

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dasatinib Krka 20 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Dasatinib Krka 50 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Dasatinib Krka 70 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Dasatinib Krka 80 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Dasatinib Krka 100 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Dasatinib Krka 140 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Dasatinib Krka 20 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg dasatinibia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 26 mg laktoosia.

Dasatinib Krka 50 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg dasatinibia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 66 mg laktoosia.

Dasatinib Krka 70 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 70 mg dasatinibia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 92 mg laktoosia.

Dasatinib Krka 80 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg dasatinibia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 105 mg laktoosia.

Dasatinib Krka 100 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg dasatinibia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 131 mg laktoosia.

Dasatinib Krka 140 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 140 mg dasatinibia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 184 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

#### Dasatinib Krka 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 5,6 mm. Tabletin toiselle puolelle on painettu ”D7SB” ja toiselle puolelle ”20”.

#### Dasatinib Krka 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, sokea kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on noin 11,0 mm ja leveys noin 6,0 mm. Tabletin toiselle puolelle on painettu ”D7SB” ja toiselle puolelle ”50”.

#### Dasatinib Krka 70 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 9,1 mm. Tabletin toiselle puolelle on painettu ”D7SB” ja toiselle puolelle ”70”.

#### Dasatinib Krka 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, kolmionmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on noin 10,4 mm ja leveys noin 10,6 mm. Tabletin toiselle puolelle on painettu ”D7SB” ja toiselle puolelle ”80”.

#### Dasatinib Krka 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, sokea kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on noin 15,1 mm ja leveys noin 7,1 mm. Tabletin toiselle puolelle on painettu ”D7SB” ja toiselle puolelle ”100”.

#### Dasatinib Krka 140 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 11,7 mm. Tabletin toiselle puolelle on painettu ”D7SB” ja toiselle puolelle ”140”.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Dasatinib Krka on tarkoitettu aikuisille potilaille:

- vastadiagnosoidun Philadelphia-kromosomipositiivisen (Ph+) kroonisessa vaiheessa olevan kroonisen myeloosien leukemian hoitoon.
- kroonisessa, akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa olevan kroonisen myeloosien leukemian (KML) hoitoon silloin, kun aikaisempi hoito, imatinibi mukaan lukien, ei ole tuottanut tulosta tai potilas ei ole sietänyt sitä.
- Ph+ akuutin lymfaattisen leukemian (ALL) ja lymfaattisen blastikriisivaiheen KML:n hoitoon, kun aikaisempi hoito ei ole tuottanut tulosta tai potilas ei ole sietänyt sitä.

Dasatinib Krka on tarkoitettu pediatrialle potilaille:

- vastadiagnosoidun kroonisessa vaiheessa olevan Ph+ KML:n (Ph+ CP-KML) hoitoon tai kroonisessa vaiheessa olevan Ph+ KML:n hoitoon silloin, kun aikaisempi hoito, imatinibi mukaan lukien, ei ole tuottanut tulosta tai potilas ei ole sietänyt sitä.
- vastadiagnosoidun Ph+ ALL:n hoitoon yhdessä kemoterapian kanssa.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Hoidon saa aloittaa leukemian diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

#### Annostus

##### Aikuiset

Suositeltu aloitusannos kroonisessa vaiheessa olevan KML:n hoidossa on 100 mg dasatinibia kerran vuorokaudessa.

Suosittelun aloitusannos akseleraatiovaiheessa, myelooisessa tai lymfaattisessa blastikriisivaivassa (edenneessä vaiheessa) olevan KML:n tai Ph+ ALL:n hoidossa on 140 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

#### Pediatriset potilaat (Ph+ CP-KML ja Ph+ ALL)

Lasten ja nuorten annos määräytyy kehonpainon perusteella (ks. taulukko 1). Dasatinibia otetaan kerran vuorokaudessa suun kautta joko kalvopäällysteisinä dasatinibitabletteina tai dasatinibijauheena oraalisuspensiota varten. Painossa tapahtuvien muutosten vuoksi annos on laskettava uudelleen kolmen kuukauden välein tai tarvittaessa useammin. Tabletteja ei suositella potilaille, jotka painavat alle 10 kg. Näille potilaille on käytettävä jauhetta oraalisuspensiota varten. Annoksen suurentamista tai pienentämistä suositellaan yksilöllisen hoitovasteen ja potilaan sietokyvyn mukaan. Alle 1-vuotiaiden lasten hoidosta Dasatinib Krkalla ei ole kokemusta.

Kalvopäällysteiset dasatinibitabletit ja dasatinibijauhe oraalisuspensiota varten eivät ole bioekvivalentteja. Potilaat, jotka pystyvät nielemään tabletteja ja jotka haluavat vaihtaa dasatinibioraalisuspensiosta dasatinibitabletteihin ja potilaat, jotka eivät pysty nielemään tabletteja ja haluavat vaihtaa tableteista oraalisuspensioon, voivat vaihtaa lääkeainemuotoa edellyttäen, että lääkeainemuodon annostussuosituksia noudatetaan.

Pediatrisille potilaille suositeltava vuorokausittainen Dasatinib Krka -tablettien aloitusannos on esitetty taulukossa 1.

**Taulukko 1: Dasatinib Krka -tablettien annostus pediatrisille potilaille, joilla on Ph+ CP-KML tai Ph+ ALL**

Kehonpaino (kg) <sup>a</sup>	Vuorokausiannos (mg)
10 – alle 20 kg	40 mg
20 – alle 30 kg	60 mg
30 – alle 45 kg	70 mg
vähintään 45 kg	100 mg

<sup>a</sup> Tablettia ei suositella potilaille, jotka painavat alle 10 kg. Näille potilaille on käytettävä jauhetta oraalisuspensiota varten.

#### Hoidon kesto

Kliinisissä tutkimuksissa aikuisten, joilla oli Ph+ CP-KML, akseleraatiovaiheessa, myelooisessa tai lymfaattisessa blastikriisivaivassa (edenneessä vaiheessa) oleva KML tai Ph+ ALL, ja pediatristen potilaiden, joilla oli Ph+ CP-KML, dasatinibihoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka tai siihen saakka, kunnes potilas ei enää sietänyt sitä. Ei ole tutkittu, miten hoidon lopettaminen vaikuttaa pitkän aikavälin hoitotulokseen sen jälkeen, kun on ensin saavutettu sytogeneettinen tai molekulaarinen vaste (mukaan lukien täydellinen sytogeneettinen vaste [CCyR], merkittävä molekulaarinen vaste [MMR] ja molekulaarisen vasteen 4,5 login alenema [MR4,5]).

Kliinisissä tutkimuksissa pediatrisille potilaille, joilla oli Ph+ ALL, annettiin dasatinibihoitoa jatkuvana hoitona lisättynä peräkkäisiin kemoterapiahoito-ohjelman jaksoihin enintään kahden vuoden ajan. Niille potilaille, jotka saavat myöhemmin kantasolujen siirron, dasatinibihoitoa voidaan antaa vielä vuoden ajan kantasolujen siirron jälkeen.

Suosittelun annostuksen mahdollistamiseksi Dasatinib Krka -valmistetta on saatavilla 20 mg:n, 50 mg:n, 70 mg:n, 80 mg:n, 100 mg:n ja 140 mg:n kalvopäällysteisinä tabletteina. Annoksen suurentamista tai pienentämistä suositellaan hoitovasteen ja potilaan sietokyvyn mukaan.

#### Annoksen suurentaminen

Kliinisissä, aikuisilla KML ja Ph+ ALL -potilailla tehdyissä tutkimuksissa annoksen suurentaminen 140 mg:aan kerran vuorokaudessa (kroonisen vaiheen KML) tai 180 mg:aan kerran vuorokaudessa (edenneen vaiheen KML tai Ph+ ALL) sallittiin potilailla, jotka eivät saavuttaneet hematologista tai sytogeneettistä vastetta suositeltua aloitusannostusta käytettäessä.

Annoksen suurentamista suositellaan taulukon 2 mukaisesti pediatriisille potilaille, joilla on Ph+ CP-KML, jotka eivät saavuta hematologista, sytogeneettistä ja molekulaarista vastetta nykyisissä hoitosuosituksissa mainittuina ajankohtina ja jotka sietävät hoidon.

**Taulukko 2: Annoksen suurentaminen pediatriisille potilaille, joilla on Ph+ CP-KML**

Annos (suurin vuorokausiannos)		
	Aloituserä	Suurennettu annos
Tabletit	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Annoksen suurentamista ei suositella pediatriisille Ph+ ALL -potilaille, sillä dasatinibihoitoa annetaan näille potilaille yhdessä kemoterapian kanssa.

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten takia

*Myelosuppressio*

Kliinisissä tutkimuksissa hoito keskeytettiin, annosta pienennettiin tai tutkimushoito lopetettiin myelosuppression hoitamiseksi. Trombosyyttien ja punasolujen siirto suoritettiin tarvittaessa. Hematopoieettista kasvutekijää on käytetty potilailla, joilla oli resistentti myelosuppressio. Ohjeet annoksen muuttamiseen aikuisille on esitetty taulukossa 3 ja pediatriisille potilaille, joilla on Ph+ CP-KML, taulukossa 4. Ohjeet pediatriisille Ph+ ALL -potilaille, joita hoidetaan yhdistelmähoitolla kemoterapian kanssa, ovat erillisessä kappaleessa taulukoiden jälkeen.

**Taulukko 3: Aikuisen annoksen muuttaminen neutropeniassa ja trombosytopeniassa**

Aikuiset, joilla on kroonisen vaiheen KML (aloitusannos 100 mg kerran vuorokaudessa)	B-Neut < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l ja/tai verihiutaleita < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Keskeytä hoito, kunnes B-Neut ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l ja verihiutaleita ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2 Jatka hoitoa alkuperäisellä aloitusannoksella.</li> <li>3 Jos verihiutaleita &lt; 25 x 10<sup>9</sup>/l ja/tai B-Neut uudelleen &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l yli 7 päivän ajan, toista kohta 1. ja aloita hoito uudelleen pienennetyllä annoksella 80 mg kerran vuorokaudessa (toinen kerta). Kolmas kerta: pienennä annos edelleen 50 mg:aan kerran vuorokaudessa (vastadiagnosoiduilla potilailla) tai lopeta hoito (potilailla, joilla hoito ei imatinibi mukaan lukien tuottanut tulosta tai potilas ei sietänyt sitä).</li> </ol>
Aikuiset, joilla on akseleraatio- ja blastikriisivaheen KML ja Ph+ ALL (aloitusannos 140 mg kerran vuorokaudessa)	B-Neut < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l ja/tai verihiutaleita < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Varmista, liittyykö sytopenia leukemiaan (luuydinaspiraatio tai -biopsia).</li> <li>2 Jos sytopenia ei liity leukemiaan, keskeytä hoito, kunnes B-Neut ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l ja verihiutaleita ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l ja jatka alkuperäisellä aloitusannoksella.</li> <li>3 Jos sytopenia ilmenee uudelleen, toista kohta 1. ja jatka hoitoa pienennetyllä annoksella 100 mg kerran vuorokaudessa (toinen jakso) tai 80 mg kerran vuorokaudessa (kolmas jakso).</li> <li>4 Jos sytopenia liittyy leukemiaan, harkitse annoksen suurentamista 180 mg:aan kerran</li> </ol>

		vuorokaudessa.
--	--	----------------

B-Neut: absoluuttinen neutrofiilien määrä

**Taulukko 4: Annoksen muuttaminen neutropeniassa ja trombosytopeniassa pediatriisille potilaille, joilla on Ph+ CP-KML**

	Annos (suurin vuorokausiannos)		
	Alkuperäinen aloitusannos	Yhden annostason pienennys	Kahden annostason pienennys
1. Jos sytopenia jatkuu yli 3 viikkoa, varmista, liittyykö sytopenia leukemiaan (luuydinaspiraatio tai -biopsia).			
2. Jos sytopenia ei liity leukemiaan, keskeytä hoito, kunnes B-Neut $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ja verihiutaleita $\geq 75 \times 10^9/l$ ja jatka alkuperäisellä aloitusannoksella tai pienennetyllä annoksella.	<b>Tabletit</b>	40 mg 60 mg 70 mg 100 mg	20 mg 40 mg 60 mg 80 mg
3. Jos sytopenia ilmenee uudelleen, toista luuydinaspiraatio tai -biopsia ja jatka hoitoa pienennetyllä annoksella.			* 20 mg 50 mg 70 mg

B-Neut: absoluuttinen neutrofiilien määrä

\*pienempää annosta ei ole saatavilla tablettina

Jos asteen  $\geq 3$  neutropenia tai trombosytopenia ilmenee uudelleen täydellisen hematologisen vasteen (CHR) aikana pediatriisilla potilailla, joilla on Ph+ CP-KML, dasatinibihoito on keskeytettävä, ja sitä voidaan jatkaa myöhemmin pienennetyllä annoksella. Annosta on tarpeen mukaan pienennettävä tilapäisesti, jos potilaalla on kohtalainen sytopenia ja jos potilas on saanut vasteen.

Annoksen muuttamista ei suositella pediatriisille potilaille, joilla on Ph+ ALL, jos hoitoon liittyy hematologista 1.–4. asteen toksisuutta. Jos neutropenian ja/tai trombosytopenian takia seuraava hoitajakso viivästyy yli 14 päivää, Dasatinib Krka -hoito on keskeytettävä, ja sitä jatketaan samalla annoksella, kun seuraava hoitajakso aloitetaan. Jos neutropenia ja/tai trombosytopenia jatkuvat ja seuraava hoitajakso viivästyy vielä ylimääräiset 7 päivää, luuydin on arvioitava, jotta voidaan arvioida solukkuutta ja blastien prosenttiosuutta. Jos luuytimen solukkuus on  $< 10\%$ , Dasatinib Krka -hoito on keskeytettävä, kunnes B-Neut  $> 500/mikrol$  ( $0,5 \times 10^9/l$ ), jolloin hoitoa voidaan jatkaa täydellä annoksella. Jos luuytimen solukkuus on  $> 10\%$ , Dasatinib Krka -hoidon jatkamista voidaan harkita.

#### *Ei-hematologiset haittavaikutukset*

Jos keskivaikeita 2. asteen ei-hematologisia haittavaikutuksia ilmenee dasatinibihoidon aikana, hoito tulee keskeyttää, kunnes haittavaikutus on poistunut tai on palattu lähtötilanteeseen. Hoito tulee aloittaa uudelleen samalla annoksella, jos haittavaikutus esiintyi ensimmäistä kertaa, ja pienennetyllä annoksella haittavaikutuksen uusiutuessa. Jos dasatinibihoidon yhteydessä kehittyi vaikeita 3. tai 4. asteen ei-hematologisia haittavaikutuksia, hoito täytyy keskeyttää, kunnes haittavaikutus on poistunut. Sen jälkeen hoitoa voidaan jatkaa pienennetyllä annoksella ottaen huomioon, kuinka vaikea haittavaikutus alun perin oli. Kroonisessa vaiheessa olevan KML:n hoidossa potilaille, joiden annos oli 100 mg kerran vuorokaudessa, suositellaan annoksen pienentämistä 80 mg:aan kerran vuorokaudessa ja tarvittaessa annoksen pienentämistä edelleen 80 mg:sta kerran vuorokaudessa 50 mg:aan kerran vuorokaudessa. Edenneessä vaiheessa olevan KML:n tai Ph+ ALL:n hoidossa potilaille, joiden annos oli 140 mg kerran vuorokaudessa, suositellaan annoksen pienentämistä 100 mg:aan kerran vuorokaudessa ja tarvittaessa annoksen pienentämistä edelleen 100 mg:sta kerran vuorokaudessa 50 mg:aan kerran vuorokaudessa. Jos pediatriisilla potilailla, joilla on CP-KML, ilmenee ei-hematologisia haittavaikutuksia, on noudatettava yllä kuvattuja hematologisia haittavaikutuksia koskevia annoksen pienentämiseen liittyviä suosituksia. Pediatristen potilaiden, joilla on Ph+ ALL ja joilla on ilmennyt ei-hematologisia haittavaikutuksia, annosta pienennetään tarvittaessa

yhdellä annostasolla noudattaen yllä kuvattuja hematologisia haittavaikutuksia koskevia annoksen pienentämiseen liittyviä suosituksia.

### *Pleuraeffuusio*

Jos pleuraeffuusio diagnosoidaan, dasatinibihoito on keskeytettävä, kunnes potilas on tutkittu, oireeton tai on palattu lähtötilanteeseen. Jos pleuraeffuusio ei häviä noin viikon kuluessa, on harkittava diureetti- tai kortikosteroidikuuria tai molempia samanaikaisesti (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Ensimmäisellä kerralla oireiden häviämisen jälkeen dasatinibihoiton uudelleen aloittamista samalla annoksella tulee harkita. Sitä seuraavilla kerroilla (oireiden häviämisen jälkeen) dasatinibihoito tulee aloittaa uudelleen pienennetyllä annoksella (seuraava annostasos). Vakavien (3. tai 4. asteen) haittavaikutusten korjaannuttua hoito voidaan aloittaa uudelleen pienennetyllä annoksella ottaen huomioon, kuinka vaikea haittavaikutus alun perin oli.

### *Annoksen pienentäminen voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikaisen käytön takia*

Voimakkaan CYP3A4:n estäjän ja greippimehun samanaikaista käyttöä Dasatinib Krka -valmisteen kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5). Mahdollisuuksien mukaan on valittava jokin muu vaihtoehtoinen samanaikainen lääkitys, joka ei estä entsyymien toimintaa tai estää sitä mahdollisimman vähän. Jos Dasatinib Krka -valmistetta on annettava voimakkaan CYP3A4:n estäjän kanssa, annoksen pienentäminen on harkittava seuraavasti:

- 40 mg:aan päivittäin potilaille, jotka ottavat Dasatinib Krka 140 mg -tabletin päivittäin
- 20 mg:aan päivittäin potilaille, jotka ottavat Dasatinib Krka 100 mg -tabletin päivittäin
- 20 mg:aan päivittäin potilaille, jotka ottavat Dasatinib Krka 70 mg -tabletin päivittäin.

Jos potilas käyttää Dasatinib Krka -annosta 60 mg tai 40 mg päivittäin, on harkittava Dasatinib Krka -annoksen keskeyttämistä, kunnes hoito CYP3A4:n estäjällä lopetetaan, tai vaihtamista pienempään annokseen käyttämällä lääkemuotoa jauhe oraalisuspensiota varten. CYP3A4:n estäjän lopettamisen jälkeen on pidettävä noin 1 viikon lääkityskatko, kunnes Dasatinib Krka -hoitoa jatketaan.

Näiden pienennettyjen dasatinibiannosten odotetaan muuttavan käyrän alla olevaa pinta-alaa (AUC) tasolle, joka on havaittavissa ilman CYP3A4:n estäjiä; kliinisiä tietoja ei ole kuitenkaan saatavilla näistä annosmuutoksista niiden potilaiden osalta, jotka saavat voimakkaita CYP3A4:n estäjiä. Jos potilas ei siedä dasatinibihoitoa annoksen pienentämisen jälkeen, on joko hoito voimakkaalla CYP3A4:n estäjällä lopetettava tai dasatinibihoito keskeytettävä, kunnes hoito CYP3A4:n estäjällä lopetetaan. CYP3A4:n estäjän lopettamisen jälkeen on pidettävä noin 1 viikon lääkityskatko, kunnes dasatinibiannosta nostetaan.

### Erytisryhmät

#### Iäkkäät potilaat

Kliinisesti merkittäviä ikään liittyviä farmakokineettisiä eroavaisuuksia ei ole havaittu tässä potilasryhmässä. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä potilailla.

#### Maksan vajaatoiminta

Lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille voidaan antaa suositeltu aloitusannos. Dasatinib Krka -valmistetta tulee kuitenkin käyttää varoen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisiä tutkimuksia dasatinibin käytöstä ei ole tehty potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (tutkimuksesta vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilailla, oli poissuljettu potilaat, joiden seerumin kreatiinipitoisuus > 3 kertaa normaalialueen yläraja ja tutkimuksista kroonisen vaiheen KML-potilailla, joilla aikaisempi hoito imatinibi mukaan lukien ei tuottanut tulosta tai potilaat eivät sietäneet sitä, oli poissuljettu potilaat, joilla seerumin kreatiinipitoisuus > 1,5 kertaa normaalialueen yläraja). Koska dasatinibin ja sen metaboliittien munuaispuhdistuma on < 4 %, ei kokonaispuhdistuman odoteta pienenevän munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

### Antotapa

Dasatinib Krka annostellaan suun kautta.

Kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa murskata, jakaa tai pureskella, vaan ne tulee annostuksen tasalaatuisuuden ylläpitämiseksi ja ihokosketuksen välttämiseksi niellä kokonaisina.

Kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa hajottaa, sillä hajotettuja tabletteja ottavilla potilailla altistus on pienempi kuin niillä, jotka nielevät tabletin kokonaisena. Dasatinibia on saatavilla myös oraalisuspensiona pediatrialle potilaille, joilla on Ph+ CP-KML tai Ph+ ALL, ja aikuispotilaille, joilla on CP-KML ja jotka eivät pysty nielemään tabletteja.

Dasatinib Krka voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan, ja tabletit tulee ottaa johdonmukaisesti joko aamulla tai illalla (ks. kohta 5.2). Dasatinib Krka -valmistetta ei saa ottaa greipin tai greippimehun kanssa (ks. kohta 4.5).

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Kliinisesti merkittävät interaktiot

Dasatinibi on sytokromi P450 (CYP) 3A4:n substraatti ja inhibiittori. Siksi yhteisvaikutukset toisten samanaikaisesti annettavien, pääasiassa CYP3A4:n avulla metaboloituvien tai CYP3A4:n aktiivisuuteen vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa ovat mahdollista (ks. kohta 4.5).

Dasatinibin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4-entsyymiä inhiboivien lääkevalmisteiden tai aineiden kanssa (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, ritonaviiri, telitromysiini, greippimehu) saattaa lisätä dasatinibialtistusta. Sen vuoksi voimakkaan CYP3A4:n inhibiittorin antoa dasatinibia saaville potilaille ei suositella (ks. kohta 4.5).

Dasatinibin samanaikainen käyttö CYP3A4-entsyymiä indusoivien lääkevalmisteiden kanssa (esim. deksametasoni, fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini, fenobarbitaali tai (perinteiset) kasvirohdosvalmisteet, jotka sisältävät *Hypericum perforatumia* eli mäkikuismaa) saattaa vähentää dasatinibialtistusta huomattavasti ja mahdollisesti lisätä hoidon epäonnistumisen riskiä. Sen vuoksi dasatinibia saavia potilaita tulee hoitaa vaihtoehtoisilla, vähemmän CYP3A4-entsyymiä indusoivilla lääkevalmisteilla (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen dasatinibin ja CYP3A4:n substraatin käyttö saattaa lisätä altistusta CYP3A4:n substraatille. Sen vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa dasatinibia samanaikaisesti sellaisten CYP3A4:n substraattien kanssa, joilla on kapea terapeutinen alue, kuten astemitsoli, terfenadiini, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, bepridiili tai ergotalkaloidit (ergotamiini, dihydroergotamiini) (ks. kohta 4.5).

Dasatinibin ja histamiini-2 (H<sub>2</sub>)-antagonistien (esim. famotidiini), protonipumpun estäjien (esim. omepratsoli) tai alumiinihydroksidin/magnesiumhydroksidin samanaikainen käyttö saattaa vähentää dasatinibialtistusta. Siksi H<sub>2</sub>-antagonisteja ja protonipumpun estäjiä ei suositella ja alumiinihydroksidi/magnesiumhydroksidi-valmisteet tulisi antaa vähintään 2 tuntia ennen dasatinibin antamista tai 2 tuntia dasatinibin antamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

#### Erityisryhmät

Kerta-annoksella tehdyn farmakokineettisen tutkimuksen tulosten perusteella lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille voidaan antaa suositeltu aloitusannos (ks. kohta 5.2). Tässä kliinisessä tutkimuksessa olevien puutteiden vuoksi suositellaan varovaisuutta, kun dasatinibia annetaan maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

#### Tärkeät haittavaikutukset

##### Myelosuppressio

Dasatinibihoitoon voi liittyä anemiasia, neutropeniaa ja trombosytopeniaa. Näitä ilmenee aiemmin ja useammin potilailla, joilla on edenneen vaiheen KML tai Ph+ ALL, kuin potilailla, joilla on kroonisen vaiheen KML. Jos aikuispotilaalla, jota hoidetaan dasatinibimonoterapialla, on edenneen vaiheen

KML tai Ph+ ALL, täydellinen verenkuvaa (TVK) tulee ottaa viikoittain kahden ensimmäisen kuukauden ajan ja sen jälkeen kuukausittain tai kliinisen tarpeen mukaan. Jos aikuisilla ja pediatriisilla potilailla on kroonisen vaiheen KML, täydellinen verenkuvaa tulee ottaa kahden viikon välein ensimmäisten 12 viikon ajan, sitten kolmen kuukauden välein tai kliinisen tarpeen mukaan. Pediatriisilta potilailta, joiden Ph+ ALL:aa hoidetaan dasatinibilla yhdessä kemoterapian kanssa, on otettava TVK ennen jokaisen kemoterapiajakson aloittamista ja kliinisen tarpeen mukaan. Kemoterapian konsolidaatiojaksojen aikana TVK on otettava joka toinen päivä veriarvojen palautumiseen asti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Myelosuppressio on yleensä palautuva, ja tavallisesti se hoidetaan keskeyttämällä dasatinibihoito väliaikaisesti tai vähentämällä annosta.

#### Verenvuoto

Kroonisen vaiheen KML-potilaista (n = 548) viidellä dasatinibihoitoa saaneella (1 %) ilmeni 3. tai 4. asteen verenvuoto. Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli edenneen vaiheen KML ja jotka saivat suositeltua dasatinibiannosta (n = 304), ilmeni vaikeaa keskushermoston verenvuotoa 1 %:lla. Yksi potilas kuoli, ja tapaukseen liittyi yleisten toksisuusoireiden (Common Toxicity Criteria, CTC) mukainen 4. asteen trombosytopenia. Asteen 3 ja 4 ruoansulatuskanavan verenvuotoa ilmeni 6 %:lla potilaista, joilla oli edenneen vaiheen KML, ja yleensä se vaati lääkehoidon keskeyttämisen ja verensiirron. Muuta 3. ja 4. asteen verenvuotoa esiintyi 2 %:lla potilaista, joilla oli edenneen vaiheen KML. Useimpiin verenvuotoon liittyvistä haittavaikutuksista näillä potilailla liittyi tyypillisesti 3. ja 4. asteen trombosytopenia (ks. Kohta 4.8). Lisäksi *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa tehty verihituleiden määrittäminen viittaa siihen, että dasatinibihoito vaikuttaa verihituleiden aktivaatioon on palautuva.

Varovaisuutta tulee noudattaa, jos potilaat käyttävät verihituleiden toimintaa estäviä lääkevalmisteita tai antikoagulantteja.

#### Nesteretentio

Dasatinibin käyttöön liittyy nesteen kertymistä. Faasin III kliinisissä tutkimuksissa vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilailla raportoitiin 3. tai 4. asteen nesteretentiota 13 potilaalla (5 %) dasatinibiryhmässä ja 2 potilaalla (1 %) imatinibiryhmässä, kun seuranta oli kestänyt vähintään 60 kuukautta (ks. Kohta 4.8). Kaikista dasatinibihoitoa saaneista kroonisen vaiheen KML-potilaista vaikeaa nesteretentiota ilmeni 32 potilaalla (6 %), jotka saivat dasatinibia suositusannoksena (n = 548). Kliinisissä tutkimuksissa dasatinibia suositusannoksena saaneilla edenneen vaiheen KML-potilailla tai Ph+ ALL -potilailla (n = 304) raportoitiin 3. ja 4. asteen nesteretentiota 8 %:lla, ja 7 %:lla nesteretentioon liittyi myös 3. ja 4. asteen pleuraeffuusio ja 1 %:lla 3. ja 4. asteen perikardiaalinen effuusio. Näillä potilailla raportoitiin sekä 3. tai 4. asteen keuhkoedeemaa ja keuhkoverenpainetautiä kumpaakin 1 %:lla.

Potilaille, jotka saavat pleuraeffuusion viittaavia oireita, kuten dyspneaa tai kuivaa yskää, tulee suorittaa keuhkojen röntgenkuvaus. Asteen 3 tai 4 pleuraeffuusio saattaa vaatia pleurapunktiota ja happihoitoa. Nesteretentioon liittyviä haittavaikutuksia hoidettiin tyypillisesti tukihoidotoinenpiteillä, diureetti- ja lyhytkestoinen steroidihoito mukaan lukien (ks. Kohdat 4.2 ja 4.8). Vähintään 65-vuotiailla potilailla esiintyy nuorempia potilaita todennäköisemmin pleuraeffuusiota, dyspneaa, yskää, perikardiaalista effuusiota ja kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, ja heitä tulee seurata tarkasti. Kylothorax-tapauksia on myös raportoitu potilailla, joilla on pleuraeffuusio (ks. kohta 4.8).

#### Keuhkovaltimoiden verenpainetauti (pulmonaaliarteriahypertensio, PAH)

Dasatinibihoitoon yhteydessä on ilmoitettu haittavaikutuksena keuhkovaltimoiden verenpainetautiä (prekapillaarista pulmonaaliarteriahypertensiota, joka on vahvistettu sydämen oikean puolen katetrisaatiolla, ks. Kohta 4.8). Ilmoitusten mukaan PAH on ilmennyt dasatinibihoitoon aloittamisen jälkeen, yli vuodenkin hoidon jälkeen.

Dasatinibihoito tulisi aloittaa vasta kun on selvitetty, ettei potilaalla ole sydämeen ja keuhkoihin liittyvän sairauden merkkejä ja oireita. Sydämen kaikututkimus on tehtävä hoitoa aloitettaessa jokaiselle potilaalle, jolla on sydänsairauden oireita, ja sen tekemistä on harkittava sellaiselle potilaalle, jolla on sydän- tai keuhkosairauden riskitekijöitä. Jos potilaalla ilmenee dasatinibihoitoon aloittamisen jälkeen hengenahdistusta ja väsymystä, näiden oireiden tavalliset aiheuttajat (mm. pleuraeffuusio, keuhkoedeema, anemia, keuhkoinfiltraatti) on poissuljettava. Tutkimusten ajaksi



dasatinibihoito on joko keskeytettävä tai dasatinibiannosta on pienennettävä ei-hematologisten haittavaikutusten hoidosta annettujen suositusten mukaisesti (ks. Kohta 4.2). Jos oireille ei löydy selitystä tai hoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen ei kohenna potilaan tilaa, PAH:n mahdollisuus on tutkittava. PAH tulee diagnosoida tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos potilaalla vahvistetaan PAH, dasatinibihoito on lopetettava pysyvästi.

Potilasta on seurattava tavanomaisen käytännön mukaisesti. Kun dasatinibihoito on lopetettu, hemodynaamisten ja kliinisten tutkimusten tulokset ovat joillakin dasatinibihoitoa saaneilla PAH-potilailla parantuneet.

#### QT-ajan piteneminen

*In vitro* -kokeista saadut tiedot viittaavat siihen, että dasatinibi voi pidentää sydämen kammioiden repolarisaatiota (QT-aika) (ks. Kohta 5.3). Faasin III kliinisessä tutkimuksessa, jossa vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilaista 258 sai dasatinibihoitoa ja 258 imatinibihoitoa, raportoitiin kummassakin ryhmässä 1 potilaalla (< 1 %) haittavaikutuksena QTc-ajan pidentymistä, kun seuranta oli kestänyt vähintään 60 kuukautta. QTcF-ajan muutosten mediaani lähtötasosta oli 3,0 millisekuntia dasatinibihoitoa saaneilla potilailla ja 8,2 millisekuntia imatinibihoitoa saaneilla. Yhdellä potilaalla (< 1 %) kummassakin ryhmässä havaittiin QTcF > 500 millisekuntia. Faasin II kliinisissä tutkimuksissa leukemiaa sairastavilla, dasatinibilla hoidetuilla 865 potilaalla keskimääräiset QTc-ajan muutokset lähtötasosta Friderician menetelmällä (QTcF) olivat 4–6 millisekuntia; ylempi 95 %:n luottamusväli kaikille lähtötason keskimääräisille muutoksille oli < 7 millisekuntia (ks. Kohta 4.8).

Kliinisissä tutkimuksissa 2 182 potilaalla, joilla aikaisempi hoito imatinibi mukaan lukien ei tuottanut tulosta tai potilaat eivät sietäneet sitä ja jotka saivat dasatinibia, 15 (1 %) QTc-ajan pidentymistapausta raportoitiin haittavaikutukseksi. Kahdellakymmenellä yhdellä näistä potilaista (1 %) esiintyi > 500 millisekunnin QTcF.

Dasatinibia tulee antaa varoen potilaille, joilla QTc on pidentynyt tai se saattaa pidentyä. Näihin kuuluvat potilaat, joilla on hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa, potilaat, joilla on synnynnäinen pitkä QT-aika sekä rytmihäiriölääkkeitä tai muita QT-ajan pidentymistä aiheuttavia lääkevalmisteita ja kumulatiivista suuriannoksista antrasykliinihoitoa saavat potilaat. Hypokalemia tai hypomagnesemia tulee korjata ennen dasatinibin antoa.

#### Sydämeen liittyvät haittavaikutukset

Dasatinibia tutkittiin satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa 519 potilaalla, joilla oli vastadiagnosoitu kroonisen vaiheen KML, mukaan lukien potilaat, joilla oli aikaisempi sydänsairaus. Dasatinibihoitoa saaneilla potilailla raportoitiin seuraavia sydämeen liittyviä haittavaikutuksia: sydämen vajaatoiminta/sydämen toimintahäiriö, perikardiaalinen effuusio, sydämen rytmihäiriöt, sydämentykytys, QT-ajan pidentyminen ja sydäninfarkti (myös kuolemaan johtaneet tapaukset). Sydämeen liittyviä haittavaikutuksia esiintyi useammin potilailla, joilla oli riskitekijöitä tai aikaisemmin esiintynyt sydänsairaus. Potilaita, joilla on riskitekijöitä (esim. hypertensio, hyperlipidemia, diabetes) tai aikaisempi sydänsairauhistoria (esim. sepelvaltimon perkutaaninen toimenpide, osoitettu sepelvaltimotauti), on huolellisesti seurattava sydämen toimintahäiriöön liittyvien kliinisten merkkien tai oireiden, kuten rintakipu, hengenahdistus tai hikoilu, varalta.

Jos näitä kliinisiä merkkejä tai oireita kehittyi, lääkärin on keskeytettävä dasatinibin antaminen ja harkittava vaihtoehdoisen KML-hoidon tarvetta. Oireiden häviämisen jälkeen on kliinisesti arvioitava dasatinibihoitoa uudelleen aloitus. Dasatinibihoitoa voidaan jatkaa alkuperäisellä annoksella lievien/keskivaikeiden haittavaikutusten ( $\leq 2$ . asteen) jälkeen ja annostasolla pienennetyllä annoksella vakavien ( $\geq 3$ . asteen) haittavaikutusten jälkeen (ks. Kohta 4.2). Hoitoa jatkavia potilaita on seurattava säännöllisin väliajoin.

Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana potilaita, joilla oli hoitamaton tai merkittävä kardiovaskulaarisairaus.

#### Tromboottinen mikroangiopatia (TMA)

BCR-ABL-tyrosiinkinasaasin estäjien käyttöön on liittynyt tromboottista mikroangiopatiaa (TMA), ja yksittäisiä tapauksia on ilmoitettu myös dasatinibin käytön yhteydessä (ks. Kohta 4.8). Jos dasatinibia

saavalla potilaalla havaitaan TMA:han liittyviä laboratoriolöydöksiä tai klinisiä löydöksiä, dasatinibihoito on keskeytettävä ja TMA:n mahdollisuus on arvioitava huolellisesti, mukaan lukien ADAMTS13-aktiivisuus ja anti-ADAMTS13-vasta-ainemääritys. Jos anti-ADAMTS13-vasta-aineet ovat koholla ja ADAMTS13-aktiivisuus on vähäistä, dasatinibihoitoa ei pidä aloittaa uudelleen.

#### Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoitumista on tapahtunut kyseisen viruksen pysyvillä kantajilla sen jälkeen, kun potilas on saanut BCR-ABL-tyrosiinkinaasin estäjä. Tämä aiheutti joissakin tapauksissa maksan vajaatoimintaa tai fulminanttia hepatiittia, joka johti maksansiirtoon tai kuolemaan. Potilaat on testattava hepatiitti B -viruksen varalta ennen Dasatinib Krka -hoidon aloittamista. Maksasairauksien ja hepatiitti B:n hoitoon perehtyneitä asiantuntijoita on kuultava ennen hoidon aloittamista, jos potilaan hepatiitti B -serologia on positiivinen (mukaan lukien potilaat, joilla sairaus on aktiivinen) ja jos potilas saa positiivisen hepatiitti B -testituloksen hoidon aikana. Hepatiitti B -viruksen kantajia, jotka tarvitsevat Dasatinib Krka -hoitoa, on seurattava tarkasti aktiivisen hepatiitti B -virusinfektion oireiden varalta koko hoidon ajan ja useita kuukausia hoidon jälkeen (ks. Kohta 4.8).

#### Vaikutukset pediatrien potilaiden kasvuun ja kehitykseen

Pediatriisilla potilailla tehdyissä dasatinibitutkimuksissa, joihin osallistui imatinibille resistenttejä/intoleranteja pediatria Ph+ CP-KML -potilaita ja hoitamattomia pediatria Ph+ CP-KML -potilaita, vähintään kahden vuoden hoidon jälkeen 6:lla (4,6 %) potilaalla ilmoitettiin hoidosta johtuvia luiden kasvuun ja kehitykseen liittyviä haittavaikutuksia, joista yksi tapaus oli vaikeusasteeltaan vaikea (asteen 3 kasvuhäiriö). Näissä kuudessa tapauksessa haittavaikutukset olivat epifyysin luutumisen hidastuminen, osteopenia, kasvuhäiriö ja gynekomastia (ks. Kohta 5.1). Tuloksia on vaikeaa tulkita kroonisten sairauksien, kuten KML:n, yhteydessä, ja ne vaativat pitkäaikaista seurantaa.

Tutkimuksissa, joissa tutkittiin dasatinibia yhdessä kemoterapian kanssa ja joihin osallistui vastadiagnosoituja pediatria Ph+ ALL -potilaita, 1:llä (0,6 %) potilaalla ilmoitettiin enintään kahden vuoden hoidon jälkeen hoidosta johtuvia luiden kasvuun ja kehitykseen liittyviä haittavaikutuksia. Kyseessä oli 1. asteen osteopenia.

Dasatinibilla hoidetuilla pediatriisilla potilailla on kliinisissä tutkimuksissa havaittu kasvuhäiriöitä (ks. kohta 4.8). Enintään 2 vuoden hoidon jälkeen on havaittu laskua ennustetussa pituudessa yhtä paljon kuin mitä pelkkää kemoterapiaa käytettäessä on havaittu. Tämä ei ole vaikuttanut ennustettuun painoon tai painoindeksiin, eikä sillä ole ollut yhteyttä hormoniepätasapainoihin tai muihin laboratoriotutkimusten löydöksiin. Pediatrien potilaiden luiden kasvun ja kehityksen seurantaa suositellaan.

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Lääkeaineet, jotka saattavat lisätä dasatinibin pitoisuuksia plasmassa

*In vitro* -tutkimukset osoittavat, että dasatinibi on CYP3A4:n substraatti. Dasatinibin ja voimakkaiden CYP3A4-entsyymiä inhiboivien lääkevalmisteiden tai aineiden (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, ritonaviiri, telitromysiini, greippimehu) käyttö samanaikaisesti saattaa lisätä dasatinibialtistusta. Siksi voimakkaan CYP3A4:n estäjän systeemistä antoa dasatinibia saaville potilaille ei suositella (ks. Kohta 4.2).

*In vitro* -tutkimusten perusteella dasatinibi sitoutuu noin 96-prosenttisesti plasman proteiineihin kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina. Dasatinibin yhteisvaikutuksia muiden proteiineihin sitoutuvien lääkevalmisteiden kanssa ei ole tutkittu. Syrjäytymisen mahdollisuutta ja sen kliinistä merkitystä ei tunneta.

#### Lääkeaineet, jotka saattavat pienentää dasatinibin pitoisuuksia plasmassa

Kun dasatinibia annettiin sen jälkeen, kun rifampisiinia, voimakasta CYP3A4-induktoria, oli annettu 600 mg iltaisin 8 päivän ajan, dasatinibin AUC pieneni 82 %. Muut CYP3A4-aktiivisuutta lisäävät lääkevalmisteet (esim. deksametasoni, fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali tai (perinteiset) kasvirohdosvalmisteet, jotka sisältävät *Hypericum perforatum* eli mäkikuismaa) saattavat lisätä dasatinibin metaboliaa ja pienentää sen pitoisuutta plasmassa. Sen vuoksi voimakkaiden CYP3A4-induktorien ja dasatinibin samanaikaista käyttöä ei suositella. Potilaiden, joille rifampisiini tai muu CYP3A4-induktori on indisoitu, tulee käyttää vaihtoehtoisia, heikommin entsyymejä indusoivia lääkevalmisteita. Deksametasonin, heikon CYP3A4:n induktorin, samanaikainen käyttö dasatinibin kanssa sallitaan; dasatinibin AUC:n odotetaan pienenevän noin 25 % deksametasonin samanaikaisen käytön takia, mikä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkitsevää.

#### H<sub>2</sub>-reseptorinsalpaajat ja protonipumpun estäjät

Pitkäaikainen vatsahappojen erityksen estäminen H<sub>2</sub>-salpaajilla tai protonipumpun estäjillä (esim. famotidiini ja omepratsoli) vähentää todennäköisesti dasatinibialtistusta. Kerta-annostutkimuksessa terveillä koehenkilöillä famotidiinin anto 10 tuntia ennen dasatinibin kerta-annosta pienensi dasatinibialtistusta 61 %. Tutkimuksessa, jossa 14 terveelle koehenkilölle annettiin dasatinibia 100 mg:n kerta-annos 22 tuntia sen jälkeen, kun koehenkilöille oli saavutettu neljän päivän 40 mg:n omepratsoliannoksen jälkeen vakaa tila, dasatinibin AUC-arvo pieneni 43 % ja C<sub>max</sub>-arvo 42 %. Dasatinibihoitoa saaville potilaille tulisi harkita antasidien antoa H<sub>2</sub>-salpaajien ja protonipumpun estäjien sijaan (ks. Kohta 4.4).

#### Antasidit

Ei-kliiniset tiedot osoittavat, että dasatinibin liukoisuus riippuu pH:sta. Kun terveille koehenkilöille annettiin samanaikaisesti alumiinihydroksidi/magnesiumhydroksidi-antasidit ja kerta-annos dasatinibia, pieneni AUC 55 % ja C<sub>max</sub> 58 %. Kun antasidit annettiin 2 tuntia ennen dasatinibin kerta-annosta, ei havaittu oleellisia dasatinibin pitoisuuden tai altistuksen muutoksia. Siten antasidit voidaan antaa vähintään 2 tuntia ennen dasatinibia tai 2 tuntia dasatinibin jälkeen (ks. Kohta 4.4).

#### Lääkeaineet, joiden pitoisuutta plasmassa dasatinibi saattaa muuttaa

Dasatinibin ja CYP3A4:n substraatin samanaikainen käyttö saattaa lisätä altistusta CYP3A4:n substraatille. Terveillä koehenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa dasatinibin 100 mg:n kerta-annos suurensi simvastatiinin, tunnetun CYP3A4:n substraatin, AUC-arvoa 20 % ja C<sub>max</sub>-arvoa 37 %. Vaikutus voi olla suurempi toistuvien dasatinibiannosten jälkeen. Siksi CYP3A4:n substraatteja, joilla on kapea terapeuttinen alue (esim. astemitsoli, terfenadiini, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, bepridiili tai ergotalkaloidit [ergotamiini, dihydroergotamiini]) tulee antaa varoen potilaille, jotka saavat dasatinibia (ks. Kohta 4.4).

*In vitro* -tutkimusten perusteella interaktiot CYP2C8:n substraattien, kuten glitasonien, kanssa ovat mahdollisia.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty ainoastaan aikuisille.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ ehkäisy miehille ja naisille

Seksuaalisesti aktiivisten miesten ja hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

#### Raskaus

Ihmisissä havaittuihin vaikutuksiin perustuen dasatinibin epäillään aiheuttavan synnynnäisiä epämuodostumia, mukaan lukien hermostoputken sulkeutumishäiriöitä ja sikiöön kohdistuvia

farmakologisia haittavaikutuksia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. Kohta 5.3).

Dasatinib Krka -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa dasatinibilla. Jos Dasatinib Krka -valmistetta käytetään raskauden aikana, potilaalle tulee kertoa mahdollisesta sikiöön kohdistuvasta riskistä.

#### Imetys

Tiedot dasatinibin erittymisestä ihmisen tai eläimen maitoon ovat riittämättömät/rajalliset. Fysikaalis-kemialliset ja saatavilla olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot dasatinibista viittaavat siihen, että dasatinibi erittyy rintamaitoon eikä riskiä imeväiselle voida poissulkea.

Imetys on lopetettava Dasatinib Krka -hoidon ajaksi.

#### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa dasatinibihoidolla ei todettu vaikutusta uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. Kohta 5.3). Lääkäreiden ja muiden terveydenhuollon ammattilaisten on kerrottava soveltuvan ikäisille miehille Dasatinib Krka -valmisteen mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ja siemennesteen tallettamisen mahdollisuudesta.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Dasatinib Krka -valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille tulee kertoa, että heillä saattaa ilmetä haittavaikutuksia, kuten huimausta tai näön sumenemista, dasatinibihoidon aikana. Sen takia varovaisuutta suositellaan noudatettavaksi ajettaessa autoa tai käytettäessä koneita.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Alla esitetyt tiedot koskevat kaikkia dasatinibiannoksia yksilääkehoitoina, joita on testattu kliinisissä tutkimuksissa (N = 2 900), mukaan lukien 324 vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-aikuispotilasta, 2 388 imatinibille resistenttiä tai intoleranttia kroonisen tai edenneen vaiheen KML- tai Ph+ ALL -aikuispotilasta sekä 188 pediatriasta potilasta.

Niillä 2 712 aikuispotilaalla, joilla oli kroonisen vaiheen KML, edenneen vaiheen KML tai Ph+ ALL, hoidon keston mediaani oli 19,2 kuukautta (vaihteluväli 0–93,2 kk). Satunnaistetussa tutkimuksessa vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilaille annetun hoidon keston mediaani oli noin 60 kuukautta. Niillä 1 618 aikuispotilaalla, joilla oli kroonisen vaiheen KML, hoidon keston mediaani oli 29 kuukautta (vaihteluväli 0–92,9 kk). Niillä 1 094 aikuispotilaalla, joilla oli edenneen vaiheen KML tai Ph+ ALL, hoidon keston mediaani oli 6,2 kuukautta (vaihteluväli 0–93,2 kk). Pediatriassa tutkimuksissa 188 potilaalla hoidon keston mediaani oli 26,3 kuukautta (vaihteluväli 0–99,6 kk). Potilasryhmässä, jossa oli 130 dasatinibia saanutta pediatriasta potilasta, joilla oli kroonisen vaiheen KML, hoidon keston mediaani oli 42,3 kuukautta (vaihteluväli 0,1–99,6 kuukautta).

Suurin osa dasatinibilla hoidetuista potilaista sai haittavaikutuksia jossain vaiheessa. Dasatinibia saaneista yhteensä 2 712 aikuispotilaasta 520:lla (19 %) ilmeni hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia.

Dasatinibin turvallisuusprofiili oli pediatriassa Ph+ CP-KML -potilailla lääkemuo-  
dosta riippumatta samankaltainen kuin aikuisilla. Pediatriassa potilailla ei kuitenkaan ilmoitettu perikardiaalista effuusiota, pleuraeffuusiota, keuhkoedeemaa eikä keuhkoverenpainetautia. Dasatinibia saaneista 130 pediatriasta potilaasta, joilla oli CP-KML, 2:lla (1,5 %) ilmeni hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia.

#### Taulukko haittavaikutuksista

Seuraavat haittavaikutukset, lukuun ottamatta laboratoriotestipoikkeavuuksia, raportoitiin dasatinibilla yksilääkehoitona hoidetuilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen (taulukko 5). Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmittäin ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyydet

on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), tuntematon (koska saatavilla oleva markkinoille tulon jälkeinen tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 5: Yhteenvetotaulukko haittavaikutuksista**

<b>Infektiot</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	infektio (mukaan lukien bakteeri-, virus-, sieni- ja määrittämätön infektio)
<i>Yleinen</i>	pneumonia (myös bakteeri-, virus- ja sieniperäinen), ylähengitysteiden infektio/tulehdus, herpesvirusinfektio (mukaan luettuna sytomegalovirus CMV), enterokoliitti, sepsis (mukaan lukien melko harvinaiset kuolemaan johtaneet tapaukset)
<i>Tuntematon</i>	hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen
<b>Veri ja imukudos</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	myelosuppressio (myös anemia, neutropenia, trombosytopenia)
<i>Yleinen</i>	kuumeinen neutropenia
<i>Melko harvinainen</i>	lymfadenopatia, lymfositopenia
<i>Harvinainen</i>	puhdas punasoluaplasia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	yliherkkyys (myös kyhmyruusu)
<i>Harvinainen</i>	anafylaktinen sokki
<b>Umpieritys</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	kilpirauhasen vajaatoiminta
<i>Harvinainen</i>	kilpirauhasen liikatoiminta, kilpirauhastulehdus
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
<i>Yleinen</i>	ruokahalun häiriöt <sup>a</sup> , hyperurikemia
<i>Melko harvinainen</i>	tuumorilyysioireyhtymä, elimistön kuivuminen, hypoalbuminemia, hyperkolesterolemia
<i>Harvinainen</i>	diabetes mellitus
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
<i>Yleinen</i>	depressio, unettomuus
<i>Melko harvinainen</i>	ahdistuneisuus, sekavuustila, mielialan ailahtelu, heikentynyt libido
<b>Hermosto</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	päänsärky
<i>Yleinen</i>	neuropatia (mukaan lukien perifeerinen neuropatia), huimaus, makuhäiriö, uneliaisuus
<i>Melko harvinainen</i>	keskushermoston verenvuoto <sup>*b</sup> , pyörtyminen, vapina, amnesia, tasapainohäiriö
<i>Harvinainen</i>	aivoverenkierron häiriöt, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt (TIA), kouristuskohtaus, näköhermon tulehdus, kasvohermon halvaus, dementia, ataksia
<b>Silmät</b>	
<i>Yleinen</i>	näön häiriöt (mukaan lukien näköhäiriö, näön samentuminen ja näön tarkkuuden alentuminen), kuivasilmäisyys
<i>Melko harvinainen</i>	näön heikkeneminen, konjunktiviitti, valonarkuus, kyynelvuodon lisääntyminen
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
<i>Yleinen</i>	tinnitus
<i>Melko harvinainen</i>	kuulonmenetys, vertigo
<b>Sydän</b>	
<i>Yleinen</i>	sydämen kongestiivinen vajaatoiminta / sydämen toimintahäiriö <sup>*c</sup> , perikardiaalinen effuusio <sup>*</sup> , rytmihäiriöt (myös takykardia), palpitaatiot
<i>Melko</i>	sydäninfarkti (mukaan lukien kuolemaan johtaneet)*, pidentynyt QT-aika

<i>harvinainen</i>	elektrokardiogrammissa*, perikardiitti, kammioarytmia (myös kammiotakykardia), angina pectoris, kardiomegalia, epänormaali T-aalto elektrokardiogrammissa, kohonnut troponiiniarvo
<i>Harvinainen</i>	cor pulmonale, sydänlihastulehdus, akuutti sepelvaltimotautikohtaus, sydämenpysähdys, PR-välin pidentyminen elektrokardiogrammissa, sepelvaltimotauti, pleuroperikardiitti
<i>Tuntematon</i>	eteisvärinä/eteislepatus
<b>Verisuonisto</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	verenvuoto* <sup>d</sup>
<i>Yleinen</i>	hypertensio, punastuminen
<i>Melko harvinainen</i>	hypotensio, tromboflebiitti, tromboosi
<i>Harvinainen</i>	syvä laskimotukos, embolia, livedo reticularis (sinikalpeus)
<i>Tuntematon</i>	tromboottinen mikroangiopatia
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	pleuraeffuusio*, hengenahdistus
<i>Yleinen</i>	keuhkoedeema*, pulmonaalinen hypertensio*, keuhkoinfiltraatio, pneumoniitti, yskä
<i>Melko harvinainen</i>	keuhkovaltimoiden verenpainetauti, bronkospasmi, astma, kylothorax*
<i>Harvinainen</i>	keuhkoembolia, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä
<i>Tuntematon</i>	interstitiaalinen keuhkosairaus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	ripuli, oksentelu, pahoinvointi, mahakipu
<i>Yleinen</i>	maha-suolistoverenvuoto*, koliitti (myös neutropeeninen koliitti), gastriitti, limakalvotulehdus (mukaan lukien mukosiitti / stomatiitti), dyspepsia, vatsan pingottuminen, ummetus, suun pehmytkudossairaus
<i>Melko harvinainen</i>	haimatulehdus (myös akuutti haimatulehdus), ylemmän maha-suolikanavan haavauma, esofagiitti, askites*, peräaukon haavauma, dysfagia, gastroesofageaalinen refluksitauti
<i>Harvinainen</i>	proteiinia menettävä gastroenteropatia, ileus, peräaukon fisteli
<i>Tuntematon</i>	kuolemaan johtava maha-suolikanavan verenvuoto*
<b>Maksa ja sappi</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	hepatiitti, kolekystiitti, kolestaasi
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	ihottuma <sup>e</sup>
<i>Yleinen</i>	hiustenlähtö, dermatiitti (myös ekseema), kutina, akne, kuiva iho, urtikaria, liihakiloilu
<i>Melko harvinainen</i>	neutrofiilinen dermatoosi, valoyliherkkyys, pigmenttihäiriö, pannikuliitti, ihohaavauma, rakkulaihottumat, kynnen rakennehäiriöt, käsi-jalkaoireyhtymä (kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia), hiushäiriö
<i>Harvinainen</i>	leukosytoklastinen verisuonitulehdus, ihon sidekudostuminen
<i>Tuntematon</i>	Stevens–Johnsonin oireyhtymä <sup>f</sup>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	lihas- ja luustokipu <sup>g</sup>
<i>Yleinen</i>	nivelkipu, myalgia, lihasheikkous, tuki- ja liikuntaelinten jäykkyys, lihasspasmi
<i>Melko harvinainen</i>	rabdomyolyyysi, luukuolio, lihastulehdus, jännetulehdus, niveltulehdus
<i>Harvinainen</i>	epifyysin luutumisen hidastuminen <sup>h</sup> , kasvuhäiriö <sup>h</sup>
<b>Munuaiset ja virtsatie t</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	munuaistoiminnan heikkeneminen (myös munuaisten vajaatoiminta), tiheä virtsaamistarve, proteinuria
<i>Tuntematon</i>	nefrootinen oireyhtymä
<b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikaute en liittyvät haitat</b>	
<i>Harvinainen</i>	keskenmeno

<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	gynekomastia, kuukautishäiriö
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	perifeerinen edeema <sup>i</sup> , väsymys, kuume, kasvoedeema <sup>j</sup>
<i>Yleinen</i>	voimattomuus, kipu, rintakipu, yleistynyt edeema <sup>*k</sup> , vilunväristykset
<i>Melko harvinainen</i>	huonovointisuus, muu pinnallinen edeema <sup>l</sup>
<i>Harvinainen</i>	kävelyhäiriö
<b>Tutkimukset</b>	
<i>Yleinen</i>	painonlasku, painonnousu
<i>Melko harvinainen</i>	kohonnut veren kreatiinikinaasiarvo, kohonnut glutamyylitransferaasiarvo
<b>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</b>	
<i>Yleinen</i>	ruhjeet

- <sup>a</sup> Kattaa seuraavat: ruokahalun heikkeneminen, varhainen kylläisydentunne, ruokahalun lisääntyminen.
- <sup>b</sup> Kattaa seuraavat: keskushermoston verenvuoto, aivojen verenpurkauma, aivoverenvuoto, kovakalvon ulkopuolinen verenpurkauma, kallonsisäinen verenvuoto, hemorraginen aivohalvaus, lukinkalvonalainen verenvuoto, kovakalvonalainen verenpurkauma ja kovakalvonalainen verenvuoto.
- <sup>c</sup> Kattaa seuraavat: aivojen natriureettisen peptidipitoisuuden suureneminen, sydämen kammion toimintahäiriö, sydämen vasemman kammion toimintahäiriö, sydämen oikean kammion toimintahäiriö, sydämen vajaatoiminta, akuutti sydämen vajaatoiminta, krooninen sydämen vajaatoiminta, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kardiomyopatia, kongestiivinen kardiomyopatia, diastolinen toimintahäiriö, ejektiofraktion pieneneminen ja ventrikulaarinen vajaatoiminta, sydämen vasemman kammion vajaatoiminta, sydämen oikean kammion vajaatoiminta ja ventrikulaarinen hypokinesia.
- <sup>d</sup> Ei kata seuraavia: ruoansulatuskanavan verenvuoto ja keskushermoston verenvuoto; nämä haittavaikutukset on esitetty kohdissa ruoansulatuselimistö ja hermosto.
- <sup>e</sup> Kattaa seuraavat: lääkeainehottuma, punoitus, erythema multiforme, erythroosi, hilseilevä ihottuma, yleistynyt punoitus, genitaalialueen ihottuma, kuumuuden laukaisema ihottuma, milia (luufinnit), miliaria (hikirakkulatauti), märkärakkulainen psoriaasi, ihottuma, punoittava ihottuma, follikulaarinen ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, pustuloosinen ihottuma, rakkulaihottuma, ihoärsytys, toksinen ihottuma, rakkulainen nokkosihottuma ja verisuonitulehduksen aiheuttama ihottuma.
- <sup>f</sup> Markkinoille saattamisen jälkeen on raportoitu yksittäisiä Stevens-Johnsonin oireyhtymätapauksia. Ei voitu määrittellä, olivatko havaitut ihon ja limakalvon haittavaikutukset yhteydessä dasatinibiin vai muihin samanaikaisesti käytettyihin lääkevalmisteisiin.
- <sup>g</sup> Lihas- ja luustokipua on ilmoitettu hoidon aikana tai sen lopettamisen jälkeen.
- <sup>h</sup> Pediatriisissa tutkimuksissa esiintymistiheydeksi on ilmoitettu yleinen.
- <sup>i</sup> Gravitaatioedeema, paikallistunut edeema, perifeerinen edeema.
- <sup>j</sup> Silmän sidekalvon edeema, silmien edeema, silmien turvotus, silmäluomien edeema, kasvojen edeema, huulten edeema, makulaarinen edeema, suun edeema, orbitaalinen edeema, periorbitaalinen edeema, kasvojen turvotus.
- <sup>k</sup> Nesteytimäärä, nesteretentio, maha-suolikanavan edeema, yleistynyt edeema, perifeerinen turvotus, edeema, sydäntaudista johtuva edeema, perinefriittinen effuusio, toimenpiteen jälkeinen edeema, viskeraalinen edeema.
- <sup>l</sup> Sukuelinten turvotus, leikkaushaavan edeema, sukuelinten edeema, siittimen edeema, siittimen turvotus, kivespussin edeema, ihoturvotus, kivesten turvotus, vulvovaginaalinen turvotus.
- \* Lisätietoja, ks. Kohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### Myelosuppressio

Dasatinib Krka -hoitoon liittyy anemiaa, neutropeniaa ja trombosytopeniaa. Näitä ilmenee aikaisemmin ja useammin potilailla, joilla on edenneen vaiheen KML tai Ph+ ALL, kuin potilailla, joilla on kroonisen vaiheen KML (ks. Kohta 4.4).

#### Verenvuoto

Dasatinibia saavilla potilailla raportoitiin lääkkeen käyttöön liittyviä verenvuotoa koskevia haittavaikutuksia, jotka vaihtelivat pienistä verenpurkaumista ja nenäverenvuodosta 3. ja 4. asteen ruoansulatuskanavan ja keskushermoston verenvuotoihin (ks. Kohta 4.4).

#### Nesteretentio

Termillä ”nesteretentio” voidaan yhteisesti kuvailla monenlaisia haittavaikutuksia kuten pleuraeffuusio, askites, keuhkoedeema ja perikardiaalinen effuusio, johon voi liittyä pinnallista edeemia. Vastadiagnosoitua kroonisen vaiheen KML:aa koskeneessa tutkimuksessa todettiin

seuraavia dasatinibiin liittyneitä nesteretenttiä koskevia haittavaikutuksia, kun seuranta oli kestänyt vähintään 60 kuukautta: pleuraeffuusio (28 %), pinnallinen edeema (14 %), keuhkoverenpainetauti (5 %), yleistynyt edeema (4 %) ja perikardiaalinen effuusio (4 %). Potilaista < 2 %:lla raportoitiin kongestiivinen sydämen vajaatoiminta / sydämen toimintahäiriö ja keuhkoedeema.

Dasatinibiin liittyneen pleuraeffuusion (kaikki vaikeusasteet) kumulatiivinen esiintymistiheys oli 10 % 12 kuukauden kohdalla, 14 % 24 kuukauden kohdalla, 19 % 36 kuukauden kohdalla, 24 % 48 kuukauden kohdalla ja 28 % 60 kuukauden kohdalla. Pleuraeffuusio oli uusiutuva yhteensä 46 dasatinibilla hoidetulla potilaalla. Potilaista 17:llä ilmeni 2 erillistä pleuraeffuusion liittyvää haittavaikutusta, 6:lla 3 haittavaikutusta, 18:lla 4–8 haittavaikutusta ja 5:lla > 8 haittavaikutusta. Dasatinibiin liittynyt 1. tai 2. asteen pleuraeffuusio ilmeni ensimmäisen kerran 114 viikon (mediaani, vaihteluväli 4–299 viikkoa) kuluttua. Dasatinibiin liittyneet pleuraeffuusion olivat vaikeita (3. tai 4. aste) alle 10 %:lla kaikista pleuraeffuusion saaneista potilaista. Dasatinibiin liittynyt  $\geq 3$ . asteen pleuraeffuusio ilmeni ensimmäisen kerran 175 viikon (mediaani, vaihteluväli 114–274 viikkoa) kuluttua. Dasatinibiin liittyneen pleuraeffuusion (kaikki vaikeusasteet) keston mediaani oli 283 päivää (~ 40 viikkoa).

Pleuraeffuusio oli tavallisesti palautuva, ja se hoidettiin keskeyttämällä dasatinibihoito ja käyttämällä diureetteja tai muita asianmukaisia tukihoitotoimia (ks. Kohdat 4.2 ja 4.4). Dasatinibihoitoon liittynyt pleuraeffuusio ilmeni 73 potilaalla, joista 45:n (62 %) hoito keskeytettiin ja 30:n (41 %) annosta pienennettiin. Lisäksi 34:lle (47 %) potilaalle annettiin diureetteja, 23:lle (32 %) kortikosteroideja ja 20:lle (27 %) sekä kortikosteroideja että diureetteja. Yhdeksälle (12 %) potilaalle tehtiin hoidollinen pleurapunktio.

Dasatinibihoitoa saaneista 6 %:lla hoito keskeytettiin lääkkeeseen liittyneen pleuraeffuusion vuoksi. Pleuraeffuusio ei heikentänyt potilaiden kykyä saavuttaa vaste. Pleuraeffuusion saaneista dasatinibiryhmän potilaista 96 % saavutti täydellisen sytogeneettisen vasteen (cCCyR), 82 % saavutti merkittävän molekulaarisen vasteen (MMR) ja 50 % molekulaarisen vasteen 4,5 login aleneman (MR4,5) hoidon keskeytyksistä tai annosmuutoksista huolimatta.

Kohdassa 4.4 on lisätietoja potilaista, joilla on kroonisen vaiheen KML, edenneen vaiheen KML tai Ph+ ALL.

Kylothorax-tapauksia on raportoitu potilailla, joilla on pleuraeffuusio. Jotkin kylothorax-tapaukset poistuivat, kun dasatinibin anto lopetettiin, keskeytettiin tai kun annosta pienennettiin, mutta suurimmassa osassa tapauksista tarvittiin lisähoitoa.

#### Keuhkovaltimoiden verenpainetauti (pulmonaaliarteriahypertensio, PAH)

Dasatinibialistuksen yhteydessä on ilmoitettu haittavaikutuksena PAHia (prekapillaarista pulmonaaliarteriahypertensiota, joka on vahvistettu sydämen oikean puolen katetrisaatiolla). Ilmoitusten mukaan PAH on ilmennyt dasatinibihoitoon aloittamisen jälkeen, yli vuodenkin hoidon jälkeen. Potilaat, joilla on ilmoitettu PAH dasatinibihoitoon aikana, ovat usein käyttäneet muita lääkevalmisteita samanaikaisesti tai heillä on ollut muita sairauksia pahanlaatuisen perussairautensa lisäksi. Kun dasatinibihoito on lopetettu, hemodynaamisten ja kliinisten tutkimusten tulokset ovat joillakin PAH-potilailla parantuneet.

#### QT-ajan pidentyminen

Faasin III tutkimuksessa vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilailla, yhdellä potilaalla (< 1 %) dasatinibihoitoa saaneista oli QTcF > 500 millisekuntia, kun seuranta oli kestänyt vähintään 12 kuukautta (ks. Kohta 4.4). Kun seuranta oli kestänyt vähintään 60 kuukautta, yhdelläkään muulla potilaalla ei ollut raportoitu > 500 millisekunnin QTcF-aikoja.

Viidessä faasin II kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla aikaisempi imatinibihoito ei tuottanut tulosta tai potilaat eivät sietäneet sitä, oli mukana 865 potilasta, jotka saivat dasatinibia 70 mg kahdesti vuorokaudessa. Toistetut EKG:t otettiin ennalta määrättyinä ajankohtina ennen hoitoa ja hoidon aikana. EKG:t tulkittiin keskitetyksi. QT-aika suhteutettiin sydämen sykkeeseen Friderician menetelmällä. Päivänä 8 kaikkina annosten ottamisen jälkeisinä ajankohtina keskimääräiset muutokset lähtötason QTcF-ajasta olivat 4–6 millisekuntia; (95 %:n luottamusvälin yläraja oli < 7 millisekuntia). 2 182 potilaalla, joilla aikaisempi imatinibihoito ei tuottanut tulosta tai potilaat eivät sietäneet sitä ja jotka saivat dasatinibihoitoa, 15 (1 %) QTc-ajan pidentymistapausta raportoitiin haittavaikutuksena. Kahdellakymmenellä yhdellä potilaalla (1 %) QTcF oli yli 500 millisekuntia (ks. Kohta 4.4).

#### Sydämeen liittyvät haittavaikutukset



Potilaita, joilla on riskitekijöitä tai aikaisempi sydänsairauksihistoria, on huolellisesti seurattava sydämen toimintahäiriöön liittyvien kliinisten merkkien tai oireiden varalta sekä tarvittaessa hoidettava asianmukaisesti (ks. Kohta 4.4).

#### Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoitumista on ilmoitettu BCR-ABL-tyrosiinkinaasin estäjien käytön yhteydessä. Tämä aiheutti joissakin tapauksissa maksan vajaatoimintaa tai fulminanttia hepatiittia, joka johti maksansiirtoon tai kuolemaan (ks. Kohta 4.4).

Annoksen optimointia koskeneessa faasin III tutkimuksessa potilailla, joilla oli kroonisen vaiheen KML, ja joilla aikaisempi imatinibihoito ei tuottanut tulosta tai potilaat eivät sietäneet sitä, (hoidon mediaanikesto 30 kuukautta), pleuraeffuusiota ja sydämen kongestiivista vajaatoimintaa / sydämen toimintahäiriötä esiintyi vähemmän, kun dasatinibiannostus oli 100 mg kerran vuorokaudessa, kuin dasatinibiannostuksen ollessa 70 mg kahdesti vuorokaudessa.

Myös myelosuppressiota esiintyi harvemmin hoitoryhmässä, jossa annostus oli 100 mg kerran vuorokaudessa (ks. Alla Poikkeavuudet laboratoriotesteissä). Hoidon keston mediaani oli 37 kuukautta (vaihteluväli 1–91 kuukautta) ryhmässä, jonka annostus oli 100 mg kerran vuorokaudessa.

Taulukossa 6a on esitetty valikoitujen haittavaikutusten kumulatiiviset esiintymistiheydet, jotka raportoitiin ryhmässä, joka sai suositeltua aloitusannosta 100 mg kerran vuorokaudessa.

**Taulukko 6a: Valikoidut haittavaikutukset, joita raportoitiin faasin III annoksen optimointitutkimuksessa (imatinibille intolerantti tai resistentti kroonisen vaiheen KML)<sup>a</sup>**

	Seuranta vähintään 2 vuotta		Seuranta vähintään 5 vuotta		Seuranta vähintään 7 vuotta	
	Kaikki asteet	Aste 3/4	Kaikki asteet	Aste 3/4	Kaikki asteet	Aste 3/4
<b>Suosittelun termi</b>	Prosenttia (%) potilaista					
<b>Ripuli</b>	27	2	28	2	28	2
<b>Nesteretentio</b>	34	4	42	6	48	7
Pinnallinen edeema	18	0	21	0	22	0
Pleuraeffuusio	18	2	24	4	28	5
Yleistynyt edeema	3	0	4	0	4	0
Perikardiaalinen effuusio	2	1	2	1	3	1
Keuhkoverenpainetauti	0	0	0	0	2	1
<b>Verenvuoto</b>	11	1	11	1	12	1
Maha-suolikanavan verenvuoto	2	1	2	1	2	1

<sup>a</sup> Tulokset faasin III annoksen optimointitutkimuksesta, jossa käytettiin suositeltua aloitusannosta 100 mg kerran vuorokaudessa (n = 165)

Annoksen optimointia koskeneessa faasin III tutkimuksessa potilailla, joilla oli edenneen vaiheen KML ja Ph+ ALL, hoidon mediaanikesto oli 14 kuukautta akseleraatiovaiheen KML-potilailla, 3 kuukautta myeloisen blastikriisivaiheen KML-potilailla, 4 kuukautta lymfaattisen blastikriisivaiheen KML-potilailla ja 3 kuukautta Ph+ ALL -potilailla. Taulukossa 6b on esitetty valikoidut haittavaikutukset, joita raportoitiin käytettäessä suositeltua aloitusannosta 140 mg kerran vuorokaudessa. Tutkimuksessa arvioitiin myös hoitoa annostuksella 70 mg kahdesti vuorokaudessa. Hoito 140 mg:lla kerran vuorokaudessa oli yhtä tehokas kuin 70 mg:lla kahdesti vuorokaudessa, mutta ensin mainitun hoito-ohjelman turvallisuusprofiili oli edullisempi.

**Taulukko 6b: Valikoidut haittavaikutukset, joita raportoitiin faasin III annoksen optimointitutkimuksessa: edenneen vaiheen KML ja Ph+ ALL<sup>a</sup>**

Suositeltu termi	140 mg kerran vuorokaudessa n = 304	
	Kaikki asteet	Aste 3/4
	Prosenttia (%) potilaista	
<b>Ripuli</b>	<b>28</b>	<b>3</b>
<b>Nesteretentio</b>	<b>33</b>	<b>7</b>
Pinnallinen edeema	15	< 1
Pleuraeffuusio	20	6
Yleistynyt edeema	2	0
Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta / sydämen toimintahäiriö <sup>b</sup>	1	0
Perikardiaalinen effuusio	2	1
Keuhkoedeema	1	1
<b>Verenvuoto</b>	<b>23</b>	<b>8</b>
Maha-suolikanavan verenvuoto	8	6

<sup>a</sup> Faasin III annoksen optimointitutkimuksen viimeisellä, 2 vuoden seurantakäynnillä saadut tulokset potilaista, jotka saivat suositeltua aloitusannosta 140 mg kerran vuorokaudessa (n = 304).

<sup>b</sup> Mukaan lukien kammion toimintahäiriö, sydämen vajaatoiminta, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kardiomyopatia, kongestiivinen kardiomyopatia, diastolinen toimintahäiriö, ejektiofraktion pieneneminen ja kammion vajaatoiminta.

Lisäksi kahdessa tutkimuksessa tutkittiin yhteensä 161:tä pediatria Ph+ ALL -potilasta, jotka saivat dasatinibihoitoa yhdessä kemoterapian kanssa. Pivotaalitutkimuksessa oli 106 pediatria potilasta, jotka saivat dasatinibihoitoa yhdessä kemoterapian kanssa jatkuvalla annosteluohjelmalla.

Tukitutkimuksessa oli 55 pediatria potilasta, joista 35 sai dasatinibihoitoa yhdessä kemoterapian kanssa ei-jatkuvalla annosteluohjelmalla (kaksi viikkoa hoitoa, minkä jälkeen 1–2 viikkoa ilman hoitoa) ja 20 sai dasatinibihoitoa yhdessä kemoterapian kanssa jatkuvalla annosteluohjelmalla. Niiden 126 pediatria Ph+ ALL -potilaan, joita hoidettiin dasatinibilla jatkuvalla annosteluohjelmalla, hoidon keston mediaani oli 23,6 kuukautta (vaihteluväli 1,4–33 kuukautta).

Jatkuvalla annosteluohjelmalla hoitoa saaneista 126:sta pediatria Ph+ ALL -potilaasta 2:lla (1,6 %) ilmeni hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia. Taulukossa 7 on esitetty haittavaikutukset, joita raportoitiin näissä kahdessa tutkimuksessa  $\geq 10$  %:n esiintymistiheydellä niillä pediatria potilailla, jotka saivat hoitoa jatkuvalla annosteluohjelmalla. Huomattavaa on, että pleuraeffuusiota raportoitiin 7 potilaalla (5,6 %) tässä ryhmässä, eikä sitä siksi ole otettu mukaan taulukkoon.

**Taulukko 7: Haittavaikutukset, joita raportoitiin  $\geq 10$  %:lla pediatria Ph+ ALL -potilaista, jotka saivat dasatinibihoitoa yhdessä kemoterapian kanssa jatkuvalla annosteluohjelmalla (N=126)<sup>a</sup>**

Haittavaikutus	Prosenttia (%) potilaista	
	Kaikki asteet	Aste 3/4
Kuumeinen neutropenia	27,0	26,2
Pahoinvointi	20,6	5,6
Oksentelu	20,6	4,8
Vatsakipu	14,3	3,2
Ripuli	12,7	4,8
Kuume	12,7	5,6
Päänsärky	11,1	4,8
Ruokahalun heikkeneminen	10,3	4,8
Väsytys	10,3	0

<sup>a</sup> Pivotaalitutkimuksessa oli yhteensä 106 potilasta, joista 24 sai oraalisuusprophylaksia vähintään kerran, ja 8 potilasta näistä 24:stä sai ainoastaan oraalisuusprophylaksia.

*Poikkeavuudet laboratoriotesteissä*  
*Hematologia*

Faasin III tutkimuksessa vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilailla, jotka saivat dasatinibihoitoa, raportoitiin seuraavia 3. ja 4. asteen poikkeavuuksia laboratoriotesteissä, kun seuranta oli kestänyt vähintään 12 kuukautta: neutropenia (21 %), trombosytopenia (19 %) ja anemia (10 %). Kun seuranta oli kestänyt vähintään 60 kuukautta, neutropenian kumulatiivinen esiintymistiheys oli 29 %, trombosytopenian 22 % ja anemian 13 %.

Dasatinibihoitoa saaneilla vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilailla, jotka kokivat 3. tai 4. asteen myelosuppression, paraneminen tapahtui yleensä hoidon lyhyen keskeyttämisen jälkeen ja/tai annoksen pienentämisen seurauksena tai hoidon pysyvän keskeyttämisen jälkeen (1,6 % potilaista), kun seuranta oli jatkunut vähintään 12 kuukautta. Kun seuranta oli jatkunut vähintään 60 kuukautta, 3. tai 4. asteen myelosuppression vuoksi pysyvästi hoidon lopettaneiden potilaiden kumulatiivinen osuus oli 2,3 %.

KML-potilailla, joilla aikaisempi imatinibihoito ei tuottanut tulosta, tai potilaat eivät sietäneet hoitoa, sytopeniat (trombosytopenia, neutropenia ja anemia) olivat yleinen löydös. Sytopenioiden esiintyvyys riippui kuitenkin myös selkeästi sairauden vaiheesta. Asteen 3 tai 4 hematologiset poikkeavuudet esitetään taulukossa 8.

**Taulukko 8: CTC-asteiden 3/4 hematologiset laboratoriotulosten poikkeavuudet kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla aikaisempi imatinibihoito ei tuottanut tulosta, tai potilaat eivät sietäneet sitä<sup>a</sup>**

	Kroonine n vaihe (n = 165) <sup>b</sup>	Akseleraatiovai he (n = 157) <sup>c</sup>	Myeloinen blastikriisivai he (n = 74) <sup>c</sup>	Lymfaattinen blastikriisivai he ja Ph+ ALL (n = 168) <sup>c</sup>
<b>Prosenttia (%) potilaista</b>				
<b>Hematologiset parametrit</b>				
Neutropenia	36	58	77	76
Trombosytopenia	23	63	78	74
Anemia	13	47	74	44

<sup>a</sup> Faasin III annoksen optimointitutkimuksen tulokset 2 vuoden seurannan kohdalla.

<sup>b</sup> CA180-034-tutkimuksen tulokset suositellulla aloitusannoksella 100 mg kerran vuorokaudessa.

<sup>c</sup> CA180-035-tutkimuksen tulokset suositellulla aloitusannoksella 140 mg kerran vuorokaudessa.

CTC-asteet: neutropenia (aste 3  $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ , aste 4  $< 0,5 \times 10^9/l$ ); trombosytopenia (aste 3  $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$ , aste 4  $< 25 \times 10^9/l$ ); anemia (hemoglobiini aste 3  $\geq 65 - < 80$  g/l, aste 4  $< 65$  g/l).

Asteen 3 tai 4 sytopeniaa ilmeni 100 mg:n päivittäisen kerta-annoksen ryhmässä 2 ja 5 vuoden kuluttua kumulatiivisesti samassa määrin: neutropenia (35 % vs 36 %), trombosytopenia (23 % vs 24 %) ja anemia (13 % vs 13 %).

Asteen 3 ja 4 myelosuppression saaneet potilaat toipuivat yleensä lyhyen annostelun keskeyttämisen ja/tai annoksen pienentämisen jälkeen; pysyvästi hoito lopetettiin 5 %:lla potilaista. Suurin osa potilaista jatkoi hoitoa ilman myelosuppression uudelleen ilmaantumista.

### Biokemia

Vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilailla, jotka saivat dasatinibihoitoa, raportoitiin 3. tai 4. asteen hypofosfatemiaa 4 %:lla potilaista ja  $\leq 1$  %:lla potilaista raportoitiin 3. tai 4. asteen transaminaasi-, kreatiniini- tai bilirubiinipitoisuuksien nousua, kun seuranta oli kestänyt vähintään 12 kuukautta. Kun seuranta oli kestänyt vähintään 60 kuukautta, 3. tai 4. asteen hypofosfatemian kumulatiivinen esiintymistiheys oli 7 %, 3. tai 4. asteen kreatiniini- ja bilirubiinipitoisuuksien nousun 1 % ja 3. tai 4. asteen transaminaasipitoisuuksien nousun 1 %. Dasatinibihoitoa ei keskeytetty näiden biokemiallisten laboratoriotulosten vuoksi.

## *2 vuoden seuranta*

Asteen 3 ja 4 transaminaasi- tai bilirubiinipitoisuuksien suurenemista raportoitiin 1 %:lla kroonisen vaiheen KML-potilaista (imatinibihoito ei tuottanut tulosta, tai potilaat eivät sietäneet sitä), mutta edenneen vaiheen KML-potilailla ja Ph+ ALL -potilailla suurenemista raportoitiin 1–7 %:lla. Se hoidettiin yleensä annosta pienentämällä tai hoidon lopettamisella. Annoksen optimointia koskeneessa faasin III tutkimuksessa kroonisen vaiheen KML:ssa asteen 3 tai 4 transaminaasi- tai bilirubiiniarvojen nousua todettiin  $\leq 1$  %:lla potilaista, ja se oli yhtä harvinaista kaikissa neljässä hoitoryhmässä. Faasin III annoksen optimointia koskeneessa tutkimuksessa edenneen vaiheen KML:ssa ja Ph+ ALL:ssa asteen 3 tai 4 transaminaasi- tai bilirubiiniarvojen nousua todettiin 1–5 %:lla potilaista kaikissa hoitoryhmissä.

Keskimäärin 5 %:lla dasatinibia saaneista potilaista, joilla oli normaali lähtöarvo, ilmeni asteen 3 tai 4 ohimenevää hypokalsemiaa jossain vaiheessa tutkimusta. Vähentyneeseen kalsiumin määrään ei yleensä liittynyt kliinisiä oireita. Asteen 3 tai 4 hypokalsemia korjaantui yleensä suun kautta otettavalla kalsiumin korvaushoidolla.

Asteen 3 tai 4 hypokalsemiaa, hypokaleemiaa ja hypofosfatemiaa todettiin kaikissa KML:n vaiheissa, mutta ne olivat yleisempiä myeloosien tai lymfaattisen blastikriisivaikkeen KML:aa ja Ph+ ALL:aa sairastavilla potilailla. Asteen 3 tai 4 kreatiniinipitoisuuden nousua esiintyi  $< 1$  %:lla kroonisen vaiheen KML-potilaista ja yleisemmin, 1–4 %:lla, edenneen vaiheen KML-potilaista.

### Pediatriset potilaat

Dasatinibin turvallisuusprofiili oli pediatriassa Ph+ CP-KML -potilailla, jotka saivat dasatinibia yksilääkehoitona, samankaltainen kuin aikuisilla. Dasatinibin turvallisuusprofiili oli pediatriassa Ph+ ALL -potilailla, jotka saivat dasatinibia yhdessä kemoterapian kanssa, verrannollinen dasatinibin tunnettuun turvallisuusprofiiliin aikuisilla, ja vastasi kemoterapian odotettuja haittavaikutuksia. Poikkeuksena oli pleuraeffuusion vähäisempi esiintyvyys pediatriassa potilailla aikuisiin verrattuna.

Pediatriassa KML-tutkimuksissa havaitut laboratorioarvojen poikkeavuuksien määrät olivat verrannollisia aikuisilla havaittuihin laboratoriotutkimusten löydöksiin.

Pediatriassa ALL-tutkimuksissa havaitut laboratorioarvojen poikkeavuuksien määrät olivat verrannollisia aikuisilla havaittuihin laboratoriotutkimusten löydöksiin tilanteessa, jossa akuuttia leukemiaa sairastava potilas saa kemoterapiaa.

### Eriyisryhmät

Vaikka dasatinibin turvallisuusprofiili iäkkäämmillä henkilöillä on samanlainen kuin nuoremmilla henkilöillä, vähintään 65-vuotiailla ilmenee nuorempia todennäköisemmin yleisesti raportoituja haittavaikutuksia, kuten väsymystä, pleuraeffuusiota, dyspneaa, yskää, maha-suolikanavan alaosan verenvuotoja ja ruokahalun häiriöitä, sekä harvemmin raportoituja haittavaikutuksia, kuten vatsan pingotusta, huimausta, perikardiaalista effuusiota, kongestiivista sydämen vajaatoimintaa ja painonlaskua. Siksi tällaisia potilaita tulee seurata tarkasti (ks. Kohta 4.4).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Kliinisissä tutkimuksissa saadut kokemukset dasatinibiylannostuksesta rajoittuvat yksittäisiin tapauksiin. Suurin yliannostus, 280 mg vuorokaudessa viikon ajan, raportoitiin kahdella potilaalla, ja molemmilla havaittiin merkittävä trombosyyttimäärän pienentyminen. Dasatinibihoitoon voi liittyä 3. tai 4. asteen myelosuppressiota (ks. Kohta 4.4), ja siksi potilaiden tilaa on seurattava tarkoin myelosuppression varalta, jos suositeltu annos ylitetään, ja heille on annettava asianmukaista tukihoidoa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EA02

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Dasatinibi ehkäisee BCR-ABL-kinaasin ja SRC-kinaasiperheeseen kuuluvien kinaasien aktiivisuutta sekä myös lukuisten muiden onkogeneenisten kinaasien, mukaan lukien c-KIT, efrini (EPH) -reseptorikinaasit ja PDGF $\beta$ -reseptori, aktiivisuutta. Dasatinibi on voimakas BCR-ABL-kinaasin subnanomolaarinen estäjä 0,6–0,8 nM:n pitoisuuksina. Dasatinibi sitoutuu sekä inaktiivisessa että aktiivisessa muodossa olevaan BCR-ABL-entsyymiin.

#### Vaikutusmekanismi

Dasatinibi tehoaa *in vitro* leukeemisiin solulinjoihin, jotka ovat imatinibille herkkiä tai resistenttejä. Ei-kliiniset tutkimukset osoittavat, että dasatinibi voi tehotta imatinibiresistenssiin, joka on seurausta BCR-ABL:n yli-ilmentymästä, BCR-ABL-kinaasidomeenin mutaatioista, vaihtoehtoisten signaalireittien, joihin liittyvät SRC-perheen kinaasit (LYN, HCK), aktivoitumisesta ja monilääkeresistenssiä aiheuttavasta geeniyli-ilmentymästä. Dasatinibi estää SRC-perheen kinaaseja subnanomolaarisina pitoisuuksina.

Erillisissä *in vivo* -tutkimuksissa, joissa käytettiin KML:n hiirimalleja, dasatinibi esti kroonisen vaiheen KML:n etenemisen blastikriisivaiheeseen ja lisäsi elinaikaa hiirillä, joihin oli siirretty potilaiden eri elimistön alueilta, myös keskushermostosta, saatuja KML-solinjoja.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Faasin I tutkimuksessa havaittiin hematologinen ja sytogeneettinen vaste kaikissa KML:n vaiheissa ja Ph<sup>+</sup> ALL:ssa ensimmäisillä 84 potilaalla, joita hoidettiin ja tutkittiin 27 kuukauden ajan. Vaste säilyi kaikkien KML- ja Ph<sup>+</sup> ALL -tautivaiheiden ajan.

Neljässä yksihaarisessa, kontrolloimattomassa, avoimessa faasin II kliinisessä tutkimuksessa selvitettiin dasatinibin turvallisuutta ja tehoa KML:n kroonista, akseleraatio- tai myelooista blastikriisivaihetta sairastavilla potilailla, jotka olivat imatinibiresistenttejä tai -intolerantteja. Yksi satunnaistettu ei-vertaileva tutkimus tehtiin kroonisen vaiheen potilailla, joiden hoito 400 tai 600 mg:lla imatinibia vuorokaudessa oli epäonnistunut. Dasatinibin aloitusannos oli 70 mg kahdesti vuorokaudessa. Annosmuutokset hyväksyttiin tehon parantamiseksi tai toksisuuden hoitamiseksi (ks. Kohta 4.2).

Kahdessa satunnaistetussa, avoimessa faasin III tutkimuksessa on arvioitu dasatinibihoiton tehoa kerran tai kahdesti vuorokaudessa annosteltuna. Lisäksi on tehty yksi avoin, satunnaistettu, faasin III vertailututkimus, johon otetuilla aikuispotilailla oli vastadiagnosoitu kroonisen vaiheen KML.

Dasatinibin tehokkuus perustuu hematologiseen ja sytogeneettiseen vasteeseen. Hoitovasteen kesto ja arvioitu eloonjäämisaste tuovat lisänäyttöä dasatinibin kliinisistä eduista.

Kliinisissä tutkimuksissa on arvioitu yhteensä 2 712 potilasta, joista 23 % oli  $\geq$  65-vuotiaita ja 5 % oli  $\geq$  75-vuotiaita.

### Kroonisen vaiheen KML – vastadiagnosoitu

Kansainvälisessä, avoimessa, satunnaistetussa ja vertailevassa faasin III monikeskustutkimuksessa on tutkittu aikuispotilaita, joilla oli vastadiagnosoitu kroonisen vaiheen KML. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko dasatinibia 100 mg kerran vuorokaudessa tai imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa. Primaarinen päätetapahtuma oli 12 kuukauden kuluessa saavutettava vahvistettu täydellinen sytogeneettinen vaste (cCCyR). Sekundaariset päätetapahtumat olivat täydellisen sytogeneettisen vasteen kesto (vasteen kestävyuden mittari), aika vahvistetun täydellisen sytogeneettisen vasteen saavuttamiseen, merkittävä molekulaarinen vaste (MMR), aika merkittävän molekulaarisen vasteen saavuttamiseen, etenemisvapaa elinaika (PFS) ja kokonaiselinaika (OS). Muita merkityksellisiä tehoon liittyviä tuloksia olivat täydellinen sytogeneettinen vaste (CcyR) ja täydellinen molekulaarinen vaste (CMR). Tutkimus on kesken.

Yhteensä 519 potilasta satunnaistettiin hoitoryhmään: 259 dasatinibiryhmään ja 260 imatinibiryhmään. Hoitoryhmät olivat lähtötilanteessa keskenään hyvin tasapainossa iän, sukupuolen ja rodun suhteen: Iän mediaani oli 46 vuotta dasatinibiryhmässä (10 % vähintään 65-vuotiaita) ja 49 vuotta imatinibiryhmässä (11 % vähintään 65-vuotiaita). Naisten osuus dasatinibiryhmässä oli 44 % ja imatinibiryhmässä 37 %. Valkoihoisia oli dasatinibiryhmässä 51 % ja imatinibiryhmässä 55 %, ja aasialaisia oli dasatinibiryhmässä 42 % ja imatinibiryhmässä 37 %. Hasford-pistemäärän (Hasford scores) jakauma oli samankaltainen dasatinibiryhmässä ja imatinibiryhmässä (pieni riski 33 % vs 34 %; kohtalainen riski 48 % vs 47 %; suuri riski 19 % vs 19 %). Seuranta kesti vähintään 12 kuukautta, ja tänä aikana 85 % dasatinibiryhmään satunnaistetuista potilaista ja 81 % imatinibiryhmään satunnaistetuista potilaista sai yhä ensilinjan hoitoa. Hoito keskeytettiin 12 kuukauden aikana sairauden etenemisen vuoksi dasatinibiryhmässä 3 prosentilla potilaista ja imatinibiryhmässä 5 prosentilla potilaista.

Seuranta kesti vähintään 60 kuukautta, ja tänä aikana 60 % dasatinibiryhmään satunnaistetuista potilaista ja 63 % imatinibiryhmään satunnaistetuista potilaista sai yhä ensilinjan hoitoa. Hoito keskeytettiin 60 kuukauden aikana sairauden etenemisen vuoksi dasatinibiryhmässä 11 prosentilla potilaista ja imatinibiryhmässä 14 prosentilla potilaista.

Tehoa koskevat tulokset ovat taulukossa 9. Tilastollisesti merkitsevästi suurempi osuus dasatinibiryhmän potilaista kuin imatinibiryhmän potilaista saavutti varmistetun täydellisen sytogeneettisen vasteen (cCCyR) ensimmäisen 12 hoitokuukauden aikana. Dasatinibin teho osoitettiin yhdenmukaisesti kaikissa eri alaryhmissä, mukaan lukien ikä, sukupuoli ja Hasford-lähtöpisteet.

**Taulukko 9: Faasin III tutkimuksen tehoa koskevat tulokset vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilailla**

	dasatinibi n = 259	imatinibi n = 260	p-arvo
<b>Hoitoon vastanneet (95 % :n luottamusväli)</b>			
<b>Sytogeneettinen vaste</b>			
<b>12 kuukauden aikana</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	76,8 % (71,2–81,8)	66,2 % (60,1–71,9)	p < 0,007*
CcyR <sup>b</sup>	85,3 % (80,4–89,4)	73,5 % (67,7–78,7)	—
<b>24 kuukauden aikana</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	80,3 %	74,2 %	—
CcyR <sup>b</sup>	87,3 %	82,3 %	—
<b>36 kuukauden aikana</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	82,6 %	77,3 %	—

CcyR <sup>b</sup>	88,0 %	83,5 %	—
<b>48 kuukauden aikana</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	82,6 %	78,5 %	—
CcyR <sup>b</sup>	87,6 %	83,8 %	—
<b>60 kuukauden aikana</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	83,0 %	78,5 %	—
CcyR <sup>b</sup>	88,0 %	83,8 %	—
<b>Merkittävä molekulaarinen vaste<sup>c</sup></b>			
<b>12 kuukautta</b>	52,1 % (45,9–58,3)	33,8 % (28,1–39,9)	p < 0,00003*
<b>24 kuukautta</b>	64,5 % (58,3–70,3)	50 % (43,8–56,2)	—
<b>36 kuukautta</b>	69,1 % (63,1–74,7)	56,2 % (49,9–62,3)	—
<b>48 kuukautta</b>	75,7 % (70,0–80,8)	62,7 % (56,5–68,6)	—
<b>60 kuukautta</b>	76,4 % (70,8–81,5)	64,2 % (58,1–70,1)	p = 0,0021

---

	<b>Riskitiheysuhde (HR)</b>	
	<b>12 kuukauden aikana</b>	
	<b>(99,99 % :n luottamusväli)</b>	
Aika cCCyR:n saavuttamiseen	1,55 (1,0–2,3)	p < 0,0001*
Aika MMR:n saavuttamiseen	2,01 (1,2–3,4)	p < 0,0001*
cCCyR:n säilyminen	0,7 (0,4–1,4)	p < 0,035
	<b>24 kuukauden aikana</b>	
	<b>(95 % :n luottamusväli)</b>	
Aika cCCyR:n saavuttamiseen	1,49 (1,22–1,82)	—
Aika MMR:n saavuttamiseen	1,69 (1,34–2,12)	—
cCCyR:n säilyminen	0,77 (0,55–1,10)	—
	<b>36 kuukauden aikana</b>	
	<b>(95 % :n luottamusväli)</b>	
Aika cCCyR:n saavuttamiseen	1,48 (1,22–1,80)	—
Aika MMR:n saavuttamiseen	1,59 (1,28–1,99)	—
cCCyR:n säilyminen	0,77 (0,53–1,11)	—
	<b>48 kuukauden aikana</b>	
	<b>(95 % :n luottamusväli)</b>	
Aika cCCyR:n saavuttamiseen	1,45 (1,20–1,77)	—
Aika MMR:n saavuttamiseen	1,55 (1,26–1,91)	—
cCCyR:n säilyminen	0,81 (0,56–1,17)	—

**60 kuukauden aikana  
(95 % :n luottamusväli)**

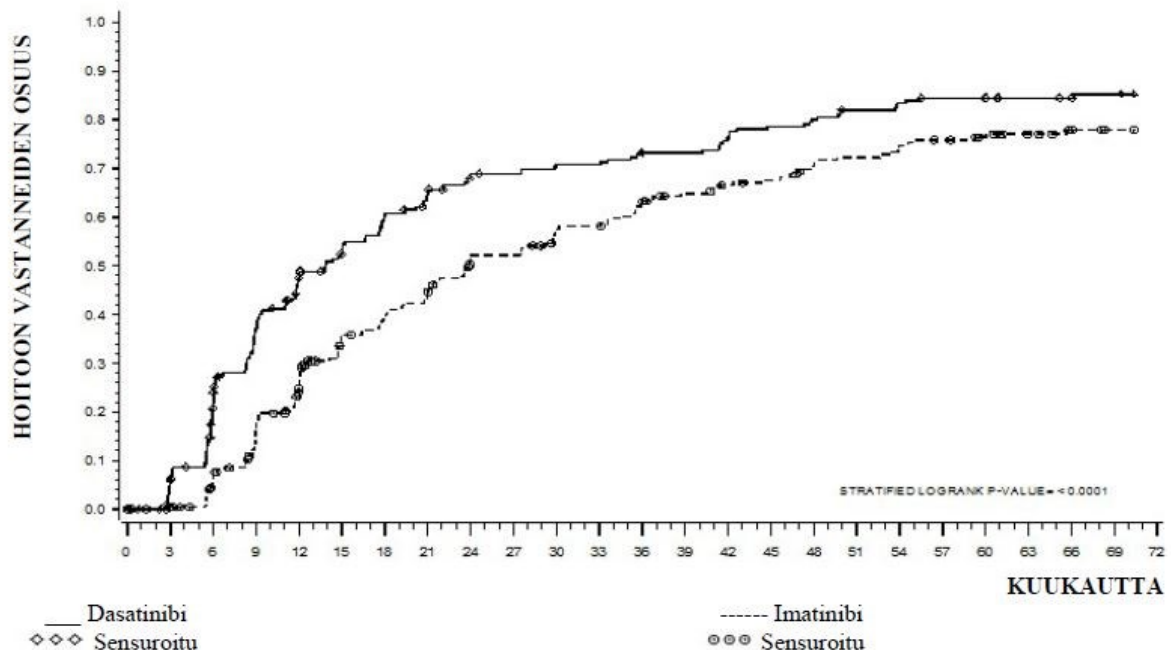
Aika cCCyR:n saavuttamiseen	1,46 (1,20–1,77)	p = 0,0001
Aika MMR:n saavuttamiseen	1,54 (1,25–1,89)	p < 0,0001
cCCyR:n säilyminen	0,79 (0,55–1,13)	p = 0,1983

- <sup>a</sup> Varmistettu täydellinen sytogeneettinen vaste (cCCyR) määritellään vasteeksi, joka on otettu kahdesti peräkkäin (toteamiskertojen välillä vähintään 28 päivää).
- <sup>b</sup> Täydellinen sytogeneettinen vaste (CcyR) perustuu yksittäiseen sytogeneettiseen luuydintutkimukseen.
- <sup>c</sup> Merkittävä molekulaarinen vaste = BCR-ABL-transkripti / kontrollitranskripti  $\leq$  0,1 % RQ-PCR-menetelmällä määritettynä perifeerisistä verinäytteistä, jotka on vakioitu kansainvälisen asteikon mukaisesti. Nämä ovat kumulatiivisia lukuja määritellyn aikavälin vähimmäisseurannasta.
- \* Mukautettu Hasford-pistemäärään ja osoitti tilastollista merkitsevyyttä ennalta määritellyn nominaaliasteikollisen merkitsevyytensä mukaan.

60 kuukauden seurannan jälkeen mediaaniaika varmistetun täydellisen sytogeneettisen vasteen (cCCyR) saavuttamiseen oli 3,1 kuukautta dasatinibiryhmässä ja 5,8 kuukautta imatinibiryhmässä niillä potilailla, joilla täydellinen sytogeneettinen vaste (CcyR) varmistettiin. 60 kuukauden seurannan jälkeen mediaaniaika merkittävän molekulaarisen vasteen (MMR) saavuttamiseen oli 9,3 kuukautta dasatinibiryhmässä ja 15,0 kuukautta imatinibiryhmässä niillä potilailla, joilla merkittävä molekulaarinen vaste saavutettiin. Nämä tulokset ovat yhteneväisiä 12, 24 ja 36 kuukauden kohdalla saatujen tulosten kanssa.

Aika merkittävän molekulaarisen vasteen (MMR) saavuttamiseen on esitetty graafisesti kuvassa 1. Aika MMR:n saavuttamiseen oli yhdenmukaisesti lyhyempi dasatinibihoitoa saaneilla potilailla kuin imatinibihoitoa saaneilla potilailla.

**Kuva 1: Kaplan-Meier-arvio: Aika merkittävän molekulaarisen vasteen (MMR) saavuttamiseen**



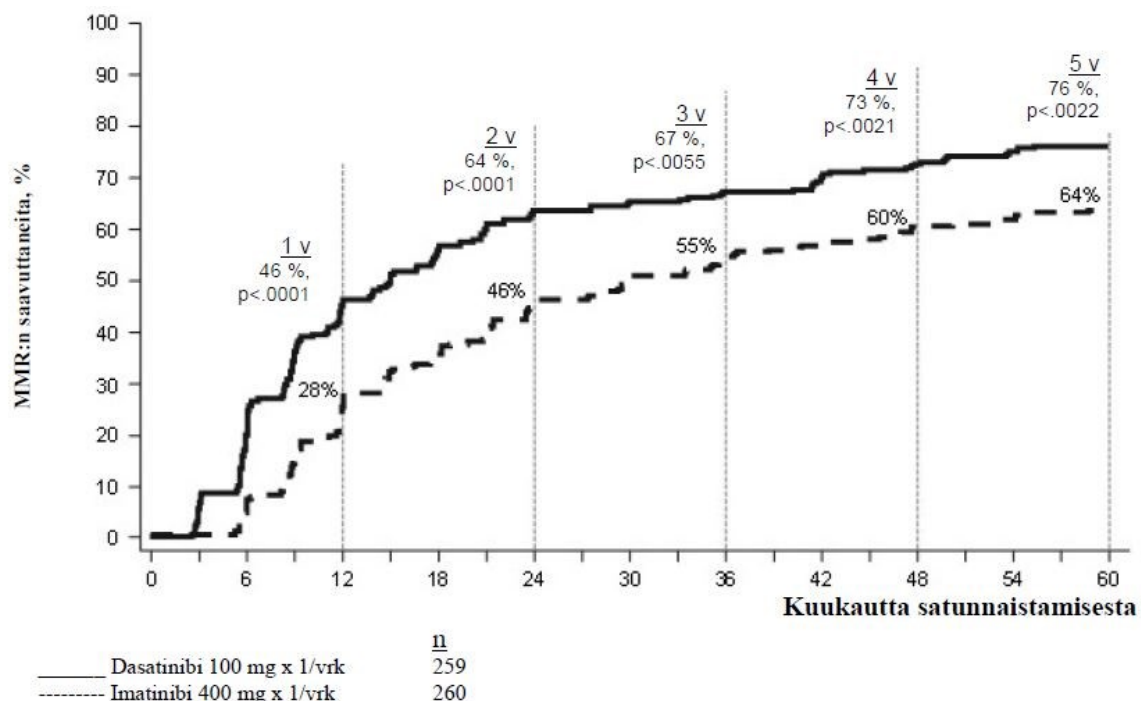
RYHMÄ	# Hoitoon vastanneita / # Satunnaistettuja	Riskitihyysuhde (95 %:n luottamusväli)
Dasatinibi	198/259	
Imatinibi	167/260	
Dasatinibi parempi kuin imatinibi		1,54 (1,25–1,89)



Varmistettujen täydellisten sytogeneettisten vasteiden (cCCyR) osuus oli 3 kuukauden kuluttua dasatinibiryhmässä 54 % ja imatinibiryhmässä 30 %; 6 kuukauden kuluttua vastaavat luvut olivat 70 % ja 56 %; 9 kuukauden kuluttua 75 % ja 63 %; 24 kuukauden kuluttua 80 % ja 74 %; 36 kuukauden kuluttua 83 % ja 77 %; 48 kuukauden kuluttua 83 % ja 79 % ja 60 kuukauden kuluttua 83 % ja 79 %. Nämä tulokset olivat yhdenmukaisia primaarisen päätetapahtuman kanssa. Vastaavat MMR-osuudet dasatinibiryhmässä ja imatinibiryhmässä olivat 3 kuukauden kuluttua 8 % ja 0,4 %; 6 kuukauden kuluttua 27 % ja 8 %; 9 kuukauden kuluttua 39 % ja 18 %; 12 kuukauden kuluttua 46 % ja 28 %; 24 kuukauden kuluttua 64 % ja 46 %; 36 kuukauden kuluttua 67 % ja 55 %; 48 kuukauden kuluttua 73 % ja 60 % ja 60 kuukauden kuluttua 76 % ja 64 %. Myös nämä tulokset olivat yhdenmukaisia primaarisen päätetapahtuman kanssa.

Kuvassa 2 on esitetty graafisesti merkittävän molekulaarisen vasteen (MMR) saavuttaneiden määrät tiettyinä ajankohtina. MMR:n saavuttaneita oli yhdenmukaisesti enemmän dasatinibiryhmässä kuin imatinibiryhmässä.

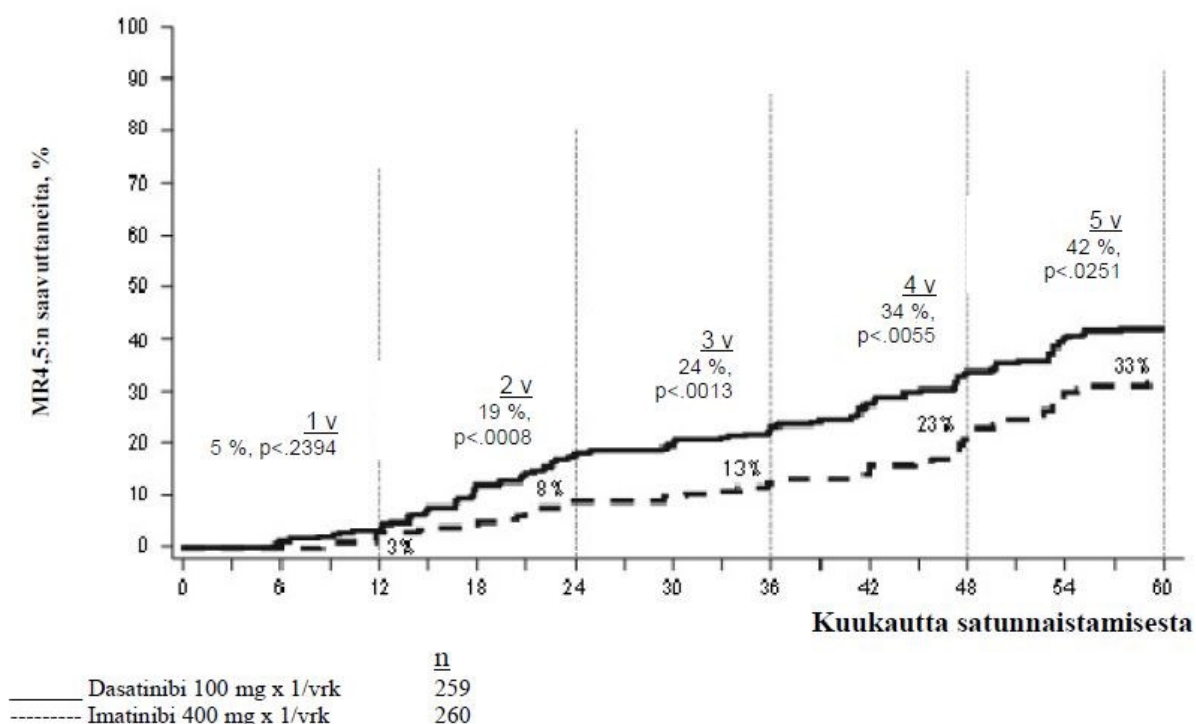
**Kuva 2: MMR:n saavuttaneet eri ajankohtina – kaikki satunnaistetut potilaat faasin III tutkimuksessa, joka koski vastadiagnosoitua kroonisen vaiheen KML:aa**



Niiden potilaiden osuus, joilla saavutettiin tutkimuksen missä tahansa vaiheessa BCR-ABL-suhde  $\leq 0,01$  % (4 login alenema), oli suurempi dasatinibiryhmässä (54,1 %) kuin imatinibiryhmässä (45 %). Niiden potilaiden osuus, joilla saavutettiin tutkimuksen missä tahansa vaiheessa BCR-ABL-suhde  $\leq 0,0032$  % (4,5 login alenema), oli suurempi dasatinibiryhmässä (44 %) kuin imatinibiryhmässä (34 %).

Kuvassa 3 on esitetty graafisesti MR4,5-vasteen saavuttaneet eri ajankohtina. MR4,5-vasteen saavuttaneita oli ajan myötä yhdenmukaisesti enemmän dasatinibiryhmässä kuin imatinibiryhmässä.

**Kuva 3: MR4,5-vasteen saavuttaneet eri ajankohtina – kaikki satunnaistetut potilaat faasin III tutkimuksessa, joka koski vastadiagnostoitua kroonisen vaiheen KML:aa**



Niiden potilaiden osuus, jotka Hasford-pistemäärän perusteella saavuttivat tutkimuksen missä tahansa vaiheessa merkittävän molekulaarisen vasteen (MMR), oli suurempi dasatinibiryhmässä kuin imatinibiryhmässä (pieni riski: 90 % ja 69 %; kohtalainen riski 71 % ja 65 %; suuri riski: 67 % ja 54 %).

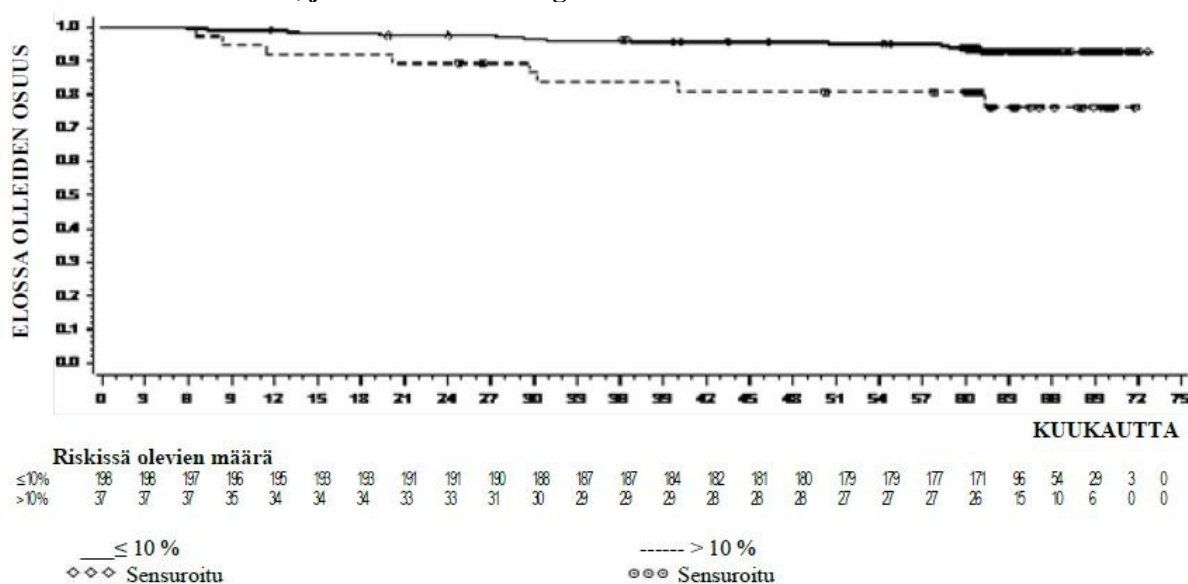
Lisäanalyysissa varhainen molekulaarinen vaste (määritelmä: BCR-ABL-pitoisuus  $\leq 10\%$  3 kk:n kohdalla) saavutettiin suuremmalla osalla potilaista dasatinibiryhmässä (84 %) kuin imatinibiryhmässä (64 %). Kuten taulukosta 10 käy ilmi, varhaisen molekulaarisen vasteen saavuttaneilla potilailla taudin etenemisriski oli pienempi, suuremmalla osalla potilaista tauti ei ollut edennyt ja elossa olleiden osuus oli myös suurempi.

**Taulukko 10: Dasatinibia saaneet potilaat, joiden BCR-ABL oli  $\leq 10\%$  ja  $> 10\%$  3 kuukauden kohdalla**

Dasatinibi, n = 235	Potilaat, joiden BCR-ABL $\leq 10\%$ 3 kk:n kohdalla	Potilaat, joiden BCR-ABL $> 10\%$ 3 kk:n kohdalla
Potilaita, lkm (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Potilaat, joilla ilmeni transformaatio, 60 kk, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
PFS, 60 kk (95 %:n luottamusväli)	92,0 % (89,6–95,2)	73,8 % (52,0–86,8)
OS, 60 kk (95 %:n luottamusväli)	93,8 % (89,3–96,4)	80,6 % (63,5–90,2)

Kuvassa 4 on esitetty graafisesti elossa olleiden osuus (OS) tiettyinä ajankohtina. Elossa olleiden osuus oli yhdenmukaisesti suurempi siinä ryhmässä, jossa potilaat saivat dasatinibia ja jotka saavuttivat BCR-ABL-pitoisuuden  $\leq 10\%$  3 kk:n kohdalla, kuin niillä, jotka sitä eivät saavuttaneet.

**Kuva 4: Laatikko-janakuvio: Merkittävä elossa olleiden osuus (OS) dasatinibille mitattuna BCR-ABL-pitoisuutena ( $\leq 10\%$  tai  $> 10\%$ ) 3 kuukauden kohdalla faasin III tutkimuksessa, joka koski vastadiagnosoitua kroonisen vaiheen KML:aa**



RYHMÄ	# Kuolemia / # Potilas	Mediaani (95 %:n luottamusväli)	Riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli)
$\leq 10\%$	14/198	.(. - .)	0,29 (0,12–0,69)
$> 10\%$	8/37	.(. - .)	

Sairauden etenemiseksi määritettiin valkosolujen lisääntyminen asianmukaisesta hoidosta huolimatta, täydellisen hematologisen vasteen (CHR), osittaisen sytogeneettisen vasteen (CyR) tai täydellisen sytogeneettisen vasteen (CcyR) menettäminen, taudin eteneminen akseleraatio- tai blastikriisivaieisiin tai kuolema. Niiden potilaiden osuus, joiden tauti ei ollut edennyt 60 kuukauden kohdalla, oli 88,9 % sekä dasatinibiryhmässä että imatinibiryhmässä (luottamusväli 84–92,4 %). 60 kuukauden kohdalla tauti siirtyi akseleraatio- tai blastikriisivaieisiin pienemmällä osalla dasatinibihoitoa saaneista ( $n = 8$ ; 3 %) kuin imatinibihoitoa saaneista potilaista ( $n = 15$ ; 5,8 %). Arvioitu 60 kuukauden eloonjääminen oli dasatinibiryhmässä 90,9 % (luottamusväli: 86,6–93,8 %) ja imatinibiryhmässä 89,6 % (luottamusväli: 85,2–92,8 %). Dasatinibi ja imatinibi eivät eronneet toisistaan elossa olleiden osuuden (OS) (riskitiheysuhde 1,01; 95 %:n luottamusväli: 0,58–1,73,  $p = 0,9800$ ) tai PFS:n (riskitiheysuhde 1,00; 95 %:n luottamusväli: 0,58–1,72,  $p = 0,9998$ ) suhteen.

BCR-ABL-sekvensointi tehtiin niiden potilaiden verinäytteistä, joilla raportoitiin taudin eteneminen tai jotka lopettivat dasatinibi- tai imatinibihoiton ja joiden verinäyte oli käytettävissä. Mutaatioita esiintyi samassa määrin molemmista hoitoryhmissä. Dasatinibihoitoa saaneilla potilailla todetut mutaatiot olivat T315I, F317I/L ja V299L. Imatinibihoitoryhmässä mutaatioiden kirjo oli erilainen. *In vitro* -tutkimusten perusteella dasatinibi ei näytä tehoavan T315I-mutaatioon.

#### Kroonisen vaiheen KML – resistenssi tai intoleranssi aiempaan imatinibihoitoon

Kaksi kliinistä tutkimusta tehtiin potilailla, jotka olivat imatinibiresistenttejä tai -intolerantteja; ensisijainen hoitotehon päätetapahtuma näissä tutkimuksissa oli ”merkittävä sytogeneettinen vaste” (McyR).

#### *Tutkimus 1*

Avoin, satunnaistettu, ei-vertaileva monikeskustutkimus tehtiin potilailla, joiden hoito 400 mg:lla tai 600 mg:lla imatinibia epäonnistui. Potilaat satunnaistettiin (2:1) saamaan dasatinibia (70 mg kahdesti vuorokaudessa) tai imatinibia (400 mg kahdesti vuorokaudessa). Siirtyminen vaihtoehtoiseen hoitoryhmään sallittiin, jos potilailla havaittiin taudin etenemistä tai intoleranssia, jota ei voitu hoitaa annosta muuttamalla. Primaari päätetapahtuma oli merkittävä sytogeneettinen vaste (McyR) 12 viikon

kohdalla. Tuloksia on saatavilla 150 potilaasta: 101 satunnaistettiin dasatinibihoitoon ja 49 imatinibihoitoon (kaikki imatinibiresistenttejä). Mediaaniaika diagnoosista satunnaistamiseen oli 64 kuukautta dasatinibiryhmässä ja 52 kuukautta imatinibiryhmässä.

Kaikki potilaat olivat saaneet runsaasti aikaisempia hoitoja. Täydellisen hematologisen vasteen imatinibille oli aikaisemmin saavuttanut 93 % koko potilaspopulaatiosta. Merkittävän sytogeneettisen vasteen imatinibille oli aikaisemmin saavuttanut 28 % dasatinibiryhmän potilaista ja 29 % imatinibiryhmän potilaista.

Hoidon keston mediaani dasatinibilla oli 23 kuukautta (44 %:a potilaista hoidettiin > 24 kuukautta) ja imatinibilla 3 kuukautta (10 %:a potilaista > 24 kuukautta). Dasatinibiryhmässä 93 % potilaista saavutti täydellisen hematologisen vasteen ennen siirtymistä toiseen hoitoon ja 82 % imatinibiryhmän potilaista saavutti täydellisen hematologisen vasteen ennen toiseen hoitoon siirtymistä.

Kolmen kuukauden seurannassa merkittävä sytogeneettinen vaste saavutettiin useammin dasatinibiryhmässä (36 %) kuin imatinibiryhmässä (29 %). 22 % dasatinibiryhmän potilaista sai täydellisen sytogeneettisen vasteen, kun taas vain 8 % imatinibiryhmän potilaista saavutti täydellisen sytogeneettisen vasteen (CcyR). Pidemmän hoitojakson ja seurannan aikana (hoidon mediaani 24 kk) dasatinibihoitoa saaneista potilaista 53 %:lla saavutettiin merkittävä sytogeneettinen vaste (44 %:lla täydellinen sytogeneettinen vaste, CcyR) ja imatinibilla hoidetuista potilaista 33 %:lla saavutettiin merkittävä sytogeneettinen vaste (18 %:lla täydellinen sytogeneettinen vaste, CcyR) ennen siirtymistä toiseen hoitoon. Dasatinibihoitoa saaneista potilaista, jotka olivat saaneet 400 mg imatinibia ennen tutkimukseen osallistumista, 61 %:lla saavutettiin merkittävä sytogeneettinen vaste dasatinibitutkimushaarassa ja 50 %:lla imatinibihaarassa.

Kaplan–Meier-arvion perusteella merkittävä sytogeneettinen vaste säilyi vuoden ajan 92 %:lla (95 %:n luottamusväli: 85–100 %) dasatinibiryhmässä (CcyR 97 %, 95 %:n luottamusväli: 92–100 %) ja 74 %:lla (95 %:n luottamusväli: 49–100 %) imatinibiryhmässä (CcyR 100 %). Merkittävä sytogeneettinen vaste säilyi 18 kuukautta 90 %:lla (95 %:n luottamusväli: 82–98 %) dasatinibiryhmässä (CcyR 94 %, 95 %:n luottamusväli: 87–100 %) ja 74 %:lla (95 %:n luottamusväli: 49–100 %) imatinibiryhmässä (CcyR 100 %).

Kaplan–Meier-arvion perusteella vuoden kohdalla niiden potilaiden osuus, joiden tauti ei ollut edennyt, oli 91 % (95 %:n luottamusväli: 85–97 %) dasatinibiryhmässä ja 73 % (95 %:n luottamusväli: 54–91 %) imatinibiryhmässä. 2 vuoden kohdalla niiden potilaiden osuus, joiden tauti ei ollut edennyt, oli 86 % (95 %:n luottamusväli: 78–93 %) dasatinibiryhmässä ja 65 % (95 %:n luottamusväli: 43–87 %) imatinibiryhmässä.

Dasatinibiryhmän potilaista 43 %:lla ja imatinibiryhmän potilaista 82 %:lla hoito epäonnistui. Epäonnistumiseksi määritettiin sairauden eteneminen tai siirtyminen toiseen hoitoon (vasteen puute, tutkimuslääkeintoleranssi yms.).

Merkittävä molekulaarisen vasteentaso (määritetty BCR-ABL/kontrollitranskriptio  $\leq$  0,1 % RQ-PCR ääreisveren näytteistä) oli 29 % dasatinibiryhmässä ja 12 % imatinibiryhmässä ennen siirtymistä toiseen hoitoon.

### *Tutkimus 2*

Avoin, yksihaarainen monikeskustutkimus tehtiin imatinibiresistenteillä tai -intoleranteilla potilailla (potilaat, joilla oli merkittäviä haittavaikutuksia aikaisemman imatinibihoiton aikana).

387 potilasta sai dasatinibia 70 mg kahdesti vuorokaudessa (288 resistenttiä ja 99 intoleranttia).

Mediaaniaika diagnoosista hoidon aloittamiseen oli 61 kuukautta. Suurin osa potilaista (53 %) oli saanut aikaisemmin imatinibihoitoa yli 3 vuoden ajan. Resistenteimmät potilaat (72 %) olivat saaneet > 600 mg imatinibia vuorokaudessa. 35 % potilaista oli saanut imatinibin lisäksi aikaisemmin

sytotoksista kemoterapiaa, 65 % interferonia ja 10 %:lle oli aikaisemmin tehty kantasolujensiirto.

38 %:lla potilaista oli lähtötilanteessa mutaatioita, joiden tiedetään vaikuttavan imatinibiresistenssiin.

Dasatinibihoiton keston mediaani oli 24 kuukautta ja 51 %:a potilaista hoidettiin > 24 kuukautta.

Tulokset hoitotestosta on esitetty taulukossa 11. Merkittävä sytogeneettinen vaste (McyR) saavutettiin

55 % imatinibiresistentillä potilaalla ja 82 % imatinibi-intolerantilla potilaalla. Vähintään

24 kuukauden seurantatutkimuksessa tauti oli edennyt vain 21 potilaalla 240 potilaasta, jotka olivat

saavuttaneet merkittävän sytogeneettisen vasteen, eikä merkittävän sytogeneettisen vasteen mediaanikesto saavutettu.

Kaplan–Meier-arvion perusteella merkittävä sytogeneettinen vaste säilyi vuoden ajan 95 %:lla (95 %:n luottamusväli: 92–98 %) potilaista vuoden ajan ja 88 %:lla (95 %:n luottamusväli: 83–93 %) potilaista 2 vuotta. Täydellinen sytogeneettinen vaste säilyi 97 %:lla (95 %:n luottamusväli: 94–99 %) potilaista vuoden ajan ja 90 %:lla potilaista (95 %:n luottamusväli: 86–95 %) potilaista 2 vuotta. 42 %:lla imatinibiresistenteistä potilaista, joilla aiemmin ei saavutettu merkittävää sytogeneettistä vastetta imatinibille (n = 188), saavutettiin merkittävä sytogeneettinen vaste dasatinibille.

38 %:lla potilaista, jotka osallistuivat tähän tutkimukseen, oli 45 erilaista BCR-ABL-mutaatiota. Täydellinen hematologinen vaste tai merkittävä sytogeneettinen vaste saavutettiin potilailla, joilla oli erilaisia imatinibiresistenssiin liittyviä BCR-ABL-mutaatioita lukuun ottamatta T315I. 2 vuoden kohdalla potilailla oli samanlainen merkittävän sytogeneettisen vasteen taso riippumatta, jos heillä lähtötilanteessa oli BCR-ABL-mutaatio (63 %), P-loopin mutaatio (61 %) tai ei mutaatioita (62 %).

Arvioitu osuus imatinibiresistenssipotilaista, joiden tauti ei ollut edennyt vuoden kuluttua, oli 88 % (95 %:n luottamusväli: 84–92 %) ja 2 vuoden kuluttua 75 % (95 %:n luottamusväli: 69–81 %).

Arvioitu osuus imatinibi-intoleranteista potilaista, joiden tauti ei ollut edennyt vuoden kuluttua, oli 98 % (95 %:n luottamusväli: 95–100 %) ja 2 vuoden kuluttua 94 % (95 %:n luottamusväli: 88–99 %).

Merkittävän molekulaarisen vasteen taso 24 kuukauden kohdalla oli 45 % (35 % imatinibiresistenteille potilaille ja 74 % imatinibi-intoleranteille potilaille).

#### Akseleraatiovaiheen KML

Avoim, yksihaarainen monikeskustutkimus tehtiin imatinibi-intoleranteilla tai resistenteillä potilailla. 174 potilasta sai dasatinibia 70 mg kahdesti vuorokaudessa (161 imatinibiresistenttiä ja 13 imatinibi-intoleranttia). Mediaaniaika diagnoosista hoidon aloittamiseen oli 82 kuukautta. Dasatinibihoidon mediaanikesto oli 14 kuukautta ja 31 %:a potilaista hoidettiin > 24 kuukautta. Merkittäviä molekulaarisia vasteita (arvioitiin 41 potilaalla, joilla oli täydellinen sytogeneettinen vaste, CcyR) 24 kuukauden kohdalla oli 46 %. Lisää tehotuloksia on raportoitu taulukossa 11.

#### Myelooisen blastikriisivaiheen KML

Avoim, yksihaarainen monikeskustutkimus tehtiin imatinibi-intoleranteilla tai -resistenteillä potilailla. 109 potilasta sai dasatinibia 70 mg kahdesti vuorokaudessa (99 imatinibiresistenttiä ja 10 imatinibi-intoleranttia). Mediaaniaika diagnoosista hoidon aloittamiseen oli 48 kuukautta. Dasatinibihoidon mediaanikesto oli 3,5 kuukautta ja 12 %:a potilaista hoidettiin > 24 kuukautta. Merkittäviä molekulaarisia vasteita (arvioitiin 19 potilaalla, joilla oli täydellinen sytogeneettinen vaste, CcyR) 24 kuukauden kohdalla oli 68 %. Lisää tehotuloksia on raportoitu taulukossa 11.

#### Lymfaattinen blastikriisivaiheen KML ja Ph+ ALL

Avoim, yksihaarainen monikeskustutkimus tehtiin lymfaattisen blastikriisivaiheen KML-potilailla tai Ph+ ALL -potilailla, jotka olivat resistenttejä tai intoleranteja aikaisemmalle imatinibihoidolle. 48 lymfaattisen blastikriisivaiheen KML-potilasta sai dasatinibia 70 mg kahdesti vuorokaudessa (42 imatinibiresistenttiä ja 6 imatinibi-intoleranttia). Mediaaniaika diagnoosista hoidon aloittamiseen oli 28 kuukautta. Dasatinibihoidon keston mediaani oli 3 kuukautta ja 2 %:a potilaista hoidettiin > 24 kuukautta. Merkittäviä molekulaarisia vasteita (kaikilla hoitoa saaneilla 22 potilaalla oli täydellinen sytogeneettinen vaste, CcyR) 24 kuukauden kohdalla oli 50 %. Lisäksi 46 Ph+ ALL -potilasta sai dasatinibia 70 mg kahdesti vuorokaudessa (44 imatinibiresistenttiä ja 2 imatinibi-intoleranttia). Mediaaniaika diagnoosista hoidon aloittamiseen oli 18 kuukautta. Dasatinibihoidon mediaanikesto oli 3 kuukautta ja 7 %:a potilaista hoidettiin > 24 kuukautta. Merkittäviä molekulaarisia vasteita (kaikilla hoitoa saaneilla 25 potilaalla oli täydellinen sytogeneettinen vaste, CcyR) 24 kuukauden kohdalla oli 52 %. Lisää tehotuloksia on raportoitu taulukossa 11. Huomattavaa on, että merkittävät hematologiset vasteet (MaHR) saavutettiin nopeasti (suurin osa 35 päivän sisällä ensimmäisestä dasatinibiannoksesta lymfaattisen blastikriisivaiheen KML-potilailla ja 55 päivän sisällä Ph+ ALL -potilailla).

**Taulukko 11: Hoitoteho dasatinibin faasin II yksihaarisissa kliinisissä kokeissa<sup>a</sup>**

	<b>Krooninen (n = 387)</b>	<b>Akseleraatio (n = 174)</b>	<b>Myelooinen blastikriisi (n = 109)</b>	<b>Lymfaattinen blastikriisi (n = 48)</b>	<b>Ph+ ALL (n = 46)</b>
<b>Hematologinen vaste<sup>b</sup> (%)</b>					
MaHR (95 % CI)	n/a	<b>64 % (57–72)</b>	<b>33 % (24–43)</b>	<b>35 % (22–51)</b>	<b>41 % (27–57)</b>
CHR (95 % CI)	<b>91 % (88–94)</b>	50 % (42–58)	26 % (18–35)	29 % (17–44)	35 % (21–50)
NEL (95 % CI)	n/a	14 % (10–21)	7 % (3–14)	6 % (1–17)	7 % (1–18)
MaHR kesto (%; Kaplan–Meier arvio)					
1 vuosi	n/a	79 % (71–87)	71 % (55–87)	29 % (3–56)	32 % (8–56)
2 vuotta	n/a	60 % (50–70)	41 % (21–60)	10 % (0–28)	24 % (2–47)
<b>Sytogeneettinen vaste<sup>c</sup> (%)</b>					
McyR (95 % CI)	<b>62 % (57–67)</b>	40 % (33–48)	34 % (25–44)	52 % (37–67)	57 % (41–71)
CcyR (95 % CI)	54 % (48–59)	33 % (26–41)	27 % (19–36)	46 % (31–61)	54 % (39–69)
<b>Eloojääminen (%; Kaplan–Meier arvio)</b>					
Elossa olleiden osuus ilman taudin etenemistä					
1 vuosi	91 % (88–94)	64 % (57–72)	35 % (25–45)	14 % (3–25)	21 % (9–34)
2 vuotta	80 % (75–84)	46 % (38–54)	20 % (11–29)	5 % (0–13)	12 % (2–23)
Elossa olleiden osuus					
1 vuosi	97 % (95–99)	83 % (77–89)	48 % (38–59)	30 % (14–47)	35 % (20–51)
2 vuotta	94 % (91–97)	72 % (64–79)	38 % (27–50)	26 % (10–42)	31 % (16–47)

Tässä taulukossa esitetyt tiedot ovat tutkimuksista, joissa aloitusannoksena käytettiin 70 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Katso kohdasta 4.2 suositeltu aloitusannos.

<sup>a</sup> Lihavoidut numerot ovat primäärin päätetapahtuman tulokset.

<sup>b</sup> Hematologisen vasteen kriteerit (kaikki vasteet vahvistettu 4 viikon jälkeen): merkittävä hematologinen vaste (MaHR) = täydellinen hematologinen vaste (CHR) + ei merkkejä leukemiasta (NEL).

CHR (kroonisen vaiheen KML): valkosoluja ≤ normaalin yläraja, verihitaleita < 450 000/mm<sup>3</sup>, ei blasteja tai promyelosyyttejä äärisverenkierrossa, < 5 % myelosyyttejä + metamyelosyyttejä äärisverenkierrossa, basofiileja äärisverenkierrossa < 20 %, eikä ekstramedullaarista sairautta.

CHR (edennyt KML/Ph+ ALL): valkosoluja ≤ normaalin yläraja, absoluuttinen neutrofiilien määrä ≥ 1 000/mm<sup>3</sup>, verihitaleiden ≥ 100 000/mm<sup>3</sup>, ei blasteja tai promyelosyyttejä äärisverenkierrossa, luuydinblasteja ≤ 5 %, < 5 % myelosyyttejä + metamyelosyyttejä äärisverenkierrossa, basofiileja äärisverenkierrossa < 20 %, eikä ekstramedullaarista sairautta.

NEL: samat kriteerit kuin CHR:ssa paitsi absoluuttinen neutrofiilien määrä ≥ 500/mm<sup>3</sup> ja < 1 000/mm<sup>3</sup> tai verihitaleita ≥ 20 000/mm<sup>3</sup> ja ≤ 100 000/mm<sup>3</sup>.

<sup>c</sup> Sytogeneettisen vasteen kriteerit: täydellinen (0 % Ph+ -metafaaseja) tai osittainen (> 0–35 %). Merkittävässä sytogeneettisessä vasteessa, McyR (0–35 %) yhdistyvät sekä täydellinen että osittainen vaste.

n/a = ei saatavilla; CI = luottamusväli; ULN = normaaliarvon yläraja (upper limit of normal range).

Dasatinibihoidon jälkeen luuytimensiirron saaneiden potilaiden lopullista hoitotulosta ei ole arvioitu.

*Faasin III kliiniset tutkimukset KML-potilailla, joilla oli krooninen vaihe, akseleraatiovaihe tai myelooinen blastikriisivaihe, ja Ph+ ALL -vaiheen potilailla, jotka olivat resistenttejä tai intolerantteja imatinibille*

Kahdessa avoimessa satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa annetun dasatinibihoidon tehoa kahdesti vuorokaudessa annetun dasatinibihoidon tehoon. Alla esitetyt tulokset perustuvat vähintään 2 vuoden ja 7 vuoden seuranta-aikaan dasatinibihoidon alkamisesta lukien.

*Tutkimus 1*

Tutkimuksessa, jossa oli mukana kroonisen vaiheen KML:aa sairastavia potilaita, ensisijainen päätetapahtuma oli imatinibille resistenttien potilaiden merkittävä sytogeneettinen vaste (McyR). Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli imatinibille resistenttien potilaiden merkittävä sytogeneettinen vaste (McyR) suhteessa kokonaisvuorokausiannokseen. Muita toissijaisia päätetapahtumia olivat

merkittävän sytogeneettisen vasteen kesto, PFS ja kokonaiselinaika (OS). Yhteensä 670 potilasta, joista 497 oli imatinibiresistenttejä, jaettiin satunnaistetusti ryhmiin, jotka saivat dasatinibia 100 mg kerran vuorokaudessa, 140 mg kerran vuorokaudessa, 50 mg kahdesti vuorokaudessa tai 70 mg kahdesti vuorokaudessa. Hoidon keston mediaani oli vähintään 59 kuukautta (vaihteluväli 28–66 kuukautta) kaikille niille potilaille, jotka yhä saivat hoitoa ja joiden seuranta-aika oli vähintään 5 vuotta (n = 205). Hoidon keston mediaani oli kaikille potilaille 7 vuoden seurannan kohdalla 29,8 kuukautta (vaihteluväli < 1–92,9 kuukautta).

Hoito todettiin tehokkaaksi kaikissa dasatinibia saaneissa hoitoryhmissä, ja ensisijaiseen tehoa mittaavaan päätetapahtumaan perustuva teho oli yhdenvertainen (non-inferiority) kerran vuorokaudessa ja kahdesti vuorokaudessa hoitoa saaneissa ryhmissä (merkittävän sytogeneettisen vasteen ero 1,9 %, 95 %:n luottamusväli -6,8 – 10,6 %). Hoidon turvallisuus ja siedettävyys osoitettiin kuitenkin muita paremmaksi annostuksella 100 mg:lla kerran vuorokaudessa. Tulokset hoidon tehosta esitellään taulukoissa 12 ja 13.

**Taulukko 12: Dasatinibihoidon teho annoksen optimointia koskeneessa faasin III tutkimuksessa: imatinibille resistentti tai intolerantti kroonisen vaiheen KML (2 vuoden tulokset)<sup>a</sup>**

<b>Kaikki potilaat</b>	<b>n = 167</b>
<b>Imatinibille resistentit potilaat</b>	<b>n = 124</b>
<b>Hematologinen vaste<sup>b</sup> (%) (95 % CI)</b>	
CHR	92 % (86–95)
<b>Sytogeneettinen vaste<sup>c</sup> (%) (95 % CI)</b>	
McyR	
Kaikki potilaat	63 % (56–71)
Imatinibille resistentit potilaat	59 % (50–68)
CcyR	
Kaikki potilaat	50 % (42–58)
Imatinibille resistentit potilaat	44 % (35–53)
<b>Merkittävä molekulaarinen vaste CcyR:n saavuttaneilla<sup>d</sup> (%) (95 % CI)</b>	
Kaikki potilaat	69 % (58–79)
Imatinibille resistentit potilaat	72 % (58–83)

<sup>a</sup> Tulokset raportoitu suositellulla aloitusannoksella 100 mg kerran vuorokaudessa.

<sup>b</sup> Hematologisen vasteen kriteerit (kaikki vasteet vahvistettu 4 viikon kuluttua): Täydellinen hematologinen vaste (CHR) (krooninen KML): valkosolut ≤ normaalin yläraja, verihiutalet < 450 000/mm<sup>3</sup>, ei blasteja tai promyelosyyttejä ääreisverenkierrossa, < 5 % myelosyyttejä + metamyelosyyttejä ääreisverenkierrossa, basofiileja ääreisverenkierrossa < 20 %, eikä ekstramedullaarista sairautta.

<sup>c</sup> Sytogeneettisen vasteen kriteerit: täydellinen (0 % Ph+ metafaasit) tai osittainen (> 0–35 %). Merkittävässä sytogeneettisessä vasteessa (McyR) yhdistyvät sekä täydellinen että osittainen (> 0–35 %) vaste.

<sup>d</sup> Merkittävän molekulaarisen vasteen kriteerit: määritelmän mukaan BCR-ABL-transkripti/kontrollitranskripti ≤ 0,1 % RQ-PCR-menetelmällä määritettynä perifeerisistä verinäytteistä.

**Taulukko 13: Dasatinibihoidon pitkäaikaisteho faasin III annoksen optimointitutkimuksessa: imatinibille resistentti tai intolerantti kroonisen vaiheen KML<sup>a</sup>**

	Seuranta-aika vähintään			
	1 vuosi	2 vuotta	5 vuotta	7 vuotta
<b>Merkittävä molekulaarinen vaste</b>				
Kaikki potilaat	NA	37 % (57/154)	44 % (71/160)	46 % (73/160)
Imatinibille resistentit potilaat	NA	35 % (41/117)	42 % (50/120)	43 % (51/120)
Imatinibille intolerantit potilaat	NA	43 % (16/37)	53 % (21/40)	55 % (22/40)
<b>Elossa olleiden osuus ilman taudin etenemistä<sup>b</sup></b>				
Kaikki potilaat	90 % (86–95)	80 % (73–87)	51 % (41–60)	42 % (33–51)
Imatinibille resistentit potilaat	88 % (82–94)	77 % (68–85)	49 % (39–59)	39 % (29–49)
Imatinibille intolerantit potilaat	97 % (92–100)	87 % (76–99)	56 % (37–76)	51 % (32–67)
<b>Elossa olleiden osuus (OS)</b>				
Kaikki potilaat	96 % (93–99)	91 % (86–96)	78 % (72–85)	65 % (56–72)
Imatinibille resistentit potilaat	94 % (90–98)	89 % (84–95)	77 % (69–85)	63 % (53–71)
Imatinibille intolerantit potilaat	100 % (100–100)	95 % (88–100)	82 % (70–94)	70 % (52–82)

<sup>a</sup> Tulokset raportoitu suositellulla aloitusannoksella 100 mg kerran vuorokaudessa.

<sup>b</sup> Etenemisen määritelmä: suureneva valkosolumäärä, CHR:n tai McyR:n menetys, Ph+ -metafaasiin lisääntyminen  $\geq 30\%$ , vahvistettu akseleraatiovaihe tai blastikriisivaihe tai kuolema. Etenemisvapaa elinaika analysoitiin hoitoaikomuseriaatteen mukaisesti ja potilaita seurattiin tapahtumien ja niiden hoidon suhteen.

Kaplan–Meier-arvion perusteella merkittävä sytogeneettinen vaste (McyR) säilyi 18 kuukautta 93 %:lla (95 %:n luottamusväli: 88–98 %) potilaista, jotka saivat 100 mg dasatinibia kerran vuorokaudessa.

Teho arvioitiin myös imatinibi-intoleranteilla potilailla. Tässä potilasryhmässä 100 mg kerran vuorokaudessa saaneilla potilailla merkittävä sytogeneettinen vaste (McyR) saavutettiin 77 %:lla ja täydellinen sytogeneettinen vaste (CcyR) 67 %:lla.

#### *Tutkimus 2*

Tutkimuksessa, jossa oli mukana edenneen vaiheen KML:aa ja Ph+ ALL:aa sairastavia potilaita, ensisijainen päätetapahtuma oli merkittävä hematologinen vaste (MaHR). Yhteensä 611 potilasta jaettiin satunnaistetusti ryhmiin, jotka saivat dasatinibihoitoa joko 140 mg kerran vuorokaudessa tai 70 mg kahdesti vuorokaudessa. Hoidon keston mediaani oli noin 6 kuukautta (vaihteluväli 0,03–31 kuukautta).

Ensisijaiseen tehoa mittaavaan päätetapahtumaan perustuva teho oli yhdenvertainen (non-inferiority) kerran vuorokaudessa ja kahdesti vuorokaudessa hoitoa saaneissa ryhmissä (merkittävän hematologisen vasteen ero 0,8 %, 95 %:n luottamusväli –7,1 – 8,7 %). Hoidon turvallisuus ja siedettävyys osoitettiin kuitenkin paremmaksi annostuksella 140 mg:lla kerran vuorokaudessa. Hoitovasteet esitellään taulukossa 14.



**Taulukko 14: Dasatinibihoidon teho annoksen optimointia koskeneessa faasin III tutkimuksessa: edenneen vaiheen KML ja Ph+ ALL (2 vuoden tulokset)<sup>a</sup>**

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

a Tulokset raportoitu suositellulla aloitusannoksella 140 mg kerran vuorokaudessa (ks. Kohta 4.2).

b Hematologisen vasteen kriteerit (kaikki vasteet vahvistettu 4 viikon jälkeen): merkittävä hematologinen vaste (MaHR) = täydellinen hematologinen vaste (CHR) + ei merkkejä leukemiasta (NEL).

CHR: valkosoluja  $\leq$  normaalin yläraja (ULN), absoluuttinen neutrofiilien määrä  $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ , verihiihtaleita  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ , ei blasteja tai promyelosyyttejä ääreisverenkierrossa, blasteja luuytimessä  $\leq 5\%$ ,  $< 5\%$  myelosyyttejä + metamyelosyyttejä ääreisverenkierrossa, basofiileja ääreisverenkierrossa  $< 20\%$ , eikä ekstramedullaarista sairautta. NEL: samat kriteerit kuin CHR:ssa paitsi absoluuttinen neutrofiilien määrä  $\geq 500/\text{mm}^3$  ja  $< 1\,000/\text{mm}^3$  tai verihiihtaleita  $\geq 20\,000/\text{mm}^3$  ja  $\leq 100\,000/\text{mm}^3$ .

c Merkittävässä sytogeneettisessä vasteessa (McyR) yhdistyvät sekä täydellinen (0 % Ph+-metafaaseja) että osittainen ( $> 0$ –35 %) vaste.

CI = luottamusväli, ULN = normaaliarvon yläraja (upper limit normal range).

Akseleraatiovaiheen (KML) potilailla, joiden hoitoannos oli 140 mg kerran vuorokaudessa, ei saavutettu merkittävän hematologisen vasteen (MaHR) mediaanikesto eikä kokonaiselinajan (OS) mediaania, ja heillä mediaani etenemisvapaa elin aika (PFS) oli 25 kuukautta.

Myelooinen blastikriisivaiheen potilailla (KML), joiden hoitoannos oli 140 mg kerran vuorokaudessa, merkittävän hematologisen vasteen mediaanikesto oli 8 kuukautta, mediaani etenemisvapaa elin aika 4 kuukautta ja kokonaiselinajan (OS) mediaani 8 kuukautta. Lymfaattisen blastikriisivaiheen potilailla (KML), joiden hoitoannos oli 140 mg kerran vuorokaudessa, merkittävän hematologisen vasteen (MaHR) mediaanikesto oli 5 kuukautta, mediaani etenemisvapaa elin aika 5 kuukautta ja kokonaiselinajan (OS) mediaani 11 kuukautta.

Ph+ ALL -potilailla, joiden hoitoannos oli 140 mg kerran vuorokaudessa, merkittävän hematologisen vasteen (MaHR) mediaanikesto oli 5 kuukautta, mediaani etenemisvapaa elin aika 4 kuukautta ja kokonaiselinajan (OS) mediaani 7 kuukautta.

#### Pediatriset potilaat

##### Pediatriset potilaat, joilla on KML

130 potilaasta, jolla oli kroonisen vaiheen KML (CP-KML) ja joita hoidettiin kahdessa pediatrisessa tutkimuksessa, avoimessa faasin I satunnaistamattomassa vaihtelevin annoksin tehdyssä tutkimuksessa ja avoimessa faasin II satunnaistamattomassa tutkimuksessa, 84 potilaalla (vain faasin II tutkimuksessa) oli vastadiagnosoitu CP-KML ja 46 potilaalla (17:llä faasin I tutkimuksessa ja 29:llä faasin II tutkimuksessa) aikaisempi imatinibihoidon teho ei tuottanut tulosta tai potilaat eivät sietäneet sitä. Yhdeksänkymmentäseitsemän pediatrista CP-KML-potilasta 130:stä sai dasatinibitabletteja 60 mg/m<sup>2</sup> kerran vuorokaudessa (potilailla, joiden kehon pinta-ala oli suuri, suurin vuorokausiannos oli 100 mg kerran vuorokaudessa). Potilaat saivat hoitoa, kunnes sairaus alkoi edetä tai hoidon toksisuus kasvoi liian suureksi.

Tehon tärkeimmät päätetapahtumat olivat täydellinen sytogeneettinen vaste (CcyR), merkittävä sytogeneettinen vaste (McyR) ja merkittävä molekulaarinen vaste (MMR). Tulokset hoitotehosta on esitetty taulukossa 15.

**Taulukko 15: Dasatinibihoidon teho pediatriisilla potilailla, joilla on CP-KML  
Kumulatiivinen vaste eri ajankohtina lyhimmän seurantajakson mukaan**

	3 kuukautta	6 kuukautta	12 kuukautta	24 kuukautta
<b>CcyR</b> <b>(95 %:n luottamusväli)</b>				
Vastadiagnosoitu (N = 51) <sup>a</sup>	43,1 % (29,3–57,8)	66,7 % (52,1–79,2)	96,1 % (86,5–99,5)	96,1 % (86,5–99,5)
Aiempi imatinibihoito (N = 46) <sup>b</sup>	45,7 % (30,9–61,0)	71,7 % (56,5–84,0)	78,3 % (63,6–89,1)	82,6 % (68,6–92,2)
<b>McyR</b> <b>(95 %:n luottamusväli)</b>				
Vastadiagnosoitu (N = 51) <sup>a</sup>	60,8 % (46,1–74,2)	90,2 % (78,6–96,7)	98,0 % (89,6–100)	98,0 % (89,6–100)
Aiempi imatinibihoito (N = 46) <sup>b</sup>	60,9 % (45,4–74,9)	82,6 % (68,6–92,2)	89,1 % (76,4–96,4)	89,1 % (76,4–96,4)
<b>MMR</b> <b>(95 %:n luottamusväli)</b>				
Vastadiagnosoitu (N = 51) <sup>a</sup>	7,8 % (2,2–18,9)	31,4 % (19,1–45,9)	56,9 % (42,2–70,7)	74,5 % (60,4–85,7)
Aiempi imatinibihoito (N = 46) <sup>b</sup>	15,2 % (6,3–28,9)	26,1 % (14,3–41,1)	39,1 % (25,1–54,6)	52,2 % (36,9–67,1)

<sup>a</sup> Potilaat faasin II pediatriisesta tutkimuksesta, jossa potilailla vastadiagnosoitu CP-KML ja jossa valmistetta annettiin suun kautta tablettina

<sup>b</sup> Potilaat faasin I ja faasin II pediatriisista tutkimuksista, joissa potilailla imatinibille resistentti tai intolerantti CP-KML ja joissa valmistetta annettiin suun kautta tablettina

Faasin I pediatriisessa tutkimuksessa vähintään seitsemän vuoden seurannan jälkeen 17 potilaalla, joilla oli imatinibille resistentti tai intolerantti CP-KML, mediaani etenemisvapaa elinaika oli 53,6 kuukautta ja elossa olleiden osuus (OS) 82,4 %.

Faasin II pediatriisessa tutkimuksessa tabletteja saaneiden 51 potilaan, joilla oli vastadiagnosoitu CP-KML, arvioitu elossa olevien potilaiden osuus ilman taudin etenemistä 24 kuukauden kohdalla oli 94,0 % (82,6–98,0) ja 29 potilaan, joilla oli imatinibille resistentti tai intolerantti CP-KML, 81,7 % (61,4–92,0). 24 kuukauden seurannan jälkeen elossa olleiden osuus (OS) oli vastadiagnosoiduilla potilailla 100 % ja imatinibille resistenteilla tai intoleranteilla potilailla 96,6 %.

Faasin II pediatriisessa tutkimuksessa yhdellä vastadiagnosoidulla potilaalla ja kahdella imatinibille resistentillä tai intolerantilla potilaalla tauti eteni blastikriisivaiheen KML:ksi.

Tutkimuksessa 33 vastadiagnosoitua pediatriasta potilasta, joilla oli CP-KML, sai dasatinibijauhetta oraalisuusensiota varten 72 mg/m<sup>2</sup>:n annoksena. Tällä annoksella altistus on 30 % pienempi kuin suositellulla annoksella. Näillä potilailla 12 kuukauden kohdalla CcyR oli 87,9 % (95 %:n luottamusväli: 71,8–96,6) ja MMR 45,5 % (95 %:n luottamusväli: 28,1–63,6).

Dasatinibilla hoidetuilla pediatriisilla potilailla, joilla oli CP-KML ja jotka olivat aiemmin saaneet imatinibihoitoa, hoidon päätyttyä todetut mutaatiot olivat T315A, E255K ja F317L. Mutaatiot E255K ja F317L todettiin kuitenkin myös jo ennen hoitoa. Potilailla, joilla oli vastadiagnosoitu CP-KML, ei todettu mutaatioita hoidon päätyttyä.

#### Pediatriiset potilaat, joilla on ALL

Dasatinibihoidon tehoa yhdessä kemoterapian kanssa arvioitiin pivotaalitutkimuksessa, jossa tutkittiin yli 1-vuotiaita pediatriisia potilaita, joilla oli vastadiagnosoitu Ph+ ALL.

Tutkimus oli faasin II historiallisesti kontrolloitu monikeskustutkimus, jossa tutkittiin dasatinibia tavanomaisen kemoterapian lisänä 106 pediatriisella potilaalla, joilla oli vastadiagnostoitu Ph+ ALL. Näistä 106 potilaasta 104:llä oli vahvistettu Ph+ ALL. Potilaat saivat dasatinibia päivittäisannoksella 60 mg/m<sup>2</sup> jatkuvalla annosteluohjelmalla enintään 24 kuukauden ajan yhdessä kemoterapian kanssa. Kahdeksankymmentäkaksi potilasta sai ainoastaan dasatinibitabletteja, ja 24 potilasta sai dasatinibia oraalisuspensiona vähintään kerran. Näistä 24:stä 8 sai ainoastaan oraalisuspensiota. Kemoterapiahoito-ohjelma oli sama kuin AIEOP-BFM ALL 2000 -tutkimuksessa (tavanomainen kemoterapeuttinen monen lääkeaineen kemoterapiaohjelma). Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli 3 vuoden tapahtumavapaa elossaolo-osuus (EFS), joka oli 65,5 % (55,5, 73,7).

Minimaalisen jäännöstaudin (MRD) suhteen negatiivisten potilaiden osuus, joka arvioitiin Ig/TCR-uudelleenjärjestymällä, oli 71,7 % kaikista hoidetuista potilaista konsolidaatiovaiheen päättymisen jälkeen. Kun osuuden arvio perustui 85 potilaan arvioitavissa oleviin Ig/TCR-tuloksiin, negatiivisten osuus oli 89,4 %. Minimaalisen jäännöstaudin suhteen negatiivisten osuudet olivat virtausytometrialla mitattuina induktiovaiheen lopussa 66,0 % ja konsolidaatiovaiheen lopussa 84 %.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Dasatinibin farmakokineetiikkaa tutkittiin 229 terveellä aikuisella koehenkilöllä sekä 84 potilaalla.

### Imeytyminen

Dasatinibi imeytyy nopeasti potilailla oraalisen annon jälkeen ja huippupitoisuudet saavutetaan 0,5–3 tunnissa. Oraalisen annon jälkeen keskimääräisen altistuksen lisääntyminen ( $AUC_T$ ) on suunnilleen suhteessa annoslisäyksiin, kun annos on 25–120 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Dasatinibin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika potilailla on noin 5–6 tuntia.

Terveillä koehenkilöillä, joille annettiin 100 mg:n kerta-annos dasatinibia 30 minuuttia runsasrasvaisen aterian jälkeen, dasatinibin keskimääräinen AUC suureni 14 %. Kun 30 minuuttia ennen dasatinibin antoa annettiin vähärasvainen ateria, kasvoi dasatinibin keskimääräinen AUC 21 %. Havaitut ruoan vaikutukset altistukseen eivät ole kliinisesti merkittäviä. Dasatinibialtistuksen vaihtelu on suurempaa paastoavilla potilailla (47 % CV) verrattuna vähärasvaisen aterian saaneisiin potilaisiin (39 % CV) ja runsasrasvaisen aterian saaneisiin potilaisiin (32 % CV).

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella dasatinibialtistuksen vaihtelun syynä arvioitiin olevan pääasiassa hyötyosuuden toteamiskertojen välinen vaihtelu (44 % CV) ja vähäisemmässä määrin hyötyosuuden yksilöiden välinen vaihtelu (30 % CV) ja puhdistuman yksilöiden välinen vaihtelu (32 % CV). Satunnaisen toteamiskertojen välisen altistuksen vaihtelun ei odoteta vaikuttavan kumulatiiviseen altistukseen, tehokkuuteen tai turvallisuuteen.

### Jakautuminen

Potilailla dasatinibin näennäinen jakautumistilavuus on suuri (2 505 l), variaatiokerroin (CV % 93 %), mikä viittaa siihen, että lääkevalmiste kulkeutuu hyvin suuressa määrin verisuonien ulkopuolelle. *In vitro* -tutkimusten perusteella dasatinibi sitoutui noin 96-prosenttisesti plasman proteiineihin kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina.

### Biotransformaatio

Dasatinibi metaboloituu merkittävästi ihmisillä useiden entsyymien vaikutuksesta. Terveillä koehenkilöillä, joille annettiin 100 mg [<sup>14</sup>C]-merkittyä dasatinibia, muuttumaton dasatinibi edusti 29 % plasman radioaktiivisuudesta. Pitoisuudet plasmassa ja mitattu *in vitro* -aktiivisuus osoittavat, että dasatinibin metaboliiteilla ei todennäköisesti ole merkitystä lääkkeen farmakologiassa. CYP3A4 on tärkein dasatinibia metaboloiva entsyymi.

### Eliminaatio

Dasatinibin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on 3–5 tuntia. Keskimääräinen ilmeinen oraalinen puhdistuma on 363,8 l/h (CV % 81,3 %).

Eliminaatio tapahtuu pääasiassa ulosteeseen, enimmäkseen metaboliitteina. [<sup>14</sup>C]-merkityn dasatinibin oraalisen kerta-annoksen jälkeen noin 89 % annoksesta eliminoitui 10 päivässä ja radioaktiivisuudesta 4 % päätyi virtsaan ja 85 % ulosteeseen. Virtsaan erittyneestä annoksesta 0,1 % ja ulosteeseen erittyneestä annoksesta 19 % oli muuttumatonta dasatinibia ja loput metaboliitteja.

#### Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta dasatinibin kerta-annoksen farmakokinetiikkaan tutkittiin kahdeksalla lievää maksan vajaatoimintaa sairastavalla tutkittavalla, jotka saivat annoksen 50 mg, ja viidellä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavalla tutkittavalla, jotka saivat annoksen 20 mg, ja näitä verrattiin terveisiin verrokkeihin, jotka saivat annoksen 70 mg dasatinibia. Dasatinibin keskimääräinen  $C_{max}$ -arvo ja keskimääräinen AUC-arvo asetettiin 70 mg:n annoksen perusteella, ja arvot pienenevät 47 % ja 8 %, tässä järjestyksessä, lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna tutkittaviin, joilla maksan toiminta oli normaali. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla keskimääräinen  $C_{max}$ -arvo ja keskimääräinen AUC-arvo, jotka asetettiin 70 mg:n annoksen perusteella, pienenevät 43 % ja 28 %, tässä järjestyksessä, verrattuna tutkittaviin, joilla maksan toiminta oli normaali (ks. Kohdat 4.2 ja 4.4).

Dasatinibi ja sen metaboliitit erittyvät vähäisessä määrin munuaisten kautta.

#### Pediatriset potilaat

Dasatinibin farmakokinetiikkaa tutkittiin 104 pediatrisella potilaalla, joilla oli leukemia tai kiinteitä kasvaimia (72 sai tabletteja ja 32 jauhetta oraalisuspensiota varten).

Pediatrisia potilaita tutkineessa farmakokineettisessä tutkimuksessa annoksen suhteen normalisoitu dasatinibialtistus ( $C_{avg}$ ,  $C_{min}$  ja  $C_{max}$ ) näyttää olevan samanlainen 21:n CP-KML-potilaan ja 16:n Ph+ ALL -potilaan välillä.

Tablettimuodossa annetun dasatinibin farmakokinetiikkaa tutkittiin 72 pediatrisella potilaalla, joilla oli uusiutunut tai hoitoon huonosti reagoiva leukemia tai kiinteitä kasvaimia. Suun kautta otetut annokset olivat 60–120 mg/m<sup>2</sup> kerran vuorokaudessa ja 50–110 mg/m<sup>2</sup> kahdesti vuorokaudessa. Kummankin tutkimuksen tiedot yhdistettiin, ja ne osoittivat, että dasatinibi imeytyi nopeasti. Kaikilla annoksilla ja kaikissa ikäryhmissä keskimääräinen  $T_{max}$  oli 0,5–6 tuntia ja keskimääräinen puoliintumisaika 2–5 tuntia. Dasatinibin farmakokinetiikka osoitti annosriippuvuutta, sillä pediatrisilla potilailla altistuksen havaittiin kasvavan suhteessa annokseen. Dasatinibin farmakokinetiikassa ei ollut merkittävää eroa lasten ja nuorten välillä. Dasatinibin annoksen suhteen normalisoidut  $C_{max}$ :n, AUC (0-t):n ja AUC (inf):n geometriset keskiarvot näyttivät olevan samankaltaiset lapsilla ja nuorilla eri annoksilla. Populaatiofarmakokineettiseen malliin perustuva simulaatio ennusti, että kohdassa 4.2 kuvatulta kehonpainon mukaan porrastetulta tabletin annossuositukselta odotetaan samaa altistusta kuin tablettina annetulta 60 mg/m<sup>2</sup>:n annokselta. Nämä tiedot on otettava huomioon, jos potilas vaihtaa tablettista oraalisuspension tai toisin päin.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Dasatinibin ei-kliinistä turvallisuusprofiilia arvioitiin *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimussarjalla hiirillä, rotilla, apinoilla ja kaneilla.

Tärkeimmät toksisuudet esiintyivät ruoansulatuskanavassa ja hematopoeettisessa tai lymfaattisessa järjestelmässä. Gastrointestinaalitoxisuus oli annosta rajoittava tekijä rotilla ja apinoilla. Rotilla vähäisiin tai pieniin punasoluparametrien laskuihin liittyi luuydinmuutoksia; samanlaisia muutoksia esiintyi apinoilla, mutta niitä esiintyi harvemmin. Lymfaattisen järjestelmän toksisuuteen kuului rotilla imusolmukkeiden, pernan ja kateenkorvan imukudostoiminnan heikkeneminen sekä lymfaattisen järjestelmän elinten painon pieneneminen. Muutokset ruoansulatuskanavassa sekä hematopoeettisen ja lymfaattisen järjestelmän muutokset palautuivat hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Munuaismuutokset apinoilla, joita hoidettiin enimmillään 9 kuukautta, rajoittuivat munuaisten normaalin mineralisaation lisääntymiseen. Ihoverenvuotoa esiintyi akuuteissa oraalisisä kerta-annostutkimuksissa apinoilla, mutta ei toistuvan annon tutkimuksissa apinoilla eikä rotilla. Rotilla

dasatinibi ehkäisi verihituleiden aggregaatiota *in vitro* ja pitkitti orvaskeden verenvuotoaikaa *in vivo*, mutta ei aiheuttanut spontaania verenvuotoa.

Dasatinibin aktiivisuus *in vitro* hERG- ja Purkinjen säikeillä suoritetuissa tutkimuksissa viittasi siihen, että sydänkammion repolarisaation piteneminen (QT-aika) on mahdollista. Kuitenkaan *in vivo* -kerta-annostutkimuksissa tajuissaan olevilla, telemetrian avulla seuratuilla apinoilla ei esiintynyt QT-ajan tai EKG:n muutoksia.

Dasatinibi ei ollut mutageeninen *in vitro* -bakteerisolututkimuksissa (Amesin testi) eikä genotoksinen *in vivo* -mikronukleuskokeessa rotalla. Dasatinibi oli klastogeeninen *in vitro* kiinanhamsterin jakaantuvissa munasoluissa (CHO).

Dasatinibi ei vaikuttanut urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen tavanomaisissa rotilla tehdyissä hedelmällisyydetutkimuksissa ja varhaisen vaiheen sikiön kehitystä koskevissa tutkimuksissa, mutta indusoi alkionkuolleisuutta annostasoilla, jotka vastasivat suurin piirtein kliinistä altistusta ihmisillä. Alkion- ja sikiönkehitystä koskevissa tutkimuksissa dasatinibi samoin indusoi alkionkuolleisuutta, johon liittyi rottapoikueen koon pienenemistä sekä sikiön luuston muutoksia rotilla ja kaneilla. Nämä muutokset ilmenivät annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet toksisuutta emolle, mikä viittaa siihen, että dasatinibi on selektiivinen organogeneesin aikana vaikuttava lisääntymistoksinen yhdiste.

Dasatinibi indusoi immunosuppressiota hiirillä. Vaikutus oli annoksesta riippuvainen ja saatiin hyvin hallintaan dasatinibin annosta pienentämällä ja/tai annosaikataulua muuttamalla. Dasatinibilla oli fototoksisia vaikutuksia *in vitro* -fototoksisuusanalyysissä (neutral red uptake) hiiren fibroblasteissa. Dasatinibi ei ollut fototoksinen *in vivo* kun sitä annettiin kerta-annoksena suun kautta karvattomille naarashiirille jopa 3-kertainen annos ihmisten altistukseen verrattuna suositellun teraputtisen annoksen (perustuu AUC:hen) jälkeen.

Rotille annettiin kaksivuotisessa karsinogeenisuustutkimuksessa 0,3, 1 ja 3 mg/kg/vrk dasatinibia suun kautta. Suurimmalla annoksella saavutettiin plasmassa altistus (AUC), joka vastasi yleisesti ottaen altistusta, joka ihmisellä saavutetaan suositellulla aloitusannoksella, 100–140 mg päivittäin. Kohdun ja kohdunkaulan okasolusyöpien ja papilloomien ilmaantuvuus suurilla annoksilla saaneilla naarailla ja eturauhasen adenoomien ilmaantuvuus pienillä annoksilla saaneilla uroksilla suureni yhteen laskettuna tilastollisesti merkitsevästi. Näiden rotan karsinogeenisuustutkimuksen löydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti (200)  
Mikrokiteinen selluloosa (101 ja 102)  
Kroskarmelloosinatrium  
Hydroksipropyyliselluloosa (MW 80 000)  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

Laktoosimonohydraatti  
Hypromelloosi (15 mPas)  
Titaanidioksidi (E171)  
Triasetiini

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Läpipainopakkaus (OPA/alumiini/PVC//alumiinifolio): 30 tai 60 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Kalvopäällysteiset tabletit koostuvat tablettiytimestä sekä sitä peittävästä kalvopäällysteestä, jonka tarkoitus on ehkäistä terveydenhuoltohenkilöstön altistus vaikuttavalle aineelle. Jos tabletit murskautuvat tai hajoavat vahingossa, lääkkeen hävittämisessä suositellaan käytettävän lateksi- tai nitrilikäsiaineitä ihoaltistusrisikin minimoimiseksi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

20 mg: 36459

50 mg: 36460

70 mg: 36461

80 mg: 36462

100 mg: 36463

140 mg: 36464

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.10.2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.4.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dasatinib Krka 20 mg filmdragerade tabletter  
Dasatinib Krka 50 mg filmdragerade tabletter  
Dasatinib Krka 70 mg filmdragerade tabletter  
Dasatinib Krka 80 mg filmdragerade tabletter  
Dasatinib Krka 100 mg filmdragerade tabletter  
Dasatinib Krka 140 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt  
Varje filmdragerad tablett innehåller 26 mg laktos.

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

Hjälpämne med känd effekt  
Varje filmdragerad tablett innehåller 66 mg laktos.

Dasatinib Krka 70 mg filmdragerade tabletter  
Varje filmdragerad tablett innehåller 70 mg dasatinib.

Hjälpämne med känd effekt  
Varje filmdragerad tablett innehåller 92 mg laktos.

Dasatinib Krka 80 mg filmdragerade tabletter  
Varje filmdragerad tablett innehåller 80 mg dasatinib.

Hjälpämne med känd effekt  
Varje filmdragerad tablett innehåller 105 mg laktos.

Dasatinib Krka 100 mg filmdragerade tabletter  
Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg dasatinib.

Hjälpämne med känd effekt  
Varje filmdragerad tablett innehåller 131 mg laktos.

Dasatinib Krka 140 mg filmdragerade tabletter  
Varje filmdragerad tablett innehåller 140 mg dasatinib.

Hjälpämne med känd effekt  
Varje filmdragerad tablett innehåller 184 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

#### Dasatinib Krka 20 mg filmdragerade tabletter

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

#### Dasatinib Krka 50 mg filmdragerade tabletter

Vit till gråvit, bikonvex, oval filmdragerad tablett med ungefärlig längd 11,0 mm samt ungefärlig bredd 6,0 mm, med "D7SB" ingraverat på ena sidan och "50" på den andra sidan.

#### Dasatinib Krka 70 mg filmdragerade tabletter

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

#### Dasatinib Krka 80 mg filmdragerade tabletter

Vit till gråvit, bikonvex, triangulär filmdragerad tablett med ungefärlig längd 10,4 mm samt ungefärlig bredd 10,6 mm, med "D7SB" ingraverat på ena sidan och "80" på den andra sidan.

#### Dasatinib Krka 100 mg filmdragerade tabletter

Vit till gråvit, bikonvex, oval filmdragerad tablett med ungefärlig längd 15,1 mm samt ungefärlig bredd 7,1 mm, med "D7SB" ingraverat på ena sidan och "100" på den andra sidan.

#### Dasatinib Krka 140 mg filmdragerade tabletter

Vit till gråvit, bikonvex, rund filmdragerad tablett med en diameter på ca 11,7 mm, med "D7SB" ingraverat på ena sidan och "140" på den andra sidan.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Dasatinib Krka är indicerat för behandling av vuxna patienter med:

- nydiagnostiserad Philadelphia-kromosom-positiv (Ph+) kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas.
- KML i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling inklusive imatinib.
- Ph+ akut lymfatisk leukemi (ALL) och lymfoid blastisk KML med resistens eller intolerans mot tidigare behandling.

Dasatinib Krka är indicerat för behandling av pediatrika patienter med:

- nydiagnostiserad Philadelphia-kromosompositiv (Ph+) kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas eller Ph+ KML i kronisk fas med resistens eller intolerans mot tidigare behandling inklusive imatinib.
- nydiagnostiserad Ph+ akut lymfatisk leukemi (ALL) i kombination med kemoterapi.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

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

#### Dosering

##### Vuxna patienter

Den rekommenderade startdosen för KML i kronisk fas är 100 mg dasatinib en gång dagligen.

Den rekommenderade startdosen för KML i accelererad fas, myeloid eller lymfoid blastkris (avancerad fas) eller Ph+ ALL är 140 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4).

##### Pediatrik population (Ph+ KML i kronisk fas och Ph+ ALL)



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

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

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

**Tabell 1: Dosering av Dasatinib Krka tabletter för pediatrika patienter med Ph+ KML i kronisk fas eller Ph+ ALL**

Kroppsvikt (kg) <sup>a</sup>	Daglig dos (mg)
10 - < 20 kg	40 mg
20 - < 30 kg	60 mg
30 - < 45 kg	70 mg
≥ 45 kg	100 mg

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

#### Behandlingstid

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

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

För att erhålla den rekommenderade dosen finns Dasatinib Krka tillgänglig som 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg och 140 mg filmdragerade tabletter. Dosökning eller dosminskning rekommenderas enligt patientens respons och tolerabilitet.

#### Doshöjning

I kliniska studier på vuxna patienter med KML och Ph+ ALL tilläts doshöjning till 140 mg en gång dagligen (kronisk fas av KML) eller 180 mg en gång dagligen (avancerad fas av KML eller Ph+ ALL) hos patienter som inte uppnådde ett hematologiskt eller cytogenetiskt svar med den rekommenderade startdosen.

De doshöjningar, som anges i tabell 2, rekommenderas för barn med Ph+ KML i kronisk fas som inte uppnår ett hematologiskt, cytogenetiskt och molekylärt svar vid rekommenderade tidpunkter, enligt gällande behandlingsriktlinjer, och som tolererar behandlingen.

**Tabell 2: Doshöjning för pediatrika patienter med Ph+ KML i kronisk fas**

Dos (maxdos per dag)		
	Startdos	Höjning
Tabletter	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

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

#### Dosjustering vid biverkningar

##### *Myelosuppression*

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

Riktlinjer för dosjustering för vuxna redovisas i tabell 3, och för pediatrika patienter med Ph+ KML i kronisk fas i tabell 4. Riktlinjer för dosjustering för pediatrika patienter med Ph+ ALL, som behandlas med dasatinib i kombination med kemoterapi, redovisas i ett separat stycke efter tabellerna.

**Tabell 3: Dosjustering vid neutropeni och trombocytopeni hos vuxna**

<p>Vuxna med KML i kronisk fas (startdos 100 mg en gång dagligen)</p>	<p>B-Neut-värde &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l och/eller trombocyter &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Sätt ut behandlingen till dess B-Neut ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l och trombocyter ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>Återuppta behandlingen med den ursprungliga startdosen.</li> <li>Om trombocyter &lt; 25 x 10<sup>9</sup>/l och/eller recidiv av B-Neut &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l i &gt; 7 dagar, upprepa steg 1 och återuppta behandlingen med en minskad dos på 80 mg en gång dagligen vid andra tillfället. Vid tredje tillfället minska dosen ytterligare till 50 mg en gång dagligen (för nydiagnostiserade patienter) eller avbryt behandlingen (för patienter med resistens eller intolerans mot tidigare behandling inklusive imatinib).</li> </ol>
<p>Vuxna med KML i accelererad fas och blastkris, samt Ph+ ALL (startdos 140 mg en gång dagligen)</p>	<p>B-Neut-värde &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l och/eller trombocyter &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Kontrollera om cytopenin är relaterad till leukemin (benmärgsaspiration eller biopsi).</li> <li>Om cytopenin inte är leukemirelaterad, sätt ut behandlingen till dess B-Neut ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l och trombocyterna ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l och återuppta behandlingen med den ursprungliga startdosen.</li> <li>Vid recidiv av cytopeni, upprepa steg 1 och fortsätt behandlingen med en minskad dos på 100 mg en gång dagligen (andra tillfället) eller 80 mg en gång dagligen (tredje tillfället).</li> <li>Om cytopenin är relaterad till leukemin, överväg doshöjning till 180 mg en gång dagligen.</li> </ol>

B-Neut: absolut antal neutrofiler

**Tabell 4: Dosjusteringar vid neutropeni och trombocytopeni hos pediatrika patienter med Ph+ KML i kronisk fas.**

<ol style="list-style-type: none"> <li>Om cytopenin kvarstår i mer än 3 veckor, kontrollera om cytopenin är relaterad till leukemi (benmärgsaspiration eller biopsi).</li> <li>Om cytopenin inte är leukemirelaterad, sätt ut behandlingen till dess B-Neut ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup> /l och trombocyterna ≥ 75 x 10<sup>9</sup> /l och återuppta</li> </ol>	Dos (maxdos per dag)		
	Ursprunglig startdos	Dosreduktion nivå 1	Dosreduktion nivå 2
	<b>Tabletter</b>	40 mg 60 mg 70 mg	20 mg 40 mg 60 mg *

behandlingen med den ursprungliga startdosen eller med en reducerad dos.	100 mg	80 mg	70 mg
3. Om cytopenin återkommer, repetera benmärgsaspiration/biopsi och återuppta behandlingen med en reducerad dos.			

B-Neut: absolut antal neutrofiler

\*lägre tabletdos ej tillgänglig

För pediatrika patienter med Ph+ KML i kronisk fas, om grad  $\geq 3$  neutropeni eller trombocytopeni återkommer under fullständigt hematologiskt svar (CHR), ska dasatinib sättas ut och kan senare sättas in med reducerad dos. Temporära dosreduceringar vid andra grader av cytopeni och beroende på sjukdomsrespons bör genomföras vid behov.

För pediatrika patienter med Ph+ ALL rekommenderas ingen dosjustering i händelse av hematologiska toxiciteter av grad 1-4. Om neutropeni och/eller trombocytopeni medför att nästa behandlingsperiod försenas med mer än 14 dagar, gör uppehåll i behandlingen med Dasatinib Krka och återuppta behandlingen med samma dosering när nästa behandlingsperiod är igång. Om neutropeni och/eller trombocytopeni kvarstår, och nästa behandlingsperiod försenas med ytterligare 7 dagar, gör en benmärgsundersökning för att bedöma celluläritet och procentandel av blaster. Om benmärgens celluläritet är  $< 10\%$ , sätt ut behandlingen med Dasatinib Krka till dess B-Neut  $> 500/\mu\text{l}$  ( $0,5 \times 10^9/\text{l}$ ), behandlingen kan sen återupptas med full dos. Om benmärgens celluläritet är  $> 10\%$ , överväg återupptagande av behandling med Dasatinib Krka.

#### *Icke-hematologiska biverkningar*

Om en måttlig, grad 2, icke-hematologisk biverkning utvecklas med dasatinib, ska behandlingen avbrytas till dess biverkningen avklingat eller återgått till ursprungsvärdet. Behandlingen bör återupptas med samma dos om detta är första gången biverkningen inträffar eller med reducerad dos om biverkningen förekommit tidigare. Om en svår, grad 3 eller 4, icke-hematologisk biverkning utvecklas med dasatinib måste behandlingen sättas ut till dess biverkningen avklingat. Därefter kan behandlingen, om lämpligt, återupptas med en minskad dos beroende på biverkningens initiala svårighetsgrad. För patienter med KML i kronisk fas som fått 100 mg en gång dagligen rekommenderas en dosminskning till 80 mg en gång dagligen med ytterligare minskning från 80 mg en gång dagligen till 50 mg en gång dagligen vid behov. För patienter med KML i avancerad fas eller Ph+ ALL som fått 140 mg en gång dagligen rekommenderas dosminskning till 100 mg en gång dagligen med ytterligare minskning från 100 mg en gång dagligen till 50 mg en gång dagligen vid behov. För pediatrika patienter med KML i kronisk fas med icke-hematologiska biverkningar, följ rekommendationerna för dosjustering vid hematologiska biverkningar som anges ovan. För pediatrika patienter med Ph+ ALL med icke-hematologiska biverkningar, kan dosen vid behov minskas en nivå enligt rekommendationerna för dosjustering vid hematologiska biverkningar som anges ovan.

#### *Pleuraavgjutning*

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

#### *Dosreduktion vid samtidig användning av potenta CYP3A4-hämmare*

Samtidig användning av potenta CYP3A4-hämmare och grapefruktjuice med Dasatinib Krka bör undvikas (se avsnitt 4.5). Om möjligt bör en alternativ samtidig medicinering med ingen eller minimal

enzymhämmande effekt väljas. Om Dasatinib Krka ska administreras med en potent CYP3A4-hämmare, överväg dosminskning till:

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

För patienter som tar Dasatinib Krka 60 mg eller 40 mg dagligen, överväg dosuppehåll till dess användning av CYP3A4-hämmaren är avslutad, eller byt till en lägre dos genom att använda formuleringen pulver till oral suspension. Tillåt en washoutperiod på ungefär 1 vecka efter avslutad användning av hämmaren, innan Dasatinib Krka sätts in igen.

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

#### Särskilda populationer

##### Äldre

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

##### Nedsatt leverfunktion

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

##### Nedsatt njurfunktion

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

#### Administreringssätt

Dasatinib Krka måste administreras oralt.

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

Dasatinib Krka kan tas med eller utan föda och ska genomgående tas antingen på morgonen eller på kvällen (se avsnitt 5.2). Dasatinib Krka ska inte tas med grapefrukt eller grapefruktjuice (se avsnitt 4.5).

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Kliniskt relevanta interaktioner

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

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

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

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

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

#### Särskilda populationer

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

#### Viktiga biverkningar

##### Myelosuppression

Behandling med dasatinib är förknippad med anemi, neutropeni och trombocytopeni. Dessa biverkningar inträffar tidigare och mer frekvent hos patienter med KML i avancerad fas eller med Ph+ ALL än hos patienter med KML i kronisk fas. För vuxna patienter med KML i avancerad fas eller med Ph+ ALL, som behandlas med dasatinib som monoterapi, ska fullständig blodbild tas en gång i veckan de första 2 månaderna, därefter en gång i månaden eller när kliniskt indicerat. För vuxna och pediatrika patienter med KML i kronisk fas ska fullständig blodbild tas varannan vecka under 12 veckor, därefter var tredje månad eller när kliniskt indicerat. För pediatrika patienter med Ph+ ALL, som behandlas med dasatinib i kombination med kemoterapi, ska fullständig blodbild tas före behandlingsstart av varje period med kemoterapi och när kliniskt indicerat. Under konsolideringsperioderna med kemoterapi ska fullständig blodbild tas varannan dag tills återhämtning skett (se avsnitt 4.2 och 4.8). Myelosuppression är i allmänhet reversibel och hanteras vanligtvis genom att tillfälligt avbryta behandlingen med dasatinib eller minska dosen.

##### Blödning

Hos patienter med KML i kronisk fas (n=548), hade 5 patienter (1%) som behandlats med dasatinib blödningar av grad 3 eller 4. I kliniska studier på patienter med KML i avancerad fas som fick den rekommenderade dosen av dasatinib (n=304), inträffade svår blödning i det centrala nervsystemet (CNS) hos 1% av patienterna. Ett fall hade dödlig utgång och var förknippat med Common Toxicity Criteria (CTC) grad 4 trombocytopeni. Gastrointestinal blödning av grad 3 eller 4 inträffade hos 6% av patienterna med KML i avancerad fas och krävde vanligtvis avbrytande av behandlingen och transfusioner. Andra blödningar av grad 3 eller 4 inträffade hos 2% av patienterna med KML i avancerad fas. De flesta observerade blödningsrelaterade biverkningar hos dessa patienter var förknippade med trombocytopeni av grad 3 eller 4 (se avsnitt 4.8). Dessutom indikerar

trombocytanalyser *in vitro* och *in vivo* att påverkan på trombocytaktiveringen är reversibel vid behandling med dasatinib.

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

#### Vätskeretention

Dasatinib är förknippat med vätskeretention. I fas III-studien på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas, rapporterades vätskeretention av grad 3 eller 4 hos 13 patienter (5%) i den dasatinib-behandlade gruppen och hos 2 patienter (1%) i den imatinib-behandlade gruppen efter minst 60 månaders uppföljning (se avsnitt 4.8). Hos alla dasatinib-behandlade patienter med KML i kronisk fas inträffade svår vätskeretention hos 32 patienter (6%) som fick rekommenderad dos av dasatinib (n=548). I kliniska studier på patienter med KML i avancerad fas eller Ph+ ALL, som fick rekommenderad dos av dasatinib (n=304), rapporterades vätskeretention av grad 3 eller 4 hos 8% av patienterna, vilket inkluderade pleurautgjutning och perikardiell utgjutning av grad 3 eller 4 hos 7% respektive 1% av patienterna. Hos dessa patienter rapporterades lungödem respektive pulmonell arteriell hypertension (PAH) av grad 3 eller 4 hos 1% av patienterna.

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

#### Pulmonell arteriell hypertension (PAH)

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

Patienter bör utvärderas för tecken och symtom på underliggande kardiopulmonell sjukdom före initiering av dasatinib-behandling. Ekokardiografi ska göras när behandling inleds hos alla patienter som har symtom på hjärtsjukdom och övervägas hos patienter med riskfaktorer för hjärt- eller lungsjukdom. Patienter som utvecklar dyspné och trötthet efter initiering av behandling bör utvärderas för vanliga etiologier inkluderande pleurautgjutning, lungödem, anemi eller lunginfiltration. Enligt rekommendationerna för hur icke-hematologiska biverkningar ska hanteras (se avsnitt 4.2) bör dosen reduceras eller behandlingen avbrytas under utvärderingen. Om ingen orsak hittas, eller om ingen förbättring sker efter dosreduktion eller behandlingsavbrott, bör PAH övervägas. Diagnos ställs enligt normal klinisk praxis. Om PAH konfirmeras ska dasatinib-behandlingen avslutas för gott. Uppföljning bör ske enligt normal klinisk praxis. Förbättringar i hemodynamiska och kliniska parametrar har observerats för dasatinib-behandlade patienter med PAH efter avslutad dasatinib-behandling.

#### QT-förlängning

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

Av de 2 182 patienter med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling som erhöll dasatinib i kliniska studier rapporterades QTc-förlängning som en biverkning för 15 (1%) patienter. Hos tjugoen av dessa patienter (1%) var QTcF > 500 msek.

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

#### Hjärtbiverkningar

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

Om dessa kliniska tecken eller symtom utvecklas, rekommenderas läkaren att avbryta administreringen av dasatinib och överväga behovet av alternativ KML-specifik behandling. Efter normalisering bör en funktionell bedömning utföras innan dasatinib-behandling återupptas. Dasatinibbehandling kan återupptas på ursprunglig dosnivå vid milda/måttliga biverkningar ( $\leq$  grad 2) och på en lägre dosnivå vid svåra biverkningar ( $\geq$  grad 3) (se avsnitt 4.2). Patienter som fortsätter med behandling bör monitoreras periodiskt.

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

#### Trombotisk mikroangiopati (TMA)

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

#### Hepatit B-reaktivering

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

Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Dasatinib Krka påbörjas. Specialister på leversjukdomar och på behandling av hepatit B bör konsulteras innan behandling påbörjas hos patienter som testats positivt för hepatit B-serologi (inräknat dem med aktiv sjukdom) och vid patienter som testats positivt för HBV-infektion under behandlingen. Bärare av HBV som behöver behandling med Dasatinib Krka ska följas noga avseende tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och i flera månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.8).

#### Effekter på tillväxt och utveckling hos pediatrika patienter

Behandlingsrelaterade biverkningar kopplade till bentillväxt och benutveckling rapporterades för 6 patienter (4,6%) i studier där imatinibresistenta/intoleranta pediatrika patienter med Ph+ KML i kronisk fas och behandlingsnaiva pediatrika patienter med Ph+ KML i kronisk fas behandlades med dasatinib i minst 2 år, en av dessa var av allvarlig intensitet (tillväxthämning av grad 3). Dessa 6 fall inkluderade fall av fördröjd epifysförslutning, osteopeni, tillväxthämning och gynekomasti (se avsnitt



5.1). Dessa resultat är svåra att tolka i samband med kroniska sjukdomar som KML och kräver långvarig uppföljning.

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

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

#### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Varje filmdragerad tablett innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Aktiva substanser som kan öka plasmakoncentrationen av dasatinib

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

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

#### Aktiva substanser som kan minska plasmakoncentrationen av dasatinib

När dasatinib gavs efter 8 dagars daglig kvällsadministrering av 600 mg rifampicin, en potent CYP3A4-inducerare, minskade dasatinibs AUC med 82%. Andra läkemedel som inducerar CYP3A4-aktivitet (t.ex. dexametason, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital och (traditionella) växtbaserade läkemedel innehållande *Hypericum perforatum* (även känd som Johannesört)) kan också öka metabolismen och minska koncentrationerna av dasatinib i plasma. Samtidig användning av potenta CYP3A4-inducerare och dasatinib rekommenderas därför inte. För patienter hos vilka rifampicin eller andra CYP3A4-inducerare är indicerade bör alternativa läkemedel med mindre potential för enzyminduktion användas. Samtidig användning av dexametason, en svag CYP3A4-inducerare, och dasatinib är möjlig: AUC för dasatinib förväntas minska med cirka 25% vid samtidig användning med dexametason, vilket inte anses vara kliniskt relevant.

#### Histamin-2-antagonister och protonpumpshämmare

Långvarig suppression av magsaftsutsöndring genom H<sub>2</sub>-antagonister eller protonpumpshämmare (t.ex. famotidin och omeprazol) minskar sannolikt exponeringen för dasatinib. Administrering av famotidin 10 timmar före en enkeldos av dasatinib minskade exponeringen för dasatinib med 61% i en enkeldosstudie med friska försökspersoner. I en studie med 14 friska frivilliga, där en 100 mg-dos av dasatinib administrerades 22 timmar efter 4 dagars behandling med 40 mg omeprazol (steady state), minskade AUC för dasatinib med 43% och C<sub>max</sub> med 42%. Användning av antacida bör därför övervägas i stället för H<sub>2</sub>-antagonister eller protonpumpshämmare hos patienter som får dasatinib (se avsnitt 4.4).

### Antacida

Icke-kliniska data visar att dasatinibs löslighet är pH-beroende. Samtidig användning av aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxidantacida och dasatinib minskade AUC för en enkeldos dasatinib med 55% och  $C_{max}$  med 58% hos friska försökspersoner. Inga relevanta förändringar i koncentration av eller exponering för dasatinib kunde emellertid iakttagas när antacida administrerades 2 timmar före en enkeldos av dasatinib. Antacida bör sålunda administreras minst 2 timmar före eller 2 timmar efter administrering av dasatinib (se avsnitt 4.4).

### Aktiva substanser, vars plasmakoncentrationer kan förändras av dasatinib

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

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

### Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor/preventivmetoder för män och kvinnor

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

### Graviditet

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

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

### Amning

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

Amning bör upphöra under behandling med Dasatinib Krka.

### Fertilitet

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

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Dasatinib Krka har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör informeras om möjliga biverkningar, som t.ex. yrsel eller dimsyn under behandling med dasatinib. Försiktighet bör därför rekommenderas vid bilkörning och användning av maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattad säkerhetsprofil

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

För 2 712 vuxna patienter med KML i kronisk eller avancerad fas, eller med Ph+ ALL, var behandlingens medianduration 19,2 månader (intervall 0–93,2 månader). I en randomiserad studie hos patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas var mediandurationen av behandlingen ungefär 60 månader. Behandlingens medianduration för 1 618 patienter med KML i kronisk fas, var 29 månader (intervall 0–92,9 månader). Behandlingens medianduration för 1 094 patienter med KML i avancerad fas eller Ph+ ALL var 6,2 månader (intervall 0–93,2 månader). Bland 188 patienter i pediatrika studier var mediandurationen av behandlingen 26,3 månader (intervall 0–99,6 månader). I delmängden av 130 dasatinib-behandlade pediatrika patienter med KML i kronisk fas var mediandurationen av behandlingen 42,3 månader (intervall 0,1–99,6 månader).

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

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

#### Tabell över biverkningar

Följande biverkningar, med undantag för laboratorieavvikelser, rapporterades hos patienter som behandlades med dasatinib som monoterapi i kliniska studier samt efter att dasatinib introducerades på marknaden (tabell 5). Dessa biverkningar presenteras efter organsystemklass och frekvens. Frekvensen definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 5: Tabulerad sammanfattning av biverkningar**

<b>Infektioner och infestationer</b>	
<i>Mycket vanliga</i>	infektion (inklusive bakteriell, viral, svamp och icke-specifierad)
<i>Vanliga</i>	lunginflammation (inklusive bakteriell, viral och svamporsakad), infektion/inflammation i övre luftvägarna, herpesvirusinfektion (inklusive cytomegalovirus – CMV), enterokolit, sepsis (inklusive mindre vanliga fall med dödlig utgång)
<i>Ingen känd frekvens</i>	hepatit B-reakivering
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
<i>Mycket vanliga</i>	myelosuppression (inklusive anemi, neutropeni och trombocytopeni)
<i>Vanliga</i>	febril neutropeni
<i>Mindre vanliga</i>	lymfadenopati, lymfopeni
<i>Sällsynta</i>	pure red cell aplasia
<b>Immunsystemet</b>	
<i>Mindre vanliga</i>	överkänslighet (inklusive erythema nodosum)
<i>Sällsynta</i>	anafylaktisk chock
<b>Endokrina systemet</b>	
<i>Mindre vanliga</i>	hypotyreos
<i>Sällsynta</i>	hypertyreos, tyreoidit
<b>Metabolism och nutrition</b>	
<i>Vanliga</i>	aptitstörningar <sup>a</sup> , hyperurikemi
<i>Mindre vanliga</i>	tumörlyssyndrom, dehydrering, hypoalbuminemi, hyperkolesterolemi

<i>Sällsynta</i>	diabetes mellitus
<b>Psykiska störningar</b>	
<i>Vanliga</i>	depression, sömnlöshet
<i>Mindre vanliga</i>	ångest, förvirring, labil affekt, minskad libido
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
<i>Mycket vanliga</i>	huvudvärk
<i>Vanliga</i>	neuropati (inklusive perifer neuropati), yrsel, smakförändring, somnolens
<i>Mindre vanliga</i>	CNS-blödning <sup>*b</sup> , synkope, tremor, amnesi, balansrubbling
<i>Sällsynta</i>	cerebrovaskulär insult, transitorisk ischemisk attack, krampanfall, optikusneurit, paralyt av 7:e kranialnerven, demens, ataxi
<b>Ögon</b>	
<i>Vanliga</i>	synrubblingar (inklusive synstörning, dimsyn och nedsatt synskärpa), torrögdhet
<i>Mindre vanliga</i>	synnedsättning, konjunktivit, fotofobi, ökat tårflöde
<b>Öron och balansorgan</b>	
<i>Vanliga</i>	tinnitus
<i>Mindre vanliga</i>	hörselnedsättning, vertigo
<b>Hjärtat</b>	
<i>Vanliga</i>	hjärtsvikt/hjärt dysfunktion <sup>*c</sup> , perikardiell utgjutning*, arytm (inklusive takykardi), hjärtklappning
<i>Mindre vanliga</i>	myokardinfarkt (ibland med dödlig utgång)*, EKG QT-förlängning*, perikardit, ventrikulär arytm (inklusive ventrikulär takykardi) angina pectoris, kardiomegali, EKG onormal T-våg, förhöjt troponin
<i>Sällsynta</i>	lung hjärta, myokardit, akut koronarsyndrom, hjärtstillestånd, EKG PQ-förlängning, kranskärlssjukdom, pleuroperikardit
<i>Ingen känd frekvens</i>	förmaksflimmer/förmaksfladder
<b>Blodkärl</b>	
<i>Mycket vanliga</i>	blödning <sup>*d</sup>
<i>Vanliga</i>	hypertoni, blodvallning
<i>Mindre vanliga</i>	hypotoni, tromboflebit, trombos
<i>Sällsynta</i>	djup ventrombos, emboli, livedo reticularis
<i>Ingen känd frekvens</i>	trombotisk mikroangiopati
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
<i>Mycket vanliga</i>	pleurautgjutning*, dyspné
<i>Vanliga</i>	lungödem*, pulmonell hypertoni*, lunginfiltration, pneumonit, hosta
<i>Mindre vanliga</i>	pulmonell arteriell hypertension (PAH), bronkialspasm, astma, kylothorax*
<i>Sällsynta</i>	lungemboli, ARDS
<i>Ingen känd frekvens</i>	interstitiell lungsjukdom
<b>Magtarmkanalen</b>	
<i>Mycket vanliga</i>	diarré, kräkningar, illamående, buksmärtor
<i>Vanliga</i>	gastrointestinal blödning*, kolit (inklusive neutropen kolit), gastrit, slemhinneinflammation (inklusive mukositis/stomatit), dyspepsi, utspänd buk, förstoppning, mjukvävnadssjukdom i munnen
<i>Mindre vanliga</i>	pankreatit (inklusive akut pankreatit), sår i övre magtarmkanalen, esofagit, ascites*, analfissur, dysfagi, gastroesofageal refluxsjukdom
<i>Sällsynta</i>	proteinförlostande gastroenteropati, ileus, analfistel
<i>Ingen känd frekvens</i>	dödlig gastrointestinal blödning*
<b>Lever och gallvägar</b>	
<i>Mindre vanliga</i>	hepatit, kolekystit, kolestas
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
<i>Mycket vanliga</i>	hudutslag <sup>*e</sup>
<i>Vanliga</i>	alopeci, dermatit (inklusive eksem), pruritus, akne, torr hud, urticaria, hyperhidros

<i>Mindre vanliga</i>	neutrofil dermatos, fotosensibiliseringsreaktion, pigmentrubbning, pannikulit, hudsår, bullösa sjukdomar, nagelsjukdomar, palmo-plantar erytrodysestesisyndrom, hårrubbningar
<i>Sällsynta</i>	leukocytoklastisk vaskulit, hudfibros
<i>Ingen känd frekvens</i>	Stevens-Johnsons syndrom <sup>f</sup>
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
<i>Mycket vanliga</i>	muskuloskeletal smärta <sup>g</sup>
<i>Vanliga</i>	artragi, myalgi, muskelsvaghet, muskuloskeletal stelhet, muskelkramp
<i>Mindre vanliga</i>	rabdomyolys, osteonekros, muskelinflammation, tendonit, artrit
<i>Sällsynta</i>	fördröjd epifysförslutning <sup>h</sup> , tillväxthämning <sup>h</sup>
<b>Njurar och urinvägar</b>	
<i>Mindre vanliga</i>	nedsatt njurfunktion (inklusive njursvikt), täta urinträngningar, proteinuri
<i>Ingen känd frekvens</i>	nefrotiskt syndrom
<b>Graviditet, puerperium och perinatal</b>	
<i>Sällsynta</i>	abort
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
<i>Mindre vanliga</i>	gynekomasti, menstruationsrubbningar
<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administrationen</b>	
<i>Mycket vanliga</i>	perifert ödem <sup>i</sup> , trötthet, feber, ansiktsödem <sup>i</sup>
<i>Vanliga</i>	asteni, smärta, bröstsmärta, generaliserat ödem <sup>*k</sup> , frossbrytningar
<i>Mindre vanliga</i>	sjukdomskänsla, andra ytliga ödem <sup>l</sup>
<i>Sällsynta</i>	gångstörning
<b>Undersökningar</b>	
<i>Vanliga</i>	viktminskning, viktökning
<i>Mindre vanliga</i>	ökning av kreatinfosfokinase i blod, ökning av gamma-GT
<b>Skador och förgiftnings- och behandlingskomplikationer</b>	
<i>Vanliga</i>	kontusion

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

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

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

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

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

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

<sup>g</sup> Muskuloskeletal smärta har rapporterats under eller efter avslutad behandling.

<sup>h</sup> Rapporterat som vanliga i pediatrika kliniska studier.

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

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

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

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

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

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### Myelosuppression

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

### Blödning

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

#### Vätskeretention

Diverse biverkningar, som t.ex. pleurautgjutning, ascites, lungödem och perikardiell utgjutning med eller utan ytligt ödem kan kollektivt beskrivas som "vätskeretention". I studien på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas, rapporterades dasatinib-relaterade vätskeretentionsbiverkningar inklusive pleurautgjutning (28%), ytligt ödem (14%), pulmonell hypertoni (5%), generaliserat ödem (4%) och perikardiell utgjutning (4%) efter minst 60 månaders uppföljning. Kongestiv hjärtsvikt/hjärt dysfunktion och lungödem rapporterades hos < 2% av patienterna.

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

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

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

Sex procent av de dasatinib-behandlade patienterna avslutade behandlingen på grund av läkemedelsrelaterad pleurautgjutning. Pleurautgjutning försämrade inte patientens förmåga att svara på behandlingen. Bland de dasatinib-behandlade patienterna med pleurautgjutning uppnådde 96% frekvensen av bekräftat fullständigt cytogenetiskt svar (confirmed Complete Cytogenetic Response = cCCyR), 82% uppnådde frekvensen av betydande molekylärt svar (Major Molecular Response = MMR) och 50% uppnådde MR4.5 trots doseringsuppehåll och dosjustering.

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

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

#### Pulmonell arteriell hypertension (PAH)

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

#### QT-förlängning

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

I 5 kliniska fas II-studier på patienter med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling togs upprepade EKG, vid definierade tidpunkter före och under behandling, på 865 patienter som behandlades med dasatinib 70 mg två gånger dagligen. Proverna analyserades centralt. QT-intervall korregerades för hjärtfrekvensen enligt Fridericia-metoden. Vid samtliga tidpunkter efter dosering på

dag 8 var förändringen i QTcF-intervall i medeltal 4-6 msek från utgångsvärdet, med 95% övre konfidensintervall < 7 msek. Av de 2 182 patienter med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling som fick dasatinib i kliniska studier, rapporterades QTc-förlängning som en biverkan hos 15(1%) patienter. Tjugoen patienter (1%) hade en QTcF > 500 msek (se avsnitt 4.4).

#### Hjärtbiverkningar

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

#### Hepatit B-reaktivering

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

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

Även myelosuppression rapporterades mindre ofta i behandlingsgruppen med doseringen 100 mg en gång dagligen (se Laboratorietestavvikelser nedan). Mediandurationen för behandling i 100 mg en gång dagligen-gruppen var 37 månader (intervall 1–91 månader). Kumulativa frekvensen av utvalda biverkningar som rapporterades för den rekommenderade startdosen 100 mg en gång dagligen visas i tabell 6a.

**Tabell 6a: Utvalda biverkningar som rapporterades i fas III dosoptimeringsstudien(imatinibintoleranta eller resistenta patienter med KML i kronisk fas)<sup>a</sup>**

	Minst 2 års uppföljning		Minst 5 års uppföljning		Minst 7 års uppföljning	
	Alla grader	Grad 3/4	Alla grader	Grad 3/4	Alla grader	Grad 3/4
<b>Rekommenderad terminologi</b>	Procent (%) patienter					
<b>Diarré</b>	27	2	28	2	28	2
<b>Vätske retention</b>	34	4	42	6	48	7
Ytligt ödem	18	0	21	0	22	0
Pleurautgjutning	18	2	24	4	28	5
Generaliserat ödem	3	0	4	0	4	0
Perikardiell utgjutning	2	1	2	1	3	1
Pulmonell hypertension	0	0	0	0	2	1
<b>Blödning</b>	11	1	11	1	12	1
Gastrointestinal blödning	2	1	2	1	2	1

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

I fas III dosoptimeringsstudien på patienter med KML i avancerad fas och Ph+ ALL, var median behandlingstid 14 månader för KML i accelererad fas, 3 månader för myeloisk blastisk KML, 4 månader för lymfoid blastisk KML och 3 månader för Ph+ ALL. Utvalda biverkningar som rapporterades med den rekommenderade startdosen 140 mg en gång dagligen visas i tabell 6b. En behandlingsregim på 70 mg två gånger dagligen studerades också. Behandlingsregimen 140 mg en gång dagligen hade en effektprofil jämförbar med behandlingsregimen 70 mg två gånger dagligen, men en mer gynnsam säkerhetsprofil.

**Tabell 6b: Utvalda biverkningar som rapporterades i fas III dosoptimeringsstudien: KML i avancerad fas och Ph+ ALL<sup>a</sup>**

Rekommenderad terminologi	140 mg en gång dagligen n = 304	
	Alla grader	Grad 3/4
	Procent (%) patienter	
<b>Diarré</b>	<b>28</b>	<b>3</b>
<b>Vätskeretention</b>	<b>33</b>	<b>7</b>
Ytligt ödem	15	< 1
Pleuraugjutning	20	6
Generaliserat ödem	2	0
Hjärtsvikt/Hjärt dysfunktion <sup>b</sup>	1	0
Perikardiell utgjutning	2	1
Lungödem	1	1
<b>Blödning</b>	<b>23</b>	<b>8</b>
Gastrointestinal blödning	8	6

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

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

Det finns även resultat från två studier med totalt 161 pediatrika patienter med Ph+ ALL där dasatinib gavs i kombination med kemoterapi. I den pivotala studien fick 106 patienter dasatinib i kombination med kemoterapi i en kontinuerlig doseringsregim. I en stödjande studie omfattande 55 pediatrika patienter, fick 35 patienter dasatinib i kombination med kemoterapi i en ickekontinuerlig doseringsregim (två veckors behandling följt av 1-2 veckor utan behandling), och 20 patienter fick dasatinib i kombination med kemoterapi i en kontinuerlig doseringsregim. Av de 126 pediatrika Ph+ ALL-patienter som behandlades med dasatinib i en kontinuerlig doseringsregim, var mediantiden för behandling 23,6 månader (intervall 1,4-33 månader).

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

**Tabell 7: Biverkningar rapporterades för  $\geq 10\%$  av de pediatrika patienterna med Ph+ ALL som behandlades med dasatinib med kontinuerlig doseringsregim i kombination med kemoterapi (N=126)<sup>a</sup>**

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

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

### Laboratorietest-avvikelser Hematologi



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

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

Hos patienter med KML med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling var förekomsten av cytopeni (trombocytopeni, neutropeni och anemi) konsekvent. Förekomsten av cytopeni var emellertid även tydligt beroende av sjukdomsfasen. Frekvensen av hematologiska avvikelser av grad 3 eller 4 presenteras i tabell 8.

**Tabell 8: Hematologiska laboratorieavvikelser av CTC-grad 3/4 i kliniska studier på patienter med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Resultat från fas III dosoptimeringsstudien efter 2 års uppföljning.

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

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

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

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

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

### Biokemi

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

### 2 års uppföljning

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

rapporterades transaminas- eller bilirubinförhöjningar av grad 3 eller 4 hos  $\leq 1\%$  av patienterna med KML i kronisk fas, med en liknande låg incidens i de fyra behandlingsgrupperna. I fas III dosoptimeringsstudien rapporterades transaminas- eller bilirubinförhöjningar av grad 3 eller 4 hos 1–5% av patienterna med KML i avancerad fas och Ph+ ALL i alla behandlingsgrupper.

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

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

#### Pediatrik population

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

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

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

#### Särskilda populationer

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Erfarenhet av överdosering med dasatinib i kliniska studier är begränsad till enstaka fallbeskrivningar. Den högsta överdosen på 280 mg per dag i en vecka rapporterades för två patienter och båda utvecklade en signifikant minskning av antalet trombocyter. Då dasatinib är förknippat med grad 3 eller 4 myelosuppression (se avsnitt 4.4), skall patienter som intar mer än den rekommenderade dosen övervakas noggrant för eventuell myelosuppression och ges lämplig understödande behandling.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

## 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EA02

### Farmakodynamik

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

### Verkningsmekanism

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

*In vivo* förhindrade dasatinib, i olika experiment med musmodeller av KML, progressionen av KML i kronisk fas till blastkris och förlängde överlevnaden hos möss med patientgenererade KML-cellinjer som odlats på olika ställen, inklusive det centrala nervsystemet.

### Klinisk effekt och säkerhet

I fas I-studien observerades hematologiska och cytogenetiska svar i alla faser av KML, och Ph+ ALL, hos de första 84 patienterna som fick behandling och uppföljning i upp till 27 månader. Svaren var varaktiga i alla faser av KML och vid Ph+ ALL.

Fyra enarmade, okontrollerade, öppna fas II-studier genomfördes för att undersöka dasatinibs säkerhet och effekt hos patienter med KML i kronisk fas, accelererad fas och myeloid blastkris, som antingen var resistent eller intolerant mot imatinib. En randomiserad icke-jämförande studie genomfördes med patienter i kronisk fas med terapivikt på initial behandling med 400 eller 600 mg imatinib. Startdosen av dasatinib var 70 mg två gånger dagligen. Dosjustering tilläts för att förbättra effekten eller hantera toxiciteten (se avsnitt 4.2).

Två randomiserade, öppna fas III-studier genomfördes för att undersöka effekten av dasatinib administrerad en gång dagligen jämfört med dasatinib administrerad två gånger dagligen. Dessutom genomfördes en öppen, randomiserad, jämförande fas III-studie på vuxna patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas.

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

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

### Kronisk fas av KML – Nydiagnostiserade

En internationell, öppen, multicenter, randomiserad, jämförande fas III-studie genomfördes hos vuxna patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas. Patienterna randomiserades att antingen få dasatinib 100 mg en gång dagligen eller imatinib 400 mg en gång dagligen. Det primära effektmåttet var frekvensen av bekräftat fullständigt cytogenetiskt svar (confirmed Complete Cytogenetic Response = cCCyR) inom 12 månader. Det sekundära effektmåttet inkluderade tid till cCCyR (mått på svarets varaktighet), tid till MMR, frekvensen av betydande molekylärt svar (Major Molecular Response = MMR), tid till MMR, progressionsfri överlevnad (progression free survival = PFS) och total överlevnad (overall survival = OS). Andra relevanta effekter inkluderade frekvensen av CCyR och fullständigt molekylärt svar (Complete Molecular Response = CMR). Studien pågår.

Totalt randomiserades 519 patienter till en behandlingsgrupp: 259 till dasatinib och 260 till imatinib. De två behandlingsgruppernas karaktäristik vid ursprungsvärdet var välbalanserat, med hänsyn till ålder (medianålder var 46 år för dasatinib-gruppen och 49 år för imatinib-gruppen, där 10% respektive 11% av patienterna var 65 år eller äldre), kön (kvinnor 44% respektive 37%) och ras (vita 51% respektive 55%; asiater 42% respektive 37%). Vid ursprungsvärdet var fördelningen av Hasford Score liknande mellan dasatinib-gruppen och imatinib-gruppen (låg risk: 33% respektive 34%; måttlig risk: 48% respektive 47%; hög risk: 19% respektive 19%).

Vid minst 12 månaders uppföljning fick 85% av patienterna randomiserade till dasatinib-gruppen och 81% av patienterna randomiserade till imatinib-gruppen fortfarande första linjens behandling.

Avbrott inom 12 månader på grund av sjukdomsprogression förekom hos 3% av dasatinib-behandlade patienter och 5% av imatinib-behandlade patienter.

Efter minst 60 månaders uppföljning fick 60% av patienterna randomiserade till dasatinib-gruppen och 63% av patienterna randomiserade till imatinib-gruppen fortfarande första linjens behandling. Avbrott inom 60 månader på grund av sjukdomsprogression förekom hos 11% av dasatinib-behandlade patienter och 14% av imatinib-behandlade patienter.

Effektresultaten presenteras i tabell 9. En statistiskt signifikant högre andel patienter i dasatinib-gruppen uppnådde ett cCCyR inom de 12 första behandlingsmånaderna jämfört med patienter i imatinib-gruppen. Effekten av dasatinib demonstrerades konsekvent mellan olika subgrupper inklusive ålder, kön och Hasford Score vid ursprungsvärdet.

**Tabell 9: Effektresultat från en fas III studie hos nydiagnostiserade patienter med KML i kronisk fas**

	dasatinib N=259	imatinib n=260	p-värde
Svarsfrekvens (95% KI)			
<b>Cytogenetiskt svar</b>			
<b>Inom 12 månader</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1–71,9)	p< 0,007*
CCyR <sup>b</sup>	85,3% (80,4–89,4)	73,5% (67,7–78,7)	—
<b>Inom 24 månader</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	80,3%	74,2%	—
CCyR <sup>b</sup>	87,3%	82,3%	—
<b>Inom 36 månader</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	82,6%	77,3%	—
CCyR <sup>b</sup>	88,0%	83,5%	—
<b>Inom 48 månader</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	82,6%	78,5%	—
CCyR <sup>b</sup>	87,6%	83,8%	—
<b>Inom 60 månader</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	83,0%	78,5%	—
CCyR <sup>b</sup>	88,0%	83,8%	—
<b>Betydande molekylärt svar (MMR)<sup>c</sup></b>			
<b>12 månader</b>	52,1% (45,9–58,3)	33,8% (28,1–39,9)	p< 0,00003*
<b>24 månader</b>	64,5% (58,3–70,3)	50% (43,8–56,2)	—

<b>36 månader</b>	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	—
<b>48 månader</b>	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	—
<b>60 månader</b>	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0,0021
<b>Risikkvot</b>			
<b>Inom 12 månader (99,99% KI)</b>			
Tid till cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Tid till MMR	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
Varaktighet av cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
<b>Inom 24 månader (95% KI)</b>			
Tid till cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		—
Tid till MMR	1,69 (1,34-2,12)		—
Varaktighet av cCCyR	0,77 (0,55-1,10)		—
<b>Inom 36 månader (95% KI)</b>			
Tid till cCCyR	1,48 (1,22-1,80)		—
Tid till MMR	1,59 (1,28-1,99)		—
Varaktighet av cCCyR	0,77 (0,53-1,11)		—
<b>Inom 48 månader (95% KI)</b>			
Tid till c CCyR	1,45 (1,20-1,77)		—
Tid till MMR	1,55 (1,26-1,91)		—
Varaktighet av cCCyR	0,81 (0,56-1,17)		—
<b>Inom 60 månader (95% KI)</b>			
Tid till cCCyR	1,46 (1,20-1,77)		p=0,0001
Tid till MMR	1,54 (1,25-1,89)		p<0,0001
Varaktighet av cCCyR	0,79 (0,55-1,13)		p=0,1983

<sup>a</sup> Bekräftat fullständigt cytogenetiskt svar (cCCyR) definieras som ett svar noterat vid två, på varandra följande, tillfällen (minst 28 dagar emellan).

<sup>b</sup> Fullständigt cytogenetiskt svar (CCyR) baseras på en enda cytogenetisk utvärdering av benmärg.

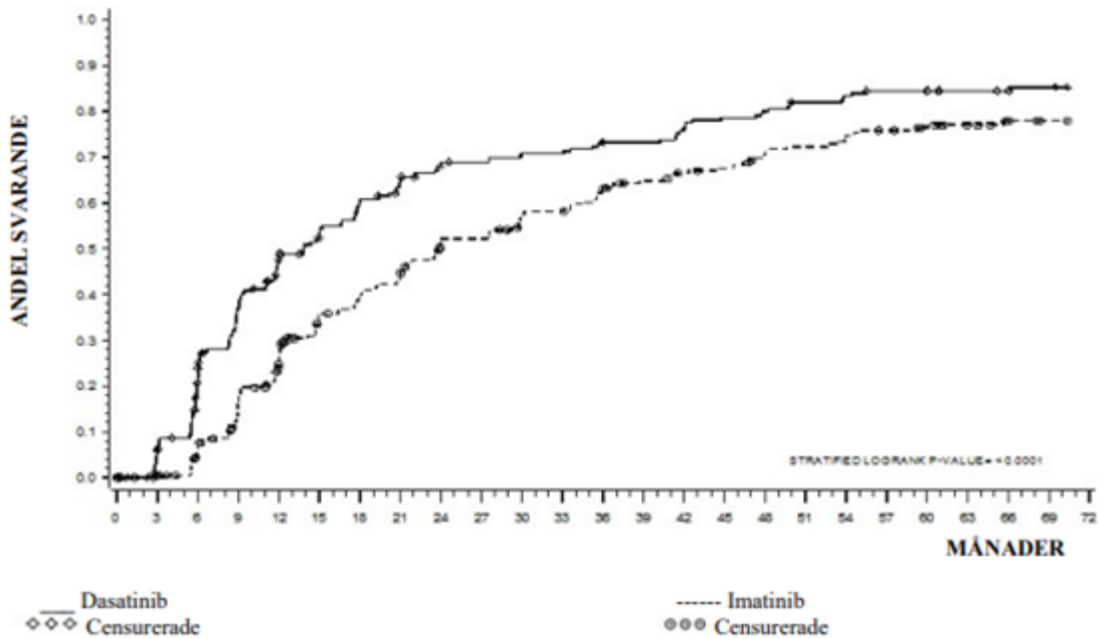
<sup>c</sup> Betydande molekylärt svar (vid en given tidpunkt) definierades som BCR-ABL-förhållanden  $\leq 0,1\%$  med RQ-PCR av perifera blodprover standardiserade efter den internationella skalan. Dessa är kumulativa frekvenser med kortast uppföljningstid för det specificerade tidsintervallet.

\* Justerad för Hasford Score och indikerad statistisk signifikans vid en förutbestämd nominell nivå av signifikans. KI = konfidensintervall

Hos patienter med bekräftat CCyR var mediantid till cCCyR, vid 60 månaders uppföljning, 3,1 månader hos dasatinib-gruppen och 5,8 månader hos imatinibgruppen. Hos patienter med ett MMR var mediantiden till MMR, vid 60 månaders uppföljning, 9,3 månader hos dasatinib-gruppen och 15,0 månader hos imatinibgruppen. Dessa resultat överensstämmer med de vid 12, 24 och 36 månader.

Tiden till MMR visas grafiskt i bild 1. Tiden till MMR var genomgående kortare hos dasatinib-behandlade patienter jämfört med imatinib-behandlade patienter.

### Bild 1: Kaplan-Meier-beräkningar av tiden till betydande molekylärt svar (MMR)

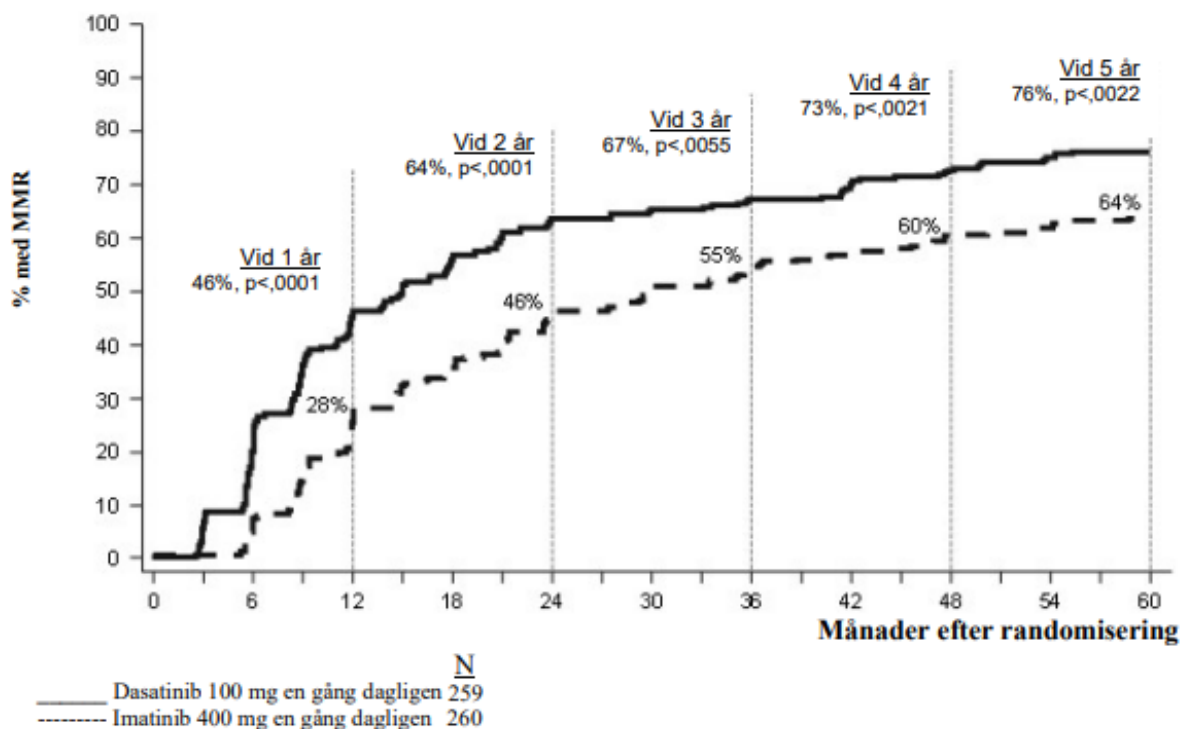


GRUPP	# SVARANDE / # RANDOMISERADE	RISKKVOT (95% KI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib över imatinib		1,54 (1,25 - 1,89)

Frekvensen av cCCyR hos dasatinib-gruppen respektive imatinib-gruppen var inom 3 månader (54% respektive 30%), 6 månader (70% respektive 56%), 9 månader (75% respektive 63%), 24 månader (80% respektive 74%) och 36 månader (83% respektive 77%), 48 månader (83% respektive 79%) och 60 månader (83% respektive 79%), lika med det primära effektmåttet. Frekvensen av MMR hos dasatinib-gruppen respektive imatinib-gruppen var inom 3 månader (8% respektive 0,4%), 6 månader (27% respektive 8%), 9 månader (39% respektive 18%), 12 månader (46% respektive 28%), 24 månader (64% respektive 46%), 36 månader (67% respektive 55%), 48 månader (73% respektive 60%) och 60 månader (76% respektive 64%) också lika med det primära effektmåttet.

MMR-frekvenserna vid specifika tidpunkter visas grafiskt i bild 2. Tiden till MMR var genomgående kortare hos dasatinib-behandlade patienter jämfört med imatinib-behandlade patienter.

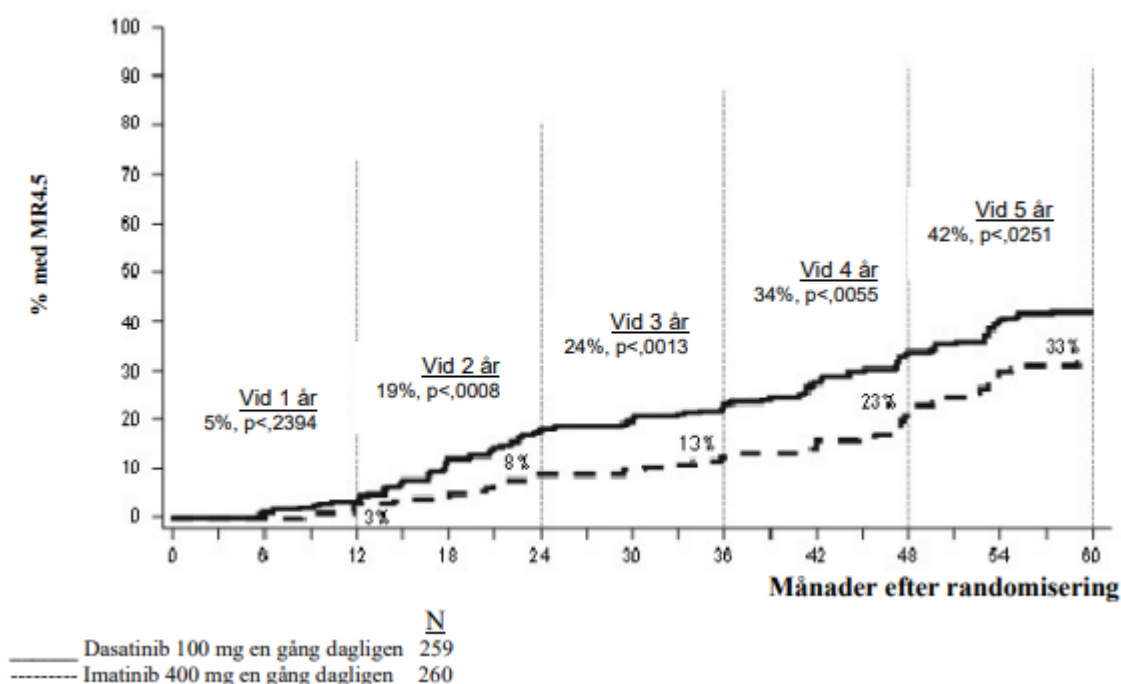
**Bild 2: MMR-frekvenser över tid – alla randomiserade patienter i en fas III-studie med nydiagnostiserade patienter med KML i kronisk fas**



Andelen patienter som uppnådde ett BCR-ABL-förhållande av  $\leq 0,01\%$  (4 log minskning) vid en given tidpunkt var högre i dasatinib-gruppen jämfört med imatinib-gruppen (54,1% jämfört med 45%). Andelen patienter som uppnådde ett BCR-ABL-förhållande av  $\leq 0,0032\%$  (4,5 log minskning) vid en given tidpunkt var högre i dasatinib-gruppen jämfört med imatinib-gruppen (44% jämfört med 34%).

MR4.5-frekvenserna över tid visas grafiskt i bild 3. MR4.5-frekvenserna över tid var genomgående högre i dasatinib-behandlade patienter jämfört med imatinib-behandlade patienter.

**Bild 3: MR4.5-frekvenser över tid – alla randomiserade patienter i en fas III-studie med nydiagnostiserade patienter med KML i kronisk fas**



I varje riskgrupp, enligt Hasford Score, var frekvensen av MMR, vid en given tidpunkt, högre i dasatinib-gruppen jämfört med imatinib-gruppen (låg risk: 90% respektive 69%; intermediär risk 71% respektive 65%; hög risk 67% respektive 54%).

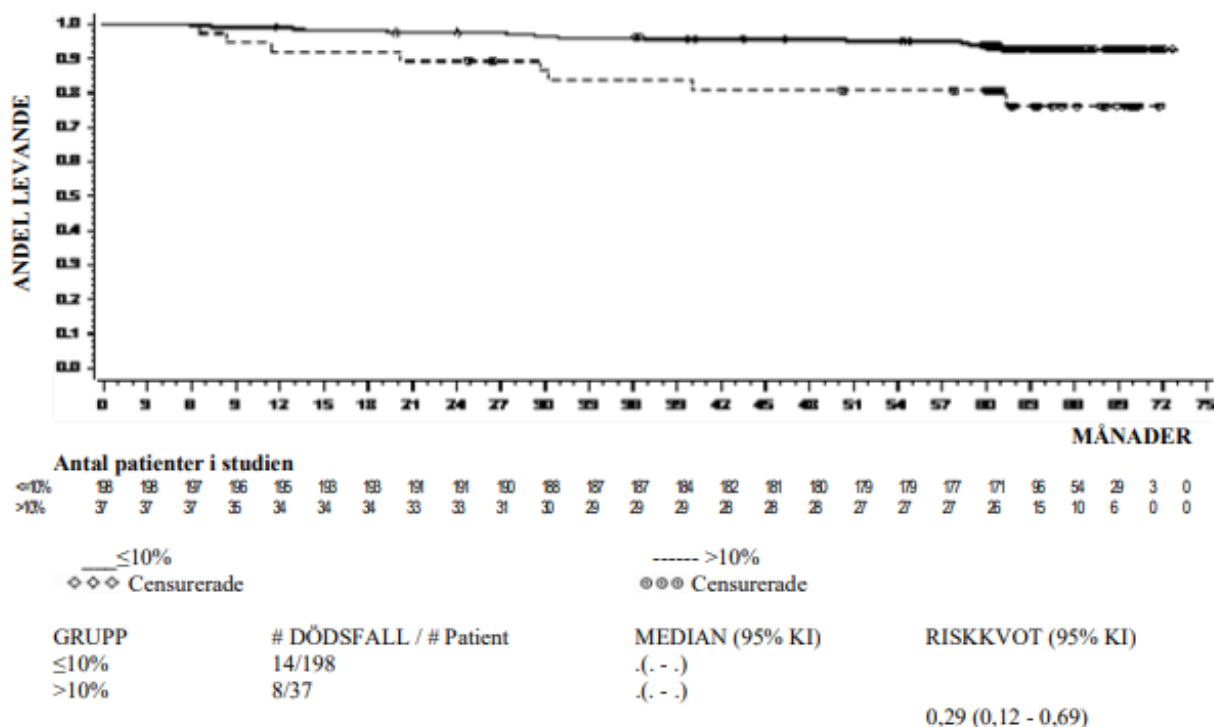
I ytterligare en analys, uppnådde fler dasatinib-behandlade patienter (84%) ett tidigt molekyllärt svar (definierat som BCR-ABL-nivåerna < 10% vid 3 månader) jämfört med imatinib-behandlade patienter (64%). Patienter som uppnådde en tidig molekyllärt svar hade en lägre risk för transformation, högre frekvens av progressionsfri överlevnad (progression-free survival=PFS) och högre frekvens av total överlevnad (overall survival=OS), som visas i tabell 10.

**Tabell 10: Dasatinib-patienter med BCR-ABL ≤ 10% och > 10% vid 3 månader**

Dasatinib N = 235	Patienter med BCR-ABL ≤ 10% vid 3 månader	Patienter med BCR-ABL > 10% vid 3 månader
Antal patienter (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformation vid 60 månader, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Frekvens av PFS at 60 månader (95% KI)	92,0% (89,6, 95,2)	73,8% (52,0, 86,8)
Frekvens av OS at 60 månader (95% KI)	93,8% (89,3, 96,4)	80,6% (63,5, 90,2)

Frekvensen för total överlevnad vid specifika tidpunkter visas grafiskt i bild 4. Frekvensen för total överlevnad var genomgående högre hos dasatinib-behandlade patienter som uppnådde BCR-ABL nivå ≤ 10 % vid 3 månader än de som inte gjorde det.

**Bild 4: "Landmark Plot" för total överlevnad med dasatinib utifrån BCR-ABL-nivå (≤ 10% eller > 10%) vid 3 månader i en fas III-studie hos nydiagnostiserade patienter med KML i kronisk fas**



Sjukdomsprogression definierades som ökning av vita blodceller trots lämplig behandling, förlust av CHR, delvis CyR eller CCyR, progression till accelererad fas eller blastkris, eller död. Den uppskattade 60-månaders PFS-frekvensen var 88,9% (KI: 84%-92,4%) för både dasatinib-gruppen och för imatinib-gruppen. Vid 60 månader hade färre av de dasatinib-behandlade patienterna (n = 8;3%),



jämfört med (n = 15; 5,8%) de imatinib-behandlade patienterna, övergått i accelererad fas eller blastkris. Den uppskattade överlevnadsfrekvensen vid 60 månader var 90,9% (KI: 86,6%-93,8%) för dasatinib-behandlade patienter och 89,6% (KI: 85,2%-92,8%) för imatinib-behandlade patienter. Det var ingen skillnad i OS (HR 1,01, 95% KI: 0,58-1,73, p=0,9800) och PFS (HR 1,00, 95% KI: 0,58-1,72, p=0,9998) mellan dasatinib och imatinib.

För patienter med sjukdomsprogression eller avbrott i dasatinib- eller imatinib-behandlingen utfördes BCR-ABL-sekvensbestämning med hjälp av blodprov, i de fall sådana fanns tillgängliga. En liknande mutationsfrekvens observerades i båda behandlingsarmarna. Mutationerna hos dasatinib-behandlade patienter var T315I, F317I/L och V299L. Ett annat mutationsspektrum noterades i imatinib-armen. Baserat på *in vitro*-data verkar dasatinib inte vara aktivt mot T315I-mutationen.

#### KML i kronisk fas – Resistens eller intolerans vid tidigare imatinib-behandling

Två kliniska studier genomfördes med patienter som var resistent eller intolerant mot imatinib; det primära effektmåttet i dessa studier vad gäller läkemedelseffekt var betydande cytogenetiskt svar (Major Cytogenetic Response = MCyR):

##### *Studie 1*

En öppen, randomiserad, icke-jämförande multicenterstudie genomfördes hos patienter med terapivikt på initial behandling med 400 eller 600 mg imatinib. De randomiserades (2:1) till antingen dasatinib (70 mg två gånger dagligen) eller imatinib (400 mg två gånger dagligen). Crossover till den andra behandlingsarmen var tillåten om patienterna visade tecken på sjukdomsprogress eller intolerans som inte kunde hanteras med dosjustering. Det primära effektmåttet var MCyR vid 12 veckor. Resultat finns tillgängliga för 150 patienter: 101 randomiserades till dasatinib och 49 till imatinib (alla resistent mot imatinib). Mediantiden från diagnos till randomisering var 64 månader hos dasatinibgruppen och 52 månader hos imatinib-gruppen.

Alla patienter som deltog i studien hade genomgått omfattande behandling före studiestart. Fullständigt hematologiskt svar (CHR) på imatinib hade tidigare uppnåtts hos 93% av den totala patientpopulationen. Ett MCyR på imatinib uppnåddes hos 28% av patienterna i dasatinib-armen och 29% av patienterna i imatinib-armen före studiens början.

Behandlingens medianduration var 23 månader för dasatinib (med 44% av patienterna hittills behandlade i > 24 månader) och 3 månader för imatinib (med 10% av patienterna hittills behandlade i > 24 månader). Nittiotre procent av patienterna i dasatinib-armen och 82% av patienterna i imatinibarmen uppnådde CHR före crossover.

Efter 3 månader erhöles MCyR oftare hos patienterna i dasatinib-armen (36%) än hos patienterna i imatinib-armen (29%). Noterbart är att 22% av patienterna rapporterade ett fullständigt cytogenetiskt svar (CCyR) i dasatinib-armen, medan enbart 8% uppnådde CCyR i imatinib-armen. Med längre behandling och uppföljning (median på 24 månader) uppnåddes MCyR hos 53% av de dasatinib-behandlade patienterna (CCyR hos 44%) och hos 33% av de imatinib-behandlade patienterna (CCyR hos 18%) före crossover. Hos patienter som hade behandlats med imatinib 400 mg före studiestart uppnåddes MCyR hos 61% av patienterna i dasatinib-armen och hos 50% av patienterna i imatinib-armen.

Baserat på Kaplan-Meier beräkningar var andelen patienter som bibehöll MCyR i 1 år 92% (95% KI: [85%-100%]) för dasatinib (CCyR 97%, 95% KI: [92%-100%]) och 74% (95% KI: [49%-100%]) för imatinib (CCyR 100%). Andelen patienter som bibehöll MCyR i 18 månader var 90% (95% KI: [82%-98%]) för dasatinib (CCyR 94%, 95% KI: [87%-100%]) och 74% (95% KI: [49%-100%]) för imatinib (CCyR 100%).

Baserat på Kaplan-Meier beräkningar var andelen patienter som hade progressionsfri överlevnad (PFS) i 1 år 91% (95% KI: [85%-97%]) för dasatinib och 73% (95% KI: [54%-91%]) för imatinib. Andelen patienter som hade progressionsfri överlevnad (PFS) i 2 år var 86% (95% KI: [78%-93%]) för dasatinib och 65% (95% KI: [43%-87%]) för imatinib.

Totalt 43% av patienterna i dasatinib-armen och 82% i imatinib-armen sviktade på behandlingen definierat som sjukdomsprogress eller crossover till den andra behandlingsarmen (bristande svar, intolerans mot studieläkemedlet, etc.).

Frekvensen av betydande molekyllärt svar (definierat som andel BCR-ABL/kontroll-transkript  $\leq 0,1\%$  analyserat med RQ-PCR i perifert blod före crossover var 29% för dasatinib och 12% för imatinib.

### *Studie 2*

En öppen, enarmad multicenterstudie genomfördes med patienter som var resistenta eller intoleranta mot imatinib (dvs. patienter som upplevde signifikant toxicitet under behandlingen med imatinib, vilket hindrade fortsatt behandling).

Totalt 387 patienter fick dasatinib 70 mg två gånger dagligen (288 resistenta och 99 intoleranta). Mediantiden från diagnos till behandlingsstart var 61 månader. Den övervägande delen av patienterna (53%) hade fått tidigare behandling med imatinib i mer än tre år. De flesta av de resistenta patienterna (72%) hade fått > 600 mg imatinib. Förutom imatinib hade 35% av patienterna tidigare fått cytostatika, 65% hade tidigare fått interferon och 10% hade tidigare fått stamcellstransplantation. Trettioåtta procent av patienterna hade initialt mutationer kända för att medföra resistens mot imatinib. Mediandurationen för behandlingen med dasatinib var 24 månader, 51% av patienterna har hittills behandlats i > 24 månader. Effekresultaten redovisas i tabell 11. MCyR uppnåddes hos 55% av de imatinib-resistenta patienterna och hos 82% av de imatinib-intoleranta patienterna. Med minst 24 månaders uppföljning hade endast 21 av de 240 patienterna som uppnått MCyR progredierat och mediandurationen för MCyR hade inte uppnåtts.

Baserat på Kaplan-Meier beräkningar bibehöll 95% (95% KI: [92%-98%]) av patienterna MCyR i 1 år och 88% (95% KI: [83%-93%]) bibehöll MCyR i 2 år. Andelen patienter som bibehöll CCyR i 1 år var 97% (95% KI: [94%-99%]) och andelen patienter som bibehöll CCyR i 2 år var 90% (95% KI: [86%-95%]). Fyrtiotvå procent av de imatinib-resistenta patienterna utan tidigare MCyR med imatinib (n= 188) uppnådde MCyR med dasatinib.

Det förekom 45 olika BCR-ABL-mutationer hos 38% av patienterna i denna kliniska studie. Fullständigt hematologiskt svar eller MCyR uppnåddes av patienter med en mängd BCR-ABL-mutationer som förknippas med imatinib-resistens förutom T315I. Svarefrekvensen för MCyR vid 2 år var liknande, oberoende av om patienterna vid starten hade någon BCR-ABL-mutation (63%), P-loop-mutation (61%) eller ingen mutation (62%).

Hos imatinib-resistenta patienter var den beräknade frekvensen av PFS 88% (95% KI: [84%-92%]) vid 1 år och 75% (95% KI: [69%-81%]) vid 2 år. Hos imatinib-intoleranta patienter var den beräknade frekvensen av PFS 98% (95% KI: [95%-100%]) vid 1 år och 94% (95% KI: [88%-99%]) vid 2 år.

Frekvensen av betydande molekyllärt svar vid 24 månader var 45% (35% för imatinib-resistenta patienter och 74% för imatinib-intoleranta patienter).

### *Accelererad fas av KML*

En öppen, enarmad, multicenterstudie genomfördes med patienter som var intoleranta eller resistenta mot imatinib. Totalt 174 patienter fick dasatinib 70 mg två gånger dagligen (161 resistenta och 13 intoleranta mot imatinib). Mediantiden från diagnos till behandlingsstart var 82 månader. Mediandurationen för behandling med dasatinib var 14 månader då hittills 31% av patienterna behandlats i > 24 månader. Frekvensen av betydande molekyllärt svar (bedömd för 41 patienter med CCyR) var 46% vid 24 månader. Ytterligare effekresultat redovisas i tabell 11.

### *Myeloid blastkris av KML*

En öppen, enarmad, multicenterstudie genomfördes med patienter som var intoleranta eller resistenta mot imatinib. Totalt 109 patienter fick dasatinib 70 mg två gånger dagligen (99 resistenta och 10 intoleranta mot imatinib). Mediantiden från diagnos till behandlingsstart var 48 månader. Mediandurationen för behandling med dasatinib var 3,5 månader då hittills 12% av patienterna behandlats i > 24 månader. Frekvensen av betydande molekyllärt svar (bedömd för 19 patienter med CCyR) var 68% vid 24 månader. Ytterligare effekresultat redovisas i tabell 11.

### KML i lymfoid blastkris och Ph+ ALL

En öppen, enarmad, multicenterstudie genomfördes hos patienter med KML i lymfoid blastkris eller Ph+ ALL, som var resistent eller intolerant mot tidigare imatinib-behandling. Totalt 48 patienter med KML i lymfoid blastkris fick dasatinib 70 mg två gånger dagligen (42 resistent och 6 intolerant mot imatinib). Mediantiden från diagnos till behandlingsstart var 28 månader. Mediandurationen för behandling med dasatinib var 3 månader då hittills 2% av patienterna behandlats i > 24 månader. Frekvensen av betydande molekyllärt svar (alla 22 behandlade patienter med CCyR) var 50% vid 24 månader. Därutöver fick 46 patienter med Ph+ ALL dasatinib 70 mg två gånger dagligen (44 resistent och 2 intolerant mot imatinib). Mediantiden från diagnos till behandlingsstart var 18 månader. Mediandurationen för behandling med dasatinib var 3 månader då hittills 7% av patienterna behandlats i > 24 månader. Frekvensen av betydande molekyllärt svar (alla 25 behandlade patienter med CCyR) var 52% vid 24 månader. Ytterligare effektresultat redovisas i tabell 11. Noterbart är att betydande hematologiska svar (Major Haematologic Response = MaHR) uppnåddes snabbt. (De flesta svaren kom inom 35 dagar efter den första dasatinib-administreringen hos patienter med KML i lymfoid blastkris och inom 55 dagar hos patienter med Ph+ ALL).

**Tabell 11: Effekt i enarmade fas II-studier med dasatinib<sup>a</sup>**

	<b>Kronisk fas (n= 387)</b>	<b>Accelererad fas (n= 174)</b>	<b>Myeloid blastkris (n= 109)</b>	<b>Lymfoid blastfas (n= 48)</b>	<b>Ph+ ALL (n= 46)</b>
<b>Hematologiskt svar<sup>b</sup> (%)</b>					
MaHR (95% KI)	Ej relevant	<b>64% (57-72)</b>	<b>33% (24-43)</b>	<b>35% (22-51)</b>	<b>41% (27-57)</b>
CHR (95% KI)	<b>91% (88-94)</b>	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% KI)	Ej relevant	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Varaktighet av MaHR (%; Kaplan-Meier-beräkningar)					
1 år	Ej relevant	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 år	Ej relevant	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
<b>Cytogenetiskt svar<sup>c</sup> (%)</b>					
MCyR (95% KI)	<b>62% (57-67)</b>	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95% KI)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
<b>Överlevnad (%; Kaplan-Meier-beräkningar)</b>					
Progressionsfri					
1 år	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 år	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Total					
1 år	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 år	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

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

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

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

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

CHR (avancerad KML/Ph+ ALL): Vita blodkroppar ≤ institutionellt ULN, B-Neut ≥ 1 000/mm<sup>3</sup>, trombocyter ≥ 100 000/mm<sup>3</sup>, inga blaster eller promyelocyter i perifert blod, benmärgsblaster ≤ 5%, < 5% myelocyter plus metamyelocyter i perifert blod, < 20% basofiler i perifert blod och inget extramedullärt engagemang.

NEL: samma kriterier som för CHR men B-Neut ≥ 500/mm<sup>3</sup> och < 1 000/mm<sup>3</sup> och/eller trombocyter ≥ 20 000/mm<sup>3</sup> och ≤ 100 000/mm<sup>3</sup>.

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

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

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

Fas III kliniska studier hos patienter med KML i kronisk, accelererad eller myeloid blastkris och Ph+ ALL som var resistent eller intolerant mot imatinib

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

*Studie 1*

I studien med KML i kronisk fas, var det primära effektmåttet MCyR hos imatinib-resistenta patienter. Det huvudsakliga sekundära effektmåttet var MCyR med avseende på total daglig dosnivå hos de imatinib-resistenta patienterna. Andra sekundära effektmått inkluderade durationen av MCyR, PFS, samt total överlevnad. Totalt 670 patienter, varav 497 som var imatinib-resistenta, randomiserades till grupper som fick behandling med dasatinib 100 mg en gång dagligen, 140 mg en gång dagligen, 50 mg två gånger dagligen, eller 70 mg två gånger dagligen. Mediantiden för behandling, för alla patienter som fortfarande stod på behandling vid minst 5 års uppföljning (n=205), var 59 månader (intervall 28-66 månader). Behandlingens mediantiduration för alla patienter vid 7 års uppföljning var 29,8 månader (intervall < 1-92,9 månader).

Effekt erhöles i samtliga dasatinibs behandlingsgrupper med dosering en gång dagligen, vilket visar att effekten var jämförbar med (ej lägre än) effekten av doseringen två gånger dagligen vad gäller det primära effektmåttet (skillnad i MCyR 1,9%; 95% konfidensintervall [-6,8%-10,6%]); men behandlingsregimen 100 mg en gång dagligen uppvisade bättre säkerhet och tolerabilitet. Effekresultaten redovisas i tabellerna 12 och 13.

**Tabell 12: Effekten av dasatinib i fas III dosoptimeringsstudien: imatinib-resistenta eller -intoleranta patienter med KML i kronisk fas (2-års resultat)<sup>a</sup>**

<b>Alla patienter</b>	<b>n=167</b>
<b>Imatinib-resistenta patienter</b>	<b>n=124</b>
<b>Hematologisk svarsfrekvens<sup>b</sup> (%) (95% KI)</b>	
CHR	<b>92% (86–95)</b>
<b>Cytogenetiskt svar<sup>c</sup> (%) (95% KI)</b>	
MCyR	
Alla patienter	<b>63% (56–71)</b>
Imatinib-resistenta patienter	<b>59% (50–68)</b>
CCyR	
Alla patienter	<b>50% (42–58)</b>
Imatinib-resistenta patienter	<b>44% (35–53)</b>
<b>Betydande molekyllärt svar hos patienter som uppnår CCyR<sup>d</sup> (%) (95% KI)</b>	
Alla patienter	<b>69% (58–79)</b>
Imatinib-resistenta patienter	<b>72% (58–83)</b>

<sup>a</sup> Resultat vid rekommenderad startdos 100 mg en gång dagligen

<sup>b</sup> Hematologiska svarskriterier (alla svar bekräftade efter 4 veckor): Fullständigt hematologiskt svar (CHR) (KML i kronisk fas): WBC ≤ det institutionella övre normala gränsvärdet, trombocyter <450,000/mm<sup>3</sup>, inga blaster eller promyelocyter i perifert blod, <5% myelocyter plus metamyelocyter i perifert blod, <20% basofiler i perifert blod, och inget extramedullärt engagemang

<sup>c</sup> Cytogenetiska svarskriterier: fullständigt (0% Ph+ metafaser) eller partiellt (>0%–35%). MCyR (0%–35%) innefattar både fullständigt och partiellt svar.

<sup>d</sup> Kriterier för betydande molekyllärt svar: Definieras som BCR-ABL/kontrolltranskript ≤0,1% analyserat med RQ-PCR i perifert blod.

**Tabell 13: Långtidseffekten av dasatinib i fas III dosoptimeringsstudien: imatinib-resistenta eller -intoleranta patienter med KML i kronisk fas<sup>a</sup>**

	Minsta uppföljningsperiod			
	1 år	2 år	5 år	7 år
<b>Betydande molekyllärt svar</b>				
Alla patienter	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Imatinib-resistenta patienter	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Imatinib-intoleranta patienter	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
<b>Progressionsfri överlevnad<sup>b</sup></b>				
Alla patienter	90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Imatinib-resistenta patienter	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Imatinib-intoleranta patienter	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
<b>Total överlevnad</b>				
Alla patienter	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Imatinib-resistenta patienter	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Imatinib-intoleranta patienter	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

<sup>a</sup> Resultat vid rekommenderad startdos 100 mg en gång dagligen.

<sup>b</sup> Progression definierades som ökande antal vita blodkroppar, avsaknad av CHR eller MCyR,  $\geq 30\%$  ökning av Ph+ metafaser, konfirmerad accelererad fas/blastisk fas, eller död. Progressionsfri överlevnad analyserades utifrån avsikt att behandla-principen och patienterna följdes upp till och med biverkningar inklusive efterföljande terapi.

Andelen patienter som bibehöll MCyR i 18 månader var 93% (95% KI: [88%-98%]) för de som behandlades med dasatinib 100 mg en gång dagligen baserat på Kaplan-Meier-beräkningar.

Effekten utvärderades även hos patienter som var intoleranta mot imatinib. Hos denna patientgrupp som fick 100 mg en gång dagligen uppnåddes MCyR hos 77% och CCyR hos 67%.

### Studie 2

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

Doseringen en gång dagligen gav en effekt som var jämförbar med (ej lägre än) doseringen två gånger dagligen vad gäller det primära effektmåttet (skillnad i MaHR 0,8%; 95% konfidensintervall [-7,1% - 8,7%]); men behandlingsregimen 140 mg en gång dagligen uppvisade bättre säkerhet och tolerabilitet. Svansfrekvenserna redovisas i tabell 14.

**Tabell 14: Effekten av dasatinib i fas III dosoptimeringsstudien: KML i avancerad fas och Ph+ ALL (2-årsresultat)<sup>a</sup>**

	Accelererad fas (n= 158)	Myeloid blas tkris (n= 75)	Lymföid blastfas (n= 33)	Ph+ALL (n= 40)
<b>MaHR<sup>b</sup></b> (95% KI)	66% (59-74)	28% (18-40)	42% (26-61)	38% (23-54)
<b>CHR<sup>b</sup></b> (95% KI)	47% (40-56)	17% (10-28)	21% (9-39)	33% (19-49)
<b>NEL<sup>b</sup></b> (95% KI)	19% (13-26)	11% (5-20)	21% (9-39)	5% (1-17)
<b>MCyR<sup>c</sup></b> (95% KI)	39% (31-47)	28% (18-40)	52% (34-69)	70% (54-83)

CCyR (95% KI)	32% (25-40)	17% (10-28)	39% (23-58)	50% (34-66)
<sup>a</sup>	Resultat vid rekommenderad startdos 140 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.2).			
<sup>b</sup>	Hematologiska svarkriterier (alla svar bekräftade efter 4 veckor): Betydande hematologiskt svar (Major Haematologic Response = MaHR) = fullständigt hematologiskt svar (Complete Haematologic Response = CHR) + inga tecken på leukemi (No Evidence of Leukemia = NEL). CHR: WBC ≤ det institutionella övre normala gränsvärdet, B-Neut ≥ 1 000/mm <sup>3</sup> , trombocyter ≥ 100 000/mm <sup>3</sup> , inga blaster eller promyelocyter i perifert blod, blaster i benmärg ≤ 5%, < 5% myelocyter plus metamyelocyter i perifert blod, < 20% basofiler i perifert blod och inget extramedullärt engagemang. NEL: samma kriterier som för CHR men B-Neut ≥ 500/mm <sup>3</sup> och < 1 000/mm <sup>3</sup> , eller trombocyter ≥ 20 000/mm <sup>3</sup> och ≤ 100 000/mm <sup>3</sup> .			
<sup>c</sup>	MCyR innefattar både fullständigt (0% Ph+ metaphases) och partiellt (> 0%-35%) svar. KI = konfidensintervall; ULN (Upper Limit of Normal range) = övre normala gränsvärdet.			

Hos patienter med KML i accelererad fas, som fick 140 mg en gång dagligen, uppnåddes inte mediandurationen för MaHR och total överlevnad. Median PFS var 25 månader.

Hos patienter med KML i myeloid blastfas, som behandlades med 140 mg en gång dagligen, var mediandurationen för MaHR 8 månader, median-PFS var 4 månader och median total överlevnad var 8 månader. Hos patienter med KML i lymfoid blastfas som behandlades med 140 mg en gång dagligen var mediandurationen för MaHR 5 månader, median-PFS var 5 månader och median total överlevnad var 11 månader.

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

### Pediatrisk population

#### Pediatriska patienter med KML

Bland 130 patienter med KML i kronisk fas som behandlades i två pediatrika studier, en fas I, öppen, icke-randomiserad dosstudie och en fas II, öppen, icke-randomiserad studie, 84 patienter (alla från fas II-studien) nydiagnostiserade med KML i kronisk fas och 46 patienter (17 från fas I-studien och 29 från fas II-studien) var resistenta eller intoleranta mot tidigare behandling med imatinib. Nittiosju av 130 pediatrika patienter med KML i kronisk fas behandlades med dasatinib tabletter 60 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen (maximal dos på 100 mg en gång dagligen för patienter med hög BSA). Patienterna behandlades till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Viktiga effektmått var: fullständigt cytogenetiskt svar (CCyR), betydande cytogenetiskt svar (MCyR) och betydande molekyllärt svar (MMR). Resultaten redovisas i tabell 15.

**Tabell 15: Effekten av dasatinib hos pediatrika patienter med KML i kronisk fas**  
**Kumulativt svar över tid efter minsta uppföljnings tid**

	3 månader	6 månader	12 månader	24 månader
<b>CCyR (95% KI)</b>				
Nydiagnostiserade (N = 51) <sup>a</sup>	43,1% (29,3, 57,8)	66,7% (52,1, 79,2)	96,1% (86,5, 99,5)	96,1% (86,5, 99,5)
Tidigare imatinib (N = 46) <sup>b</sup>	45,7% (30,9, 61,0)	71,7% (56,5, 84,0)	78,3% (63,6, 89,1)	82,6% (68,6, 92,2)
<b>MCyR (95% KI)</b>				
Nydiagnostiserade (N = 51) <sup>a</sup>	60,8% (46,1, 74,2)	90,2% (78,6, 96,7)	98,0% (89,6, 100)	98,0% (89,6, 100)
Tidigare imatinib (N = 46) <sup>b</sup>	60,9% (45,4, 74,9)	82,6% (68,6, 92,2)	89,1% (76,4, 96,4)	89,1% (76,4, 96,4)
<b>MMR (95% KI)</b>				

Nydiagnostiserade (N = 51) <sup>a</sup>	7,8% (2,2, 18,9)	31,4% (19,1, 45,9)	56,9% (42,2, 70,7)	74,5% (60,4, 85,7)
Tidigare imatinib (N = 46) <sup>b</sup>	15,2% (6,3, 28,9)	26,1% (14,3, 41,1)	39,1% (25,1, 54,6)	52,2% (36,9, 67,1)

<sup>a</sup> Pediatrika patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas som fick oral tablettformulering i en fas II-studie.

<sup>b</sup> Pediatrika patienter med imatinibresistent eller intolerant KML i kronisk fas som fick oral tablettformulering i fas I- och fas II-studier.

I fas I-studien med pediatrika patienter var mediandurationen för PFS 53,6 månader och OS-frekvensen 82,4% efter minst 7 års uppföljning för de 17 patienter med imatinibresistent eller -intolerant KML i kronisk fas.

I fas II-studien med pediatrika patienter som fått tablettformuleringen var den uppskattade PFS-frekvensen vid 24 månader 94,0% (82,6, 98,0) för de 51 patienterna med nydiagnostiserad KML i kronisk fas och 81,7% (61,4, 92,0) för de 29 patienter med imatinibresistent/intolerant KML i kronisk fas. Efter 24 månaders uppföljning var OS 100% för nydiagnostiserade patienter och 96,6% för imatinibresistenta eller -intoleranta patienter.

I fas II-studien för pediatrika patienter progredierade 1 nydiagnostiserad patient och 2 imatinibresistenta eller -intoleranta patienter till KML i blastfas.

Trettiofyre nydiagnostiserade pediatrika patienter med KML i kronisk fas fick dasatinib pulver till oral suspension i en dos av 72 mg/ml<sup>2</sup>. Denna dos innebär 30% lägre exponering jämfört med den rekommenderade dosen. Hos dessa patienter var CCyR 87,9% [95% KI: (71,8-96,6)] och MMR 45,5% [95% KI: (28,1-63,6)] vid 12 månader.

Bland de dasatinibbehandlade pediatrika patienterna med KML i kronisk fas, som tidigare exponerats för imatinib, var mutationerna som detekterades vid slutet av behandlingen: T315A, E255K och F317L. Emellertid detekterades också E255K och F317L före behandling. Inga mutationer detekterades hos nydiagnostiserade patienter med KML i kronisk fas vid slutet av behandlingen.

### Pediatrika patienter med ALL

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

I denna multicenter, historiskt kontrollerade, fas II-studie med dasatinib, i tillägg till standardbehandling med kemoterapi, fick 106 pediatrika patienter med nydiagnostiserad Ph+ ALL, av vilka 104 patienter hade konfirmerad Ph+ ALL, en daglig dos av dasatinib på 60 mg/m<sup>2</sup> i en kontinuerlig doseringsregim, kombinerat med kemoterapi, i upp till 24 månader. Åttiofyra patienter fick enbart dasatinib i tablettform, 24 patienter fick dasatinib pulver till oral suspension åtminstone en gång, och 8 patienter fick enbart dasatinib pulver till oral suspension. Kemoterapibehandlingen var densamma som användes i studien AIEOP-BFM ALL 2000 (kombinationer av standardprodukter). Det primära effektmåttet var 3 års eventfri överlevnad (Event Free Survival=EFS) med resultatet 65,5% (55,5, 73,7).

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

Negativitetshastigheterna av MRD var vid slutet av induktion och konsolidering, mätt med flödescytometri, 66,0% respektive 84,0%.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

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

### Absorption

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

Data från friska frivilliga försökspersoner som fick en enkeldos på 100 mg dasatinib 30 minuter efter en fettrik måltid visade på 14% ökning i dasatinibs genomsnittliga AUC. En måltid med lågt fettinnehåll 30 minuter före intag av dasatinib resulterade i en ökning på 21% av dasatinibs genomsnittliga AUC. De observerade effekterna av matintag avspeglar inte kliniskt relevanta förändringar i exponering. Exponeringsvariabiliteten för dasatinib är högre vid fasta (47 % C.V.) jämfört med efter måltid med låg fetthalt (39 % C.V.) och efter måltid med hög fetthalt (32 % C.V.).

Baserat på den farmakokinetiska analysen av patientpopulationen, beräknas variabiliteten i dasatinibexponering framför allt bero på att biotillgängligheten varierar vid olika tillfällen (44 % C.V.) och i mindre utsträckning på interindividuell variation i biotillgänglighet och clearance (30 % respektive 32 % C.V.). Den slumpmässiga variationen i exponering vid olika tillfällen förväntas inte påverka den kumulativa exponeringen, effekten eller säkerheten.

#### Distribution

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

#### Metabolism

Dasatinib metaboliseras i stor utsträckning hos människa; ett flertal enzymer är involverade i bildningen av metaboliterna. Hos friska försökspersoner som fick 100 mg av [ $^{14}C$ ]-märkt dasatinib, svarade oförändrad dasatinib för 29% av den cirkulerande radioaktiviteten i plasma.

Plasmakoncentrationen och uppmätt *in vitro*-aktivitet indikerar att det är osannolikt att dasatinibs metaboliter skulle spela någon betydande roll i produktens iakttagna farmakologiska profil. CYP3A4 är ett av de viktigaste enzymen för metaboliseringen av dasatinib.

#### Eliminering

Den terminala halveringstiden för dasatinib är i medeltal 3-5 timmar. Oral clearance är i medeltal 263,8 l/timma (C.V.% 81,3%).

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

#### Nedsatt lever- och njurfunktion

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

Dasatinib och dess metaboliter utsöndras minimalt via njurarna.

#### Pediatrik population

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



I en farmakokinetisk studie på barn var den dos-normaliserade exponeringen för dasatinib ( $C_{avg}$ ,  $C_{min}$  och  $C_{max}$ ) jämförbar mellan 21 patienter med KML i kronisk fas och 16 patienter med Ph+ ALL.

Farmakokinetiken för tablettformuleringen av dasatinib utvärderades för 72 pediatrika patienter med relapsande eller refraktär leukemi eller solida tumörer vid orala doser från 60 till 120 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen och 50-110 mg/m<sup>2</sup> två gånger dagligen. Data sammanslogs från två studier och visade att dasatinib absorberades snabbt. Genomsnittligt  $T_{max}$  observerades mellan 0,5 och 6 timmar och genomsnittlig halveringstid varierade från 2 till 5 timmar över alla dosnivåer och åldersgrupper. Farmakokinetiken för dasatinib uppvisade dosproportionalitet med en dosrelaterad ökning av exponeringen hos pediatrika patienter. Det fanns ingen signifikant skillnad mellan farmakokinetiken för dasatinib mellan barn och ungdomar. Det geometriska medelvärdet för dosnormaliserad  $C_{max}$ , AUC (0-T) och AUC (INF) verkade vara liknande för barn och ungdomar vid olika dosnivåer. En simulering i en populationsfarmakokinetisk modell förutsade att den rekommenderade doseringen per kg kroppsvikt för tabletter, som anges i avsnitt 4.2, förväntas ge en liknande exponering som en tablett dos på 60 mg/m<sup>2</sup>. Dessa data bör övervägas om patienter ska byta från tabletter till pulver till oral suspension eller vice versa.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

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

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

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

I en tvåårig carcinogenicitetsstudie på råttor administrerades orala doser av dasatinib på 0,3; 1 eller 3 mg/kg/dag. Den högsta dosen gav en plasmaexponeringsnivå (AUC) som i stort sett var överensstämmande med den humana exponeringen vid det rekommenderade startdosintervallet 100-140 mg/dagligen. Man erhöll en statistiskt signifikant ökning av den kombinerade incidensen av skivepitelcancer och papillom i livmodern och livmoderhalsen för honråttor som fått höga doser, och prostataadenom för hanråttor som fått låga doser. Det är inte känt vilken relevans resultaten från carcinogenicitetsstudien på råttor har för människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Laktosmonohydrat (200)  
Mikrokristallin cellulosa (101 och 102)  
Kroskarmellosnatrium  
Hydroxipropylcellulosa (MW 80 000)  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering

Laktosmonohydrat  
Hypromellos (15 mPas)  
Titandioxid (E171)  
Triacetin

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blistertyp (OPA/Al/PVC//Al-folie): 30 eller 60 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

20 mg: 36459  
50 mg: 36460  
70 mg: 36461  
80 mg: 36462  
100 mg: 36463  
140 mg: 36464

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 17.10.2019

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

12.4.2023