik rotter orale dasatinib-doser på 0,3, 1 og 3 mg/kg/dag. Den højeste dosis medførte plasmaniveauer (AUC), der generelt svarer til niveauet hos mennesker ved den anbefalede startdosis på mellem 100 mg og 140 mg dagligt. Der blev observeret en klinisk signifikant stigning i den samlede hyppighed af planocellulært karcinom og papillomer i uterus og cervix hos høj-dosis hunrotter og i prostataadenom hos lav-dosis hanrotter. Hvorvidt fundene fra karcinogenicitetsstudiet med rotter har relevans for mennesker er ukendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpesoffer

Tabletterne

Lactosemonohydrat

Hydroxypropyl cellulose

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Methacrylsyre-methacrylat copolymer (1:2)
Talcum
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Mellemkædetriglycerider

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

12 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Dasatinib Accord 20 mg, 50 mg og 70 mg filmovertrukne tabletter

Alu/Alu blisterstrips (blisterkort eller perforerede enkeltdosis-blisterkort).

Karton med 56 eller 60 filmovertrukne tabletter i blisterkort.

Karton med 56 × 1 eller 60 × 1 filmovertrukket tablet i perforerede enkeltdosis-blisterkort.

Dasatinib Accord 80 mg, 100 mg og 140 mg filmovertrukne tabletter

Alu/Alu blisterkort (blisterkort eller perforerede enkeltdosis-blisterkort).

Karton med 30 eller 56 filmovertrukne tabletter i blisterkort.

Karton med 30 × 1 eller 56 × 1 filmovertrukket tablet i perforerede enkeltdosis-blisterkort .

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Det anbefales at anvende latex- eller nitrilhandsker til hensigtsmæssig bortskaffelse af tabletter, der utilsigtet knuses eller knækkes, for at minimere risikoen for optagelse gennem huden.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Dasatinib Accord 20 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/21/1540/001
EU/1/21/1540/002
EU/1/21/1540/003
EU/1/21/1540/004

Dasatinib Accord 50 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/21/1540/005
EU/1/21/1540/006
EU/1/21/1540/007
EU/1/21/1540/008

Dasatinib Accord 70 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/21/1540/009
EU/1/21/1540/010
EU/1/21/1540/011
EU/1/21/1540/012

Dasatinib Accord 80 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/21/1540/013
EU/1/21/1540/014
EU/1/21/1540/015
EU/1/21/1540/016

Dasatinib Accord 100 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/21/1540/017
EU/1/21/1540/018
EU/1/21/1540/019
EU/1/21/1540/020

Dasatinib Accord 140 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/21/1540/021
EU/1/21/1540/022
EU/1/21/1540/023
EU/1/21/1540/024

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 24. marts 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Dasatinib Accord findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstilleren (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Pharmascience International Limited
1st Floor Iacovides Tower, 81-83 Griva Digeni Avenue
Nicosia, 1090,
Cypern

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

▪ **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

▪ **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON TIL BLISTERPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accord 20 mg filmovertrukne tabletter
dasatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 20 mg dasatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
56 × 1 filmoverttrukket tablet
60 × 1 filmoverttrukket tablet

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE**

ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1540/001
EU/1/21/1540/002
EU/1/21/1540/003
EU/1/21/1540/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Dasatinib Accord 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dasatinib Accord 20 mg tabletter
dasatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON TIL BLISTERPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accord 50 mg filmovertukne tabletter
dasatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 50 mg dasatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmoverttrukne tabletter
60 filmoverttrukne tabletter
56 × 1 filmoverttrukket tablet
60 × 1 filmoverttrukket tablet

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1540/005
EU/1/21/1540/006
EU/1/21/1540/007
EU/1/21/1540/008

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Dasatinib Accord 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dasatinib Accord 50 mg tabletter
dasatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON TIL BLISTERPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accord 70 mg filmovertrukne tabletter
dasatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 70 mg dasatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
56 × 1 filmoverttrukket tablet
60 × 1 filmoverttrukket tablet

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1540/009
EU/1/21/1540/010
EU/1/21/1540/011
EU/1/21/1540/012

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Dasatinib Accord 70 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dasatinib Accord 70 mg tabletter
dasatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON TIL BLISTERPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accord 80 mg filmovertrukne tabletter

dasatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 80 mg dasatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
30 × 1 filmoverttrukket tablet
56 × 1 filmoverttrukket tablet

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1540/013
EU/1/21/1540/014
EU/1/21/1540/015
EU/1/21/1540/016

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Dasatinib Accord 80 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dasatinib Accord 80 mg tabletter
dasatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON TIL BLISTERPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accord 100 mg filmovertrukne tabletter
dasatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 100 mg dasatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
30 × 1 filmoverttrukket tablet
56 × 1 filmoverttrukket tablet

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE**

ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1540/017
EU/1/21/1540/018
EU/1/21/1540/019
EU/1/21/1540/020

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Dasatinib Accord 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dasatinib Accord 100 mg tabletter
dasatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON TIL BLISTERPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dasatinib Accord 140 mg filmovertukne tabletter
dasatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 140 mg dasatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmoverttrukne tabletter
56 filmoverttrukne tabletter
30 × 1 filmoverttrukket tablet
56 × 1 filmoverttrukket tablet

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1540/021
EU/1/21/1540/022
EU/1/21/1540/023
EU/1/21/1540/024

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Dasatinib Accord 140 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dasatinib Accord 140 mg tabletter
dasatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Dasatinib Accord 20 mg filmoovertrukne tabletter
Dasatinib Accord 50 mg filmoovertrukne tabletter
Dasatinib Accord 70 mg filmoovertrukne tabletter
Dasatinib Accord 80 mg filmoovertrukne tabletter
Dasatinib Accord 100 mg filmoovertrukne tabletter
Dasatinib Accord 140 mg filmoovertrukne tabletter
dasatinib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Dasatinib Accord til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dasatinib Accord
3. Sådan skal du tage Dasatinib Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Dasatinib Accord indeholder det aktive stof dasatinib. Dette lægemiddel anvendes til behandling af Philadelphia-kromosom-positiv (Ph+) akut lymfoblastisk leukæmi (ALL) hos voksne, unge og børn i alderen 1 år og derover, som ikke har haft gavn af tidligere behandlinger. Hos mennesker med ALL deler de hvide blodlegemer, der kaldes lymfocytter, sig for hurtigt og lever for længe. Dasatinib Accord hæmmer væksten af disse leukæmiske celler.

Spørg lægen, hvis du har spørgsmål om, hvordan Dasatinib Accord virker, eller hvorfor du har fået ordineret dette lægemiddel.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dasatinib Accord

Tag ikke Dasatinib Accord

- hvis du er **allergisk** over for dasatinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Dasatinib Accord (angivet i afsnit 6).

Kontakt lægen for råd, hvis du har mistanke om, at du er allergisk.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Dasatinib Accord

- hvis du tager **blodfortyndende lægemidler** eller lægemidler, der forebygger blodpropper (se "Brug af andre lægemidler sammen med Dasatinib Accord")
- hvis du har eller tidligere har haft lever- eller hjerteproblemer

- hvis du får **åndedrætsbesvær, bryst smerter eller hoste**, mens du tager Dasatinib Accord. Dette kan være et tegn på ophobning af væske i lungerne eller brystet (som kan være mere almindeligt hos patienter over 65 år) eller skyldes ændringer i de blodårer, der forsyner lungerne med blod
- hvis du nogensinde har været eller måske er smittet med hepatitis B-virus. Dette skyldes, at Dasatinib Accord kan forårsage, at hepatitis B-infektionen bliver aktiv igen, hvilket undertiden kan være dødeligt. Lægen vil omhyggeligt kontrollere dig for tegn på denne infektion, før behandlingen påbegyndes.
- hvis du oplever blå mærker, blødning, feber, træthed og forvirring, når du tager Dasatinib Accord, skal du kontakte din læge. Dette kan være et tegn på skade på blodkarrene kendt som trombotisk mikroangiopati (TMA).

Lægen vil regelmæssigt kontrollere din tilstand for at sikre, at Dasatinib Accord har den ønskede virkning. Du vil også jævnligt få taget blodprøver, mens du tager Dasatinib Accord.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 1 år. Der er begrænset erfaring med brug af Dasatinib Accord i denne aldersgruppe. Knoglevækst og -udvikling vil blive overvåget tæt hos børn, der tager Dasatinib Accord.

Brug af andre lægemidler sammen med Dasatinib Accord

Fortæl altid lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Dasatinib Accord nedbrydes hovedsageligt af leveren. Visse andre typer lægemidler kan påvirke virkningen af Dasatinib Accord, hvis det tages samtidigt med Dasatinib Accord.

Følgende lægemidler må ikke anvendes sammen med Dasatinib Accord:

- ketoconazol, itraconazol - som er **svampemidler**
- erythromycin, clarithromycin, telithromycin - som er **antibiotika**
- ritonavir - som er et **virusdræbende (antiviralt) lægemiddel**
- phenytoin, carbamazepin, phenobarbital - som er lægemidler mod **epilepsi**
- rifampicin - som er et lægemiddel mod **tuberkulose**
- famotidin, omeprazol - som er **mavesyrehæmmere**
- perikon - et naturlægemiddel der kan købes uden recept og som bruges mod **depression** og andre lidelser (også kendt som *Hypericum perforatum*)

Du må ikke tage lægemidler, som neutraliserer mavesyre (**syrehæmmende midler** som aluminiumhydroxid eller magnesiumhydroxid) i **2 timer inden eller 2 timer efter Dasatinib Accord**.

Fortæl det til lægen, hvis du tager **blodfortyndende lægemidler**, eller lægemidler, der forebygger blodpropper.

Brug af Dasatinib Accord sammen med mad og drikke

Du må ikke tage Dasatinib Accord sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, eller har mistanke om at du er gravid, **skal du straks informere lægen om dette. Dasatinib Accord må ikke bruges under graviditet**, medmindre det er klart nødvendigt. Lægen vil informere dig om risikoen ved at tage Dasatinib Accord under graviditet. Både mænd og kvinder, der tager Dasatinib Accord tilrådes at bruge effektiv prævention under behandling.

Fortæl det til din læge, hvis du ammer. Du bør stoppe med at amme, mens du tager Dasatinib Accord.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Vær særligt forsigtig når du fører motorkøretøj eller benytter maskiner, da du kan opleve bivirkninger som for eksempel svimmelhed og sløret syn.

Dasatinib Accord indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Dasatinib Accord indeholder isopropylalkohol

Dette lægemiddel indeholder isopropylalkohol som en rest fra fremstillingsprocessen.

3. Sådan skal du tage Dasatinib Accord

Dasatinib Accord ordineres udelukkende af læger, der har erfaring med behandling af leukæmi. Tag altid lægemidlet nøjagtig efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Dasatinib Accord udskrives til voksne og børn på 1 år og derover.

Den anbefalede startdosis til voksne patienter med Ph+ ALL er 140 mg 1 gang dagligt.

Dosering til børn med Ph+ ALL i kronisk fase er baseret på legemsvægt. Dasatinib Accord skal administreres én gang dagligt gennem munden i form af enten Dasatinib Accord tabletter eller dasatinib pulver til oral suspension. Dasatinib Accord tabletter anbefales ikke til patienter, der vejer mindre end 10 kg. Pulveret til oral suspension bør bruges til patienter, der vejer mindre end 10 kg og patienter, der ikke er i stand til at synke tabletter. En ændring i dosis kan forekomme når der skiftes mellem formuleringer (dvs. tabletter og pulver til oral suspension), så du bør ikke skifte fra den ene til den anden.

Din læge vil fastsætte den rigtige formulering og dosis baseret på din vægt, eventuelle bivirkninger og respons på behandlingen. Startdosis af Dasatinib Accord til børn beregnes efter legemsvægten som vist nedenfor:

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

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

Der foreligger ingen dosisanbefalinger for Dasatinib Accord til børn under 1 år.

Afhængigt af hvordan behandlingen virker på dig, kan lægen foreslå en højere eller lavere dosis eller foreslå, at behandlingen afbrydes kortvarigt. For højere eller lavere dosis kan det være nødvendigt, at du tager en kombination af forskellige tabletstyrker.

Sådan skal du tage Dasatinib Accord

Tag tabletterne på samme tidspunkt hver dag. Synk tabletterne hele. **Tabletterne må ikke knuses, deles eller tygges.** Tag ikke opløste tabletter. Du kan ikke være sikker på du får den korrekte dosis, hvis du knuser, deler, tygger eller opløser tabletterne. Dasatinib Accord tabletter kan tages med eller uden mad.

Særlig vejledning for, hvordan Dasatinib Accord skal håndteres

Det er ikke særlig sandsynligt, at Dasatinib Accord tabletterne knækker, men hvis det sker, skal alle undtagen patienten bære handsker ved håndteringen af Dasatinib Accord.

Hvor længe skal du tage Dasatinib Accord

Tag Dasatinib Accord dagligt, indtil lægen giver dig besked på at stoppe. Sørg for at tage Dasatinib Accord, så længe lægen ordinerer det.

Hvis du har taget for meget Dasatinib Accord

Hvis du ved en fejl har taget for mange tabletter, skal du **straks** kontakte lægen. Du kan have behov for lægehjælp.

Hvis du har glemt at tage Dasatinib Accord

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt tablet. Tag næste planlagte dosis, på det planlagte tidspunkt.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

- **Følgende kan alle være tegn på alvorlige bivirkninger:**
- hvis du har brystsmerte, vejrtrækningsbesvær, hoste, eller hvis du besvimer
- hvis du får **uventet blødning eller blå mærker** uden at du har slået dig
- hvis du har blod i opkast, afføring eller urin, eller sortfarvet afføring
- hvis du får **tegn på infektion**, som for eksempel feber eller voldsomme kulderystelser
- hvis du får feber, ømhed i munden eller halsen, blæredannelse eller afskalning af huden og/eller slimhinderne

Kontakt straks lægen, hvis du får en eller flere af ovenstående bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- **Infektioner** (både infektioner forårsaget af bakterier og af virus samt svampeinfektioner)
- **Hjerte og lunger:** åndenød
- **Fordøjelsesproblemer:** diarré, kvalme eller opkastning
- **Hud, hår, øjne, generelt:** udslæt, feber, hævelse af ansigt, hænder og fødder, hovedpine, følelse af træthed eller svaghed, blødning
- **Smerter:** muskelsmerter (under eller efter ophør af behandling), mavesmerter
- **Undersøgelser kan vise:** lavt antal blodplader, lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni), blodmangel, væske omkring lungerne

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- **Infektioner:** lungebetændelse, herpes virusinfektion (herunder cytomegalovirus (CMV)), infektion i øvre luftveje, alvorlig infektion i blod eller væv (herunder ikke almindelige tilfælde med dødelig udgang)
- **Hjerte og lunger:** hjertebanken, uregelmæssig hjerterytme (puls), hjertesvigt med ophobning af blod, svag hjertemuskel, højt blodtryk, forhøjet blodtryk i lungerne, hoste
- **Fordøjelsesproblemer:** appetitforstyrrelser, smagsforstyrrelser, opsvulmet eller oppustet mave (abdomen), betændelseslignende tilstand i tarmen, forstoppelse, halsbrand, sår i munden, vægtøgning, vægttab, irriteret maveslimhinde
- **Hud, hår, øjne, generelt:** prikken i huden, kløe, tør hud, akne, betændelseslignende tilstand i huden, vedvarende ringen for ørerne, hårtab, voldsom svedtendens, synsforstyrrelser (sløret syn og nedsat syn), tørre øjne, blå mærker, depression, søvnløshed, ansigtsrødme, svimmelhed, sår (blå mærker), appetitmangel, søvnighed, ophobning af vand i kroppen
- **Smerter:** ledsmerter, muskelsvaghed, brystsmerte, smerter i hænder og fødder, kulderystelser, stive muskler og led, muskeltrækninger
- **Undersøgelser kan vise:** væske omkring hjertet, væske i lungerne, uregelmæssigt hjerteslag, alt for få hvide blodlegemer i blodet forbundet med feber, mave-tarmblødning, stor mængde urinsyre i blodet

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- **Hjerte og lunger:** hjerteanfald (herunder tilfælde med dødelig udgang), betændelse i hjertesækken (de hinder, der omgiver hjertet), uregelmæssig hjerterytme (puls), smerter i brystet pga. manglende blodtilførsel til hjertet (angina pectoris), lavt blodtryk, forsnævring i luftvejene, hvilket kan medføre vejrtrækningsproblemer, astma, øget blodtryk i arterierne (blodårerne) i lungerne
- **Fordøjelsesproblemer:** betændelse i bugspytkirtlen, mavesår, betændelse i spiserøret, opsvulmet bughule (mave), rifter i endetarmen, synkebesvær, betændelse i galdeblæren, blokerede galdegange, gastroøsofageal reflux (en tilstand, hvor syre og andet maveindhold løber tilbage op i svælget)
- **Hud, hår, øjne, generelt:** allergisk reaktion herunder ømme, røde knuder under huden (erythema nodosum), angst, forvirring, humørsvingninger, nedsat seksuallyst, besvimelse, rysten, øjenbetændelse som medfører røde øjne eller smerter i øjnene, en hudsygdom karakteriseret ved ømt, rødt, afgrænset udslet med skjolder med pludselig feber og forhøjet antal hvide blodlegemer (neutrofil dermatose), høretab, øget lysfølsomhed, nedsat syn, tåreflåd, misfarvning af huden, betændelse i fedtvævet under huden, sår på huden, blæredannelse på huden, neglesygdom, hårsygdom, hånd-fod-syndrom, nyresvigt, hyppig vandladning, brystforstørrelse hos mænd, menstruationsforstyrrelser, generel svækkelse og utilpashed, nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen, balancetab, mens man går, osteonekrose (en sygdom med nedsat blodtilførsel til knoglerne, som kan medføre knogletab og knogledød), leddegigt, hævelse af huden hvor som helst på kroppen
- **Smerter:** årebetændelse, som kan medføre rødme, ømhed og hævelse, senebetændelse
- **Hjerne:** hukommelsestab
- **Undersøgelser kan vise:** unormale blodprøveresultater og risiko for nedsat nyrefunktion på grund af affaldsstoffer fra den døende svulst (tumørlysesyndrom), lavt indhold af albumin i blodet, lavt indhold af lymfocytter (en slags hvide blodceller) i blodet, højt indhold af kolesterol i blodet, hævede lymfekirtler, blødninger i hjernen, forstyrrelser i hjertets elektriske aktivitet, forstørret hjerte, leverbetændelse, protein i urinen, forhøjet kreatinkinase (et enzym, der hovedsageligt findes i hjertet, hjernen og skeletmusklerne), forhøjet troponin (et enzym, der hovedsageligt findes i hjerte- og skeletmuskulaturen), forhøjet gamma-glutamyltransferase (et enzym, der hovedsageligt findes i leveren), mælkeagtig væske omkring lungerne (chylothorax)

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 patienter)

- **Hjerte og lunger:** forstørret højre hjertekammer, betændelse i hjertemusklen, en række tilstande, der skyldes blokering af blodtilførslen til hjertemusklen (akut koronarsyndrom), hjertestop, sygdom i kranspulsåren, betændelse i det væv, der omgiver hjertet og lungerne, blodpropper, blodpropper i lungerne
- **Fordøjelsesproblemer:** tab af vigtige næringsstoffer som f.eks. protein fra fordøjelseskanaalen, forstoppelse, fistel i endetarmen (unormal åbning fra endetarmen til huden omkring endetarmen), nedsat nyrefunktion, sukkersyge
- **Hud, hår, øjne, generelt:** kramper, betændelse i synsnerven, hvilket kan medføre fuldstændig eller delvis blindhed, blålilla, spættet misfarvning af huden, unormal høj funktion af skjoldbruskkirtlen, betændelse i skjoldbruskkirtlen, ataksi (en tilstand med nedsat muskelkoordinering), vanskelighed ved at gå, spontan abort, betændelse i hudens blodkar, hudfibrose
- **Hjerne:** slagtilfælde, midlertidig episode med neurologiske forstyrrelser på grund af nedsat blodtilførsel, lammelse af ansigtsnerverne, demens
- **Immunsystemet:** alvorlig allergisk reaktion
- **Knogler, led, muskler og bindevæv:** forsinket sammenvoksning af de afrundede ender, der udgør led (epifyser); langsommere eller forsinket vækst.

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Lungebetændelse
- Blødning i maven eller tarmene, som kan forårsage død
- Genopblussen (reaktivering) af hepatitis B-infektion, hvis du tidligere har haft hepatitis B

- (leverbetændelse type B)
- En reaktion med feber, blærer på huden og sår på slimhinderne
- Sygdom i nyrerne med symptomer, herunder ødem og unormale laborietestresultater, såsom protein i urinen og lavt proteinniveau i blodet
- Skade på blodkar kendt som trombotisk mikroangiopati (TMA), inklusive nedsat antal røde blodlegemer, nedsat antal blodplader og dannelse af blodpropper.

Lægen vil undersøge dig for nogle af disse bivirkninger under behandlingen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkortet eller kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Dasatinib Accord indeholder:

- Aktivt stof: dasatinib. Hver filmovertrukken tablet indeholder 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg eller 140 mg dasatinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - *Tabletterne*: lactosemonohydrat (se punkt 2 "Dasatinib Accord indeholder lactose"), hydroxypropyl-cellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, methacrylsyre-methacrylat copolymer (1:2), talkum, croscarmellosenatrium, magnesiumstearat
 - *Filmovertruk*: hypromellose (E464), titandioxid (E171), melle mkædetriglycerider

Udseende og pakningsstørrelser

Dasatinib Accord 20 mg: Den filmovertrukne tablet er hvid til råhvid, rund (5,6 mm i diameter), præget med "DAS" på den ene side og "20" på den anden.

Dasatinib Accord 50 mg: Den filmovertrukne tablet er hvid til råhvid, oval (5,7 x 10,6 mm), præget med "DAS" på den ene side og "50" på den anden.

Dasatinib Accord 70 mg: Den filmovertrukne tablet er hvid til råhvid, rund (8,7 mm i diameter), præget med "DAS" på den ene side og "70" på den anden.

Dasatinib Accord 80 mg: Den filmovertrukne tablet er hvid til råhvid, trekantet (9,9 x 10,2 mm), præget med "DAS" på den ene side og "80" på den anden.

Dasatinib Accord 100 mg: Den filmovertrukne tablet er hvid til råhvid, oval (7,1 x 14,5 mm), præget med "DAS" på den ene side og "100" på den anden.

Dasatinib Accord 140 mg: Den filmovertrukne tablet er hvid til råhvid, rund (11 mm i diameter), præget med "DAS" på den ene side og "140" på den anden.

Dasatinib Accord 20 mg, 50 mg eller 70 mg filmovertrukne tabletter fås i kartoner med 56 eller 60 filmovertrukne tabletter, og i kartoner med 56×1 eller 60×1 filmovertrukke tablet i perforerede enkeltdosisblister.

Dasatinib Accord 80 mg, 100 mg eller 140 mg filmovertrukne tabletter fås i kartoner med 30 eller 56 filmovertrukne tabletter, og i kartoner med 30×1 eller 56×1 filmovertrukke tablet i perforerede enkeltdosisblister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelse

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Spanien

Fremstiller

Pharmascience International Limited
1st Floor Iacovides Tower, 81-83 Griva Digeni Avenue
Nicosia, 1090,
Cypern

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret