

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dasatinib Avansor 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Dasatinib Avansor 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg dasatinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 69 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Dasatinib Avansor 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, ovaalinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”D7SB” ja toiselle puolelle ”50”. Pituudeltaan n. 11,0 mm ja leveydeltään n. 6,0 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dasatinib Avansor on tarkoitettu aikuisille potilaille:

- vastadiagnosoidun Philadelphia-kromosomiposittiivisen (Ph⁺) kroonisessa vaiheessa olevan kroonisen myeloosin leukemian hoitoon.
- kroonisessa, akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa olevan kroonisen myeloosin 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 Avansor 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.

Suosittelua aloitusannos akseleraatiovaiheessa, myelooisessa tai lymfaattisessa blastikriisivaiheessa (edenneessä vaiheessa) olevan KML:n tai Ph+ ALL:n hoidossa on 140 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.4). Dasatinibista on saatavilla muita tablettivaihtoehtoja mainitun annoksen saavuttamiseksi.

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 tabletteina tai jauheena 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 Avansorilla ei ole kokemusta.

Dasatinib kalvopäällysteiset tabletit ja jauhe oraalisuspensiota varten eivät ole bioekvivalentteja. Potilaat, jotka pystyvät nielemään tabletteja ja jotka haluavat vaihtaa oraalisuspensiota tabletteihin ja potilaat, jotka eivät pysty nielemään tabletteja ja haluavat vaihtaa tableteista oraalisuspensioon, voivat vaihtaa lääkemuotoa edellyttäen, että lääkemuodon annostussuosituksia noudatetaan.

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

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

Keuhonpaino (kg)^a	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

^a 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 blastikriisivaiheessa (edenneessä vaiheessa) oleva KML tai Ph+ ALL, ja pediatristen potilaiden, joilla oli Ph+ CP-KML, dasatinibi-hoitoa 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 dasatinibi -hoitoa jatkuvana hoitona lisättyä peräkkäisiin kemoterapiahoito-ohjelman jaksoihin enintään kahden vuoden ajan. Niille potilaille, jotka saavat myöhemmin kantasolujen siirron, dasatinibi-hoitoa voidaan antaa vielä vuoden ajan kantasolujen siirron jälkeen.

Suosittelun annoksen mahdollistamiseksi dasatinibi -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)		
	Aloitusannos	Suurennettu annos
Tabletit	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Annoksen suurentamista ei suositella pediatriisille potilaille, joilla on Ph+ ALL, sillä Dasatinib Avansor-hoitoa 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. Hematopoeettista 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 yhdistelmähoidolla kemoterapian kanssa, ovat erillisessä kappaleessa taulukon jälkeen.

Taulukko 3: Aikuisten annoksen muuttaminen neutropeniassa ja trombosytopeniassa

Aikuiset, joilla on kroonisen vaiheen KML (aloitusannos 100 mg kerran vuorokaudessa)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l ja/tai verihiutaleita < 50 x 10 ⁹ /l	1 Keskeytä hoito, kunnes ANC ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l ja verihiutaleita ≥ 50 x 10 ⁹ /l. 2 Jatka hoitoa alkuperäisellä aloitusannoksella. 3 Jos verihiutaleita < 25 x 10 ⁹ /l ja/tai ANC uudelleen < 0,5 x 10 ⁹ /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).
Aikuiset, joilla on akseleeraatio- ja blastikriisivaheen KML ja Ph+ ALL	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l ja/tai verihiutaleita < 10 x 10 ⁹ /l	1 Varmista, liittyykö sytopenia leukemiaan (luuydinaspiraatio tai -biopsia)

(aloitusannos 140 mg kerran vuorokaudessa)		<p>2 Jos sytopenia ei liity leukemiaan, keskeytä hoito, kunnes ANC $\geq 1,0 \times 10^9 /l$ ja verihiutaleita $\geq 20 \times 10^9 /l$ ja jatka alkuperäisellä aloitusannoksella.</p> <p>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).</p> <p>4 Jos sytopenia liittyy leukemiaan, harkitse annoksen suurentamista 180 mg:aan kerran vuorokaudessa.</p>
--	--	--

ANC: absoluuttinen neutrofiilien määrä

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

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

ANC: absoluuttinen neutrofiilien määrä

*pienempää annosta ei ole saatavilla tablettina

Jos asteen ≥ 3 neutropenia tai trombositopenia ilmenee uudelleen täydellisen hematologisen vasteen (CHR) aikana pediatriisilla potilailla, joilla on Ph+ CP-KML, Dasatinib Avansor-hoito 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 trombositopenian takia seuraava hoitajakso viivästyy yli 14 päivää, Dasatinib Avansor -hoito on keskeytettävä, ja sitä jatketaan samalla annoksella, kun seuraava hoitajakso aloitetaan. Jos neutropenia ja/tai trombositopenia 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 Avansor -hoito on keskeytettävä, kunnes ANC $> 500/\text{mikrol}$ ($0,5 \times 10^9 /l$), jolloin hoitoa voidaan jatkaa täydellä annoksella. Jos luuytimen solukkuus on $> 10 \%$, Dasatinib Avansor -hoidon jatkamista voidaan harkita.

Ei-hematologiset haittavaikutukset

Jos keskivaikeita 2. asteen ei-hematologisia haittavaikutuksia ilmenee dasatinibi-hoidon 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 dasatinibi-hoidon yhteydessä kehittyy 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 pediatriassa 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, dasatinibi-hoito 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 dasatinibi-hoidon uudelleen aloittamista samalla annoksella tulee harkita. Sitä seuraavilla kerroilla (oireiden häviämisen jälkeen) dasatinibi-hoito tulee aloittaa uudelleen pienennetyllä annoksella (seuraava annostasos). Vaikeiden (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 Avansorin kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5). Mahdollisuuksien mukaan on valittava jokin muu vaihtoehtoinen samanaikainen lääkitys, joka ei estä ensisijain toimintaa tai estää sitä mahdollisimman vähän. Jos dasatinibia on annettava voimakkaan CYP3A4:n estäjän kanssa, annoksen pienentämistä on harkittava seuraavasti:

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

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

Näiden pienennettyjen dasatinibi-annosten 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 dasatinibi-hoitoa annoksen pienentämisen jälkeen, on joko hoito voimakkaalla CYP3A4:n estäjällä lopetettava tai dasatinibi-hoito keskeytettävä, kunnes hoito CYP3A4:n estäjällä lopetetaan. CYP3A4:n estäjän lopettamisen jälkeen on pidettävä noin 1 viikon lääkityskatko, kunnes dasatinibi-annosta nostetaan.

Erityisryhmät

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 Avansoria tulee kuitenkin käyttää varoen maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (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 Avansor 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 Avansor voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan, ja tabletit tulee ottaa johdonmukaisesti joko aamulla tai illalla (ks. kohta 5.2). Dasatinib Avansoria ei saa ottaa greipin tai greippimehun kanssa (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys 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 mahdollisia (ks. kohta 4.5).

Dasatinib Avansorin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4-entsyymiä inhiboivien lääkevalmisteiden tai aineiden kanssa (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, ritonaviri, 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 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 terapeuttinen alue, kuten astemitsoli, terfenadiini, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, bepridiili tai ergotalkaloidit (ergotamiini, dihydroergotamiini) (ks. kohta 4.5).

Dasatinibin ja histamiini-2 (H₂)-antagonistien (esim. famotidiini), protonipumpun estäjien (esim. omepratsoli) tai alumiinihydroksidin/magnesiumhydroksidin samanaikainen käyttö saattaa vähentää dasatinibialtistusta. Siksi H₂-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

Dasatinibi-hoitoon voi liittyä anemiaa, 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 dasatinibi-monoterapialla, on edenneen vaiheen KML tai Ph+ ALL, täydellinen verenkuvasta (TVK) tulee ottaa viikoittain kahden ensimmäisen kuukauden ajan ja sen jälkeen kuukausittain tai kliinisen tarpeen mukaan. Jos aikuisilla ja pediatriassa potilailla on kroonisen vaiheen KML, täydellinen verenkuvasta tulee ottaa kahden viikon välein ensimmäisten 12 viikon ajan, sitten kolmen kuukauden välein tai kliinisen tarpeen mukaan. Pediatriasta 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 dasatinibi-hoito väliaikaisesti tai vähentämällä annosta.

Verenvuoto

Kroonisen vaiheen KML-potilaista (n = 548) viidellä dasatinibi-hoitoa 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 toksisuus-kriteereiden (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 verihutaleiden määrittäminen viittaa siihen, että dasatinibi-hoidon vaikutus verihutaleiden aktivaatioon on palautuva.

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

Nesteretentio

Dasatinibin käyttöön liittyy nesteen kertymistä. Faasin III kliinisessä tutkimuksessa vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilailla raportoitiin 3. tai 4. asteen nesteretenttiota 13 potilaalla (5 %) dasatinibi-ryhmässä ja 2 potilaalla (1 %) imatinibiryhmässä, kun seuranta oli kestänyt vähintään 60 kuukautta (ks. kohta 4.8). Kaikista dasatinibi-hoitoa saaneista kroonisen vaiheen KML-potilaista vaikeaa nesteretenttiota ilmeni 32 potilaalla (6 %), jotka saivat dasatinibin suositusannosta (n = 548). Kliinisissä tutkimuksissa

dasatinibiin suositusannosta saaneilla edenneen vaiheen KML-potilailla tai Ph+ ALL -potilailla (n = 304) raportoitiin 3. ja 4. asteen nesteretenttiota 8 %:lla, ja 7 %:lla nesteretenttioon 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. Nesteretenttioon liittyviä haittavaikutuksia hoidettiin tyypillisesti tukihoidotoimenpiteillä, 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)

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

Dasatinibi-hoito 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 dasatinibi-hoidon aloittamisen jälkeen hengenahdistusta ja väsymystä, näiden oireiden tavalliset aiheuttajat (mm. pleuraeffuusio, keuhkoedeema, anemia, keuhkoinfiltraatti) on poissuljettava. Tutkimusten ajaksi dasatinibi-hoito 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, dasatinibi-hoito on lopetettava pysyvästi.

Potilasta on seurattava tavanomaisen käytännön mukaisesti. Kun dasatinibi-hoito on lopetettu, hemodynaamisten ja kliinisten tutkimusten tulokset ovat joillakin dasatinibi-hoitoa 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 dasatinibi-hoitoa 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 dasatinibi-hoitoa 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 hypokaleemiaa 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. Dasatinibi-hoitoa 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 vaihtoehtoisen KML hoidon tarvetta. Oireiden häviämisen jälkeen on kliinisesti arvioitava dasatinibi-hoidon uudelleen aloitus. Dasatinibi-hoitoa voidaan jatkaa alkuperäisellä annoksella lievien/keskivaikeiden haittavaikutusten (< 2. asteen) jälkeen ja annostasolla pienennetyllä annoksella vaikeiden (> 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-tyrosiinkininaasin estäjien käyttöön on liittynyt tromboottista mikroangiopatiaa (TMA), ja yksittäisiä tapauksia on ilmoitettu myös dasatinibin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos Dasatinib Avansoria saavalla potilaalla havaitaan TMA:han liittyviä laboratoriolöydöksiä tai kliinisiä löydöksiä, Dasatinib Avansor-hoito on keskeytettävä ja TMA:n mahdollisuus on arvioitava huolellisesti, mukaan lukien ADAMTS13-aktiivisuus ja anti-ADAMTS13-vasta-ainemääritys. Jos antiADAMTS13-vasta-aineet ovat koholla ja ADAMTS13-aktiivisuus on vähäistä, Dasatinib Avansor-hoitoa 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-tyrosiinkininaasin estäjiä. Tämä aiheutti joissakin tapauksissa maksan vajaatoimintaa tai fulminanttia hepatiittia, joka johti maksansiirtoon tai kuolemaan.

Potilaat on testattava hepatiitti B -viruksen varalta ennen Dasatinib Avansor-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 Avansor -hoitoa, on seurattava tarkasti aktiivisen hepatiitti B -virusinfektion oireiden varalta koko hoidon ajan ja useita kuukausia hoidon jälkeen (ks. kohta 4.8).

Vaikutukset pediatristen potilaiden kasvuun ja kehitykseen

Dasatinibi-tutkimuksissa, joihin osallistui imatinibille resistenttejä/intolerantteja pediatriasia Ph+ CP-KML -potilaita ja hoitamattomia pediatriasia 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 seuranta.

Tutkimuksissa, joissa tutkittiin dasatinibia yhdessä kemoterapian kanssa ja joihin osallistui vastadiagnostoituja 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 pediatria 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. Pediatristen potilaiden luiden kasvun ja kehityksen seuranta suositellaan.

Apuaineet

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

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti 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 kasvirohdosvalmisteet, jotka sisältävät *Hypericum perforatumia* 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.

H₂-reseptorinsalpaajat ja protonipumpun estäjät

Pitkäaikainen vatsahappojen erityksen estäminen H₂-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 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_{max}-arvo 42 %. Dasatinib Avansor-hoitoa saaville potilaille tulisi harkita antasidien antoa H₂-salpaajien ja protonipumpun estäjien sijaan (ks. kohta 4.4).

Antasidit

Ei-kliniiset tiedot osoittavat, että dasatinibin liukoisuus riippuu pH:sta. Kun terveille koehenkilöille annettiin samanaikaisesti alumiinihydroksidi/magnesiumhydroksidi-antasideja ja kerta-annos dasatinibia, pieneni AUC 55 % ja C_{\max} 58 %. Kun antasidit annettiin 2 tuntia ennen dasatinibin kerta-annosta, ei havaittu oleellisia dasatinibin pitoisuuden tai altistuksen muutoksia. Siten antasideja voidaan antaa vähintään 2 tuntia ennen Dasatinib Avansoria tai 2 tuntia Dasatinib Avansorin 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_{\max} -arvoa 37 %. Vaikutus voi olla suurempi toistuvien dasatinibiannosten jälkeen. Siksi CYP3A4:n substraatteja, joilla on kapea terapeutinen 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 Avansoria ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa dasatinibilla. Jos Dasatinib Avansoria 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 imeväselle voida poissulkea.

Imetys on lopetettava Dasatinib Avansor-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa dasatinibi-hoidolla ei todettu vaikutusta uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Lääkäreiden ja muiden terveydenhuollon ammattilaisten on kerrottava soveltuvan ikäisille miehille Dasatinib Avansorin mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ja siemennesteen tallettamisen mahdollisuudesta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Dasatinib Avansorilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaille tulee kertoa, että heillä saattaa ilmetä haittavaikutuksia, kuten huimausta tai näön sumenemista, dasatinibi-hoidon aikana. Sen takia varovaisuutta suositellaan noudatettavaksi ajettaessa autoa tai käytettäessä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Alla esitetyt tiedot koskevat kaikkia dasatinibi-annoksia 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 pediatria 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). Pediatrisissa tutkimuksissa 188 potilaalla hoidon keston mediaani oli 26,3 kuukautta (vaihteluväli 0–99,6 kk). Potilasryhmässä, jossa oli 130 dasatinibia saanutta pediatria 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 pediatria potilailla Ph+ CP-KML -potilailla lääke muodosta riippumatta samankaltainen kuin aikuisilla. Pediatrisilla potilailla ei kuitenkaan ilmoitettu perikardiaalista effuusiota, pleuraeffuusiota, keuhkoedeemaa eikä keuhkoverenpainetautiä. Dasatinibia saaneista 130 pediatria 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 3). 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

Infektiot	
Hyvin yleinen	infektio (mukaan lukien bakteeri-, virus-, sieni- ja määrittämätön infektio)
Yleinen	pneumonia (myös bakteeri-, virus- ja sieniperäinen), ylähengitysteiden infektio/tulehdus, herpesvirusinfektio (mukaan luettuna sytomegalovirus CMV), enterokoliitti, sepsis (mukaan lukien melko harvinaiset kuolemaan johtaneet tapaukset)
Tuntematon	hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	myelosuppressio (myös anemia, neutropenia, trombositopenia)
Yleinen	kuumeinen neutropenia
Melko harvinainen	lymfadenopatia, lymfositopenia
Harvinainen	puhdas punasoluaplasia
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen	yliherkkyys (myös kyhmyruusu)
Harvinainen	anafylaktinen sokki
Umpieritys	

Melko harvinainen	kilpirauhasen vajaatoiminta
Harvinainen	kilpirauhasen liikatoiminta, kilpirauhastulehdus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	ruokahalun häiriötä, hyperurikemia
Melko harvinainen	tuumorilyysioireyhtymä, elimistön kuivuminen, hypoalbuminemia, hyperkolesterolemia
Harvinainen	diabetes mellitus
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	depressio, unettomuus
Melko harvinainen	ahdistuneisuus, sekavuustila, mielialan ailahtelu, heikentynyt libido
Hermosto	
Hyvin yleinen	päänsärky
Yleinen	neuropatia (mukaan lukien perifeerinen neuropatia), huimaus, makuhäiriö, uneliaisuus
Melko harvinainen	keskushermoston verenvuoto ^{*b} , pyörtyminen, vapina, amnesia, tasapainohäiriö
Harvinainen	aivoverenkierron häiriöt, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt (TIA), kouristuskohtaus, näköhermon tulehdus, kasvohermon halvaus, dementia, ataksia
Silmät	
Yleinen	näön häiriöt (mukaan lukien näköhäiriö, näön samentuminen ja näön tarkkuuden alentuminen), kuivasilmäisyys
Melko harvinainen	näön heikkeneminen, konjunktiviitti, valonarkuus, kyynelvuodon lisääntyminen
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen	tinnitus
Melko harvinainen	kuulonmenetyks, vertigo
Sydän	
Yleinen	sydämen kongestiivinen vajaatoiminta / sydämen toimintahäiriö ^{*c} , perikardiaalinen effuusio [*] , rytmihäiriöt (myös takykardia), palpitaatiot
Melko harvinainen	sydäninfarkti (mukaan lukien kuolemaan johtaneet) [*] , pidentynyt QT-aika elektrokardiogrammissa [*] , perikardiitti, kammioarytmia (myös kammiotakykardia), angina pectoris, kardiomegalia, epänormaali T-aalto elektrokardiogrammissa, kohonnut troponiiniarvo
Harvinainen	cor pulmonale, sydänlihastulehdus, akuutti sepelvaltimotautikohtaus, sydämenpysähdys, PR-välin pidentyminen elektrokardiogrammissa, sepelvaltimotauti, pleuoperikardiitti
Tuntematon	eteisvärinä/eteislepatus
Verisuonisto	
Hyvin yleinen	verenvuoto ^{*d}
Yleinen	hypertensio, punastuminen
Melko harvinainen	hypotensio, tromboflebiitti, tromboosi
Harvinainen	syvä laskimotukos, embolia, livedo reticularis (sinikalpeus)
Tuntematon	tromboottinen mikroangiopatia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen	pleuraeffuusio [*] , hengenahdistus
Yleinen	keuhkoedeema [*] , pulmonaalinen hypertensio [*] , keuhkoinfektio, pneumoniitti, yskä
Melko harvinainen	keuhkovaltimoiden verenpainetauti, bronkospasmi, astma, kylothorax [*]
Harvinainen	keuhkoembolia, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä

Tuntematon	interstitiaalinen keuhkosairaus
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	ripuli, oksentelu, pahoinvointi, mahakipu
Yleinen	maha-suolistoverenvuoto*, koliitti (myös neutropeeninen koliitti), gastriitti, limakalvotulehdus (mukaan lukien mukosiitti / stomatiitti), dyspepsia, vatsan pingottuminen, ummetus, suun pehmytkudossairaus
Melko harvinainen	haimatulehdus (myös akuutti haimatulehdus), ylemmän maha-suolikanavan haavauma, esofagiitti, askites*, peräaukon haavauma, dysfagia, gastroesofageaalinen refluksitauti
Harvinainen	proteiinia menettävä gastroenteropatia, ileus, peräaukon fisteli
Tuntematon	kuolemaan johtava maha-suolikanavan verenvuoto
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen	hepatiitti, kolekystiitti, kolestaasi
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen	ihottuma ^c
Yleinen	hiustenlähtö, dermatiitti (myös ekseema), kutina, akne, kuiva iho, urtikaria, liikkahikoilu
Melko harvinainen	neutrofiilinen dermatosi, valoyliherkkyys, pigmenttihäiriö, pannikuliitti, ihoaavauma, rakkulaihottumat, kynnen rakennehäiriöt, käsi-jalkaoireyhtymä (kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia), hiushäiriö
Harvinainen	leukosytoklastinen verisuonitulehdus, ihon sidekudostuminen
Tuntematon	Stevens–Johnsonin oireyhtymä ^f
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen	lihas- ja luustokipu ^g
Yleinen	nivelkipu, myalgia, lihasheikkous, tuki- ja liikuntaelinten jäykkyys, lihasspasmi
Melko harvinainen	rabdomyolyyysi, luukuolio, lihastulehdus, jännetulehdus, niveltulehdus
Harvinainen	epifyysin luutumisen hidastuminen ^h , kasvuhäiriö ^h
Munuaiset ja virtsatie	
Melko harvinainen	munuaistoiminnan heikkeneminen (myös munuaisten vajaatoiminta), tiheä virtsaamistarve, proteiuria
Tuntematon	nefroottinen oireyhtymä
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat	
Harvinainen	keskenmeno
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen	gynekomastia, kuukautishäiriö
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	perifeerinen edeema ⁱ , väsymys, kuume, kasvoedeema ^j
Yleinen	voimattomuus, kipu, rintakipu, yleistynyt edeema ^{*k} , vilunväristykset
Melko harvinainen	huonovointisuus, muu pinnallinen edeema ^l
Harvinainen	kävelyhäiriö
Tutkimukset	
Yleinen	painonlasku, painonnousu
Melko harvinainen	kohonnut veren kreatiinikinaasiarvo, kohonnut glutamyyli-transferaasiarvo
Vammat ja myrkytykset	
Yleinen	ruhjeet

^a Kattaa seuraavat: ruokahalun heikkeneminen, varhainen kylläisyydentunne, ruokahalun lisääntyminen.

- b Kattaa seuraavat: keskushermoston verenvuoto, aivojen verenpurkauma, aivoverenvuoto, kovakalvon ulkopuolinen verenpurkauma, kallonsisäinen verenvuoto, hemorraginen aivohalvaus, lukinkalvonalainen verenvuoto, kovakalvonalainen verenpurkauma ja kovakalvonalainen verenvuoto.
 - c 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 pienentyminen ja ventrikulaarinen vajaatoiminta, sydämen vasemman kammion vajaatoiminta, sydämen oikean kammion vajaatoiminta ja ventrikulaarinen hypokinesia.
 - d Ei kata seuraavia: ruoansulatuskanavan verenvuoto ja keskushermoston verenvuoto; nämä haittavaikutukset on esitetty kohdissa ruoansulatuselimistö ja hermosto.
 - e 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, ihon kesiminen, ihoärsytys, toksinen ihottuma, rakkulainen nokkosihottuma ja verisuonitulehduksen aiheuttama ihottuma.
 - f 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.
 - g Lihäs- ja luustokipua on ilmoitettu hoidon aikana tai sen lopettamisen jälkeen.
 - h Pediatrisissa tutkimuksissa esiintymistiheydeksi on ilmoitettu yleinen.
 - i Gravitaatioedeema, paikallistunut edeema, perifeerinen edeema.
 - j Silmän sidekalvon edeema, silmien edeema, silmien turvotus, silmäluomien edeema, kasvojen edeema, huulten edeema, makulaarinen edeema, suun edeema, orbitaalinen edeema, periorbitaalinen edeema, kasvojen turvotus.
 - k Nesteylimäärä, nesteretentio, maha-suolikanavan edeema, yleistynyt edeema, perifeerinen turvotus, edeema, sydäntaudista johtuva edeema, perinefriittinen effuusio, toimenpiteen jälkeinen edeema, viskeraalinen edeema.
 - l 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

Dasatinibi-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 edeemaa. Vastadiagnosoitua kroonisen vaiheen KML:aa koskeneessa tutkimuksessa todettiin seuraavia dasatinibiin liittyneitä nesteretentiotta 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 pleuraeffuusioidot olivat vaikeita (3. tai 4. aste) alle 10 %:lla kaikista pleuraeffuusion saaneista potilaista. Dasatinibiin liittynyt ≥ 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 dasatinibi-hoito ja käyttämällä diureetteja tai muita asianmukaisia tukihoidotoimia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Dasatinibi-hoitoon 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 ja diureetteja. Yhdeksälle (12 %) potilaalle tehtiin hoidollinen pleurapunktio. Dasatinibi-hoitoa saaneista 6 %:lla hoito keskeytettiin lääkkeeseen liittyneen pleuraeffuusion vuoksi. Pleuraeffuusio ei heikentänyt potilaiden kykyä saavuttaa vaste. Pleuraeffuusion saaneista dasatinibi-ryhmän 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)

Dasatinibialtistuksen yhteydessä on ilmoitettu haittavaikutuksena PAHia (prekapillaarista pulmonaaliarteriahypertensiota, joka on vahvistettu sydämen oikean puolen katetrisaatiolla). Ilmoitusten mukaan PAH on ilmennyt dasatinibi-hoidon aloittamisen jälkeen, yli vuodenkin hoidon jälkeen. Potilaat, joilla on ilmoitettu PAH dasatinibi-hoidon aikana, ovat usein käyttäneet muita lääkevalmisteita samanaikaisesti tai heillä on ollut muita sairauksia pahanlaatuisen perussairautensa lisäksi. Kun dasatinibi-hoito 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 %) dasatinibi-hoitoa 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 keskitetysti. 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 dasatinibi-hoitoa, 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 arvioitava ja 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 akuuttia 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)^a

	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
Suosittelutermi	Prosenttia (%) potilaista					
Ripuli	27	2	28	2	28	2
Nesteretentio	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
Verenvuoto	11	1	11	1	12	1
Maha-suolikanavan verenvuoto	2	1	2	1	2	1

^a 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^a

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

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

^b 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 dasatinibi-hoitoa yhdessä kemoterapian kanssa. Pivotaalitutkimuksessa oli 106 pediatria potilasta, jotka saivat dasatinibi-hoitoa yhdessä kemoterapian kanssa jatkuvalla annosteluohjelmalla. Tukitutkimuksessa oli 55 pediatria potilasta, joista 35 sai dasatinibi-hoitoa yhdessä kemoterapian kanssa ei-jatkuvalla annosteluohjelmalla (kaksi viikkoa hoitoa, minkä jälkeen 1–2 viikkoa ilman hoitoa) ja 20 sai dasatinibi-hoitoa yhdessä kemoterapian kanssa jatkuvalla annosteluohjelmalla. Näiden 126 pediatrian 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 pediatriasta Ph+ ALL-potilaasta 2:lla (1,6 %) ilmeni hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia. Taulukossa 5 on esitetty haittavaikutukset, joita raportoitiin näissä kahdessa tutkimuksessa $\geq 10\%$:n esiintymistiheydellä niillä pediatrialla potilailla, jotka saivat hoitoa jatkuvalla annosteluohjelmalla. Huomattavaa on, että pleuraeffuusiota raportoitiin 7 potilaalla (5,6 %) tässä ryhmässä, eikä sitä siksi ole otettu mukaan taulukkaan.

Taulukko 7: Haittavaikutukset, joita raportoitiin $\geq 10\%$:lla pediatriasta Ph+ ALL -potilaista, jotka saivat dasatinibi-hoitoa yhdessä kemoterapian kanssa jatkuvalla annosteluohjelmalla (N=126)^a

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

^a Pivotaalitutkimuksessa oli yhteensä 106 potilasta, joista 24 sai oraalisuspensiota vähintään kerran, ja 8 potilasta näistä 24:stä sai ainoastaan oraalisuspensiota.

Poikkeavuudet laboratoriotesteissä

Hematologia

Faasin III tutkimuksessa vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilailla, jotka saivat dasatinibi-hoitoa, 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 %.

Dasatinibi-hoitoa 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 esiintyvyyttä 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^a

	Krooninen vaihe (n= 165) ^b	Akseleraatiovaihe (n= 157) ^c	Myeloinen blastikriisivaihe (n= 74) ^c	Lymfaattinen blastikriisivaihe ja Ph+ ALL (n= 168) ^c
Prosenttia (%) potilaista				
Hematologiset parametrit				
Neutropenia	36	58	77	76
Trombosytopenia	23	63	78	74
Anemia	13	47	74	44

^a Faasin III annoksen optimointitutkimuksen tulokset 2 vuoden seurannan kohdalla.

^b CA 180-034-tutkimuksen tulokset suositellulla aloitusannoksella 100 mg kerran vuorokaudessa.

^c CA 180-035-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 dasatinibi-hoitoa, raportoitiin 3. tai 4. asteen hypofosfatemiaa 4 %:lla potilaista ja ≤ 1 % 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 %. Dasatinibi-hoitoa ei keskeytetty näiden biokemiallisten laboratorioparametrien 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 ≤ 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 myeloisen tai lymfaattisen blastikriisivaheen 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.

Pediatriiset potilaat

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

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

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

Erityisryhmät

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 häiriötä, 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–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

[www.-sivusto:](http://www.fimea.fi) www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-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. Dasatinibi-hoitoon 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 lääkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EA02

Farmakodynaamiset vaikutukset

Dasatinibi ehkäisee BCR-ABL-kinaasin ja SRC-kinaasiperheeseen kuuluvien kinaasien aktiivisuutta sekä myös lukuisten muiden onkogeenisten kinaasien, mukaan lukien c-KIT, efrini (EPH) -reseptorikinaasit ja PDGFβ-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. Eikliiniset tutkimukset osoittavat, että dasatinibi voi tehotta imatinibiresistenssiin, joka on seurausta BCR-ABL:n yli-ilmentymästä, BCR-ABL-kinaasidomeenien 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-solulinjoja.

Kliininen teho ja turvallisuus

Faasin I tutkimuksessa havaittiin hematologinen ja sytogeneettinen vaste kaikissa KML:n vaiheissa ja Ph+ ALL:ssa ensimmäisillä 84 potilaalla, joita hoidettiin ja tutkittiin 27 kuukauden ajan. Vaste säilyi kaikkien KML- ja Ph+ ALL -tautivaiheiden ajan. Neljässä yksihaaraisessa, 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 dasatinibi-hoidon 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 ≥ 65 -vuotiaita ja 5 % oli ≥ 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 dasatinibi-ryhmään ja 260 imatinibiryhmään. Hoitoryhmät olivat lähtötilanteessa keskenään hyvin tasapainossa iän, sukupuolen ja rodun suhteen: Iän mediaani oli 46 vuotta dasatinibi-ryhmässä (10 % vähintään 65-vuotiaita) ja 49 vuotta imatinibiryhmässä (11 % vähintään 65-vuotiaita). Naisten osuus dasatinibi-ryhmässä oli 44 % ja imatinibiryhmässä 37 %. Valkoishoisia oli dasatinibi-ryhmässä 51 % ja imatinibiryhmässä 55 %, ja aasialaisia oli dasatinibi-ryhmässä 42 % ja imatinibiryhmässä 37 %. Hasford-pistemäärän (Hasford scores) jakauma oli samankaltainen dasatinibi-ryhmässä 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 % dasatinibi-ryhmään satunnaistetuista potilaista ja 81 % imatinibiryhmään satunnaistetuista potilaista sai yhä ensilinjan hoitoa. Hoito keskeytettiin 12 kuukauden aikana sairauden etenemisen vuoksi dasatinibi-ryhmässä 3 prosentilla potilaista ja imatinibiryhmässä 5 prosentilla potilaista.

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

Tehoa koskevat tulokset on taulukossa 9. Tilastollisesti merkitsevästi suurempi osuus dasatinibi-ryhmän 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
Hoitoon vastanneet (95 %:n luottamusväli)			
Sytogeneettinen vaste 12 kuukauden aikana			
cCCyR ^a	76,8 % (71,2–81,8)	66,2 % (60,1–71,9)	p < 0,007*
CCyR ^b	85,3 % (80,4–89,4)	73,5 % (67,7–78,7)	-
24 kuukauden aikana			
cCCyRa	80,3 %	74,2 %	-
CCyRb	87,3 %	82,3 %	-
36 kuukauden aikana			
cCCyR ^a	82,6 %	77,3 %	-
CCyR ^b	88,0 %	83,5 %	-
48 kuukauden aikana			
cCCyR ^a	82,6 %	78,5 %	-
CCyR ^b	87,6 %	83,8 %	-
60 kuukauden aikana			
cCCyR ^a	83,0 %	78,5 %	-
CCyR ^b	88,0 %	83,8 %	-
Merkittävä molekulaarinen vaste^c			
12 kuukautta	52,1 % (45,9–58,3)	33,8 % (28,1–39,9)	p < 0,00003*
24 kuukautta	64,5 % (58,3–70,3)	50 % (43,8–56,2)	-
36 kuukautta	69,1 % (63,1–74,7)	56,2 % (49,9–62,3)	-
48 kuukautta	75,7 % (70,0–80,8)	62,7 % (56,5–68,6)	-
60 kuukautta	76,4 % (70,8–81,5)	64,2 % (58,1–70,1)	p = 0,0021
Riskitiheysuhde (HR)			
12 kuukauden aikana (99,99 %:n luottamusväli)			
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
24 kuukauden aikana (95 %:n luottamusväli)			
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)		-
36 kuukauden aikana (95 %:n luottamusväli)			
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)		-
48 kuukauden aikana (95 %:n luottamusväli)			
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

^a Varmistettu täydellinen sytogeneettinen vaste (cCCyR) määritellään vasteeksi, joka on otettu kahdesti peräkkäin (toteamiskertojen välillä vähintään 28 päivää).

^b Täydellinen sytogeneettinen vaste (CCyR) perustuu yksittäiseen sytogeneettiseen luuydintutkimukseen.

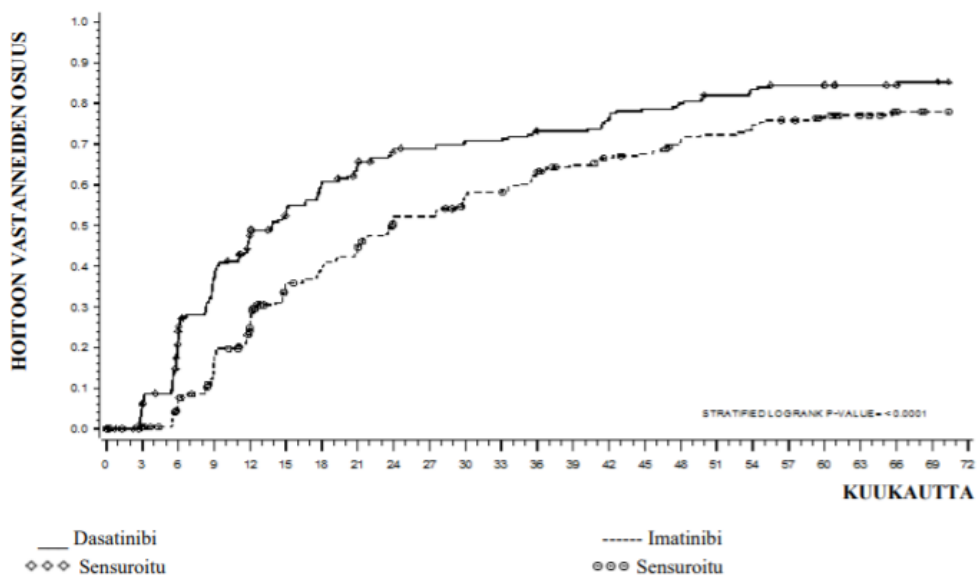
^c Merkittävä molekulaarinen vaste = BCR-ABL-transkripti / kontrollitranskripti \leq 0,1 % RQ-PCR-menetelmällä määritettynä perifeerisistä verinäytteistä, jotka on vakioitu kansainvälisen asteikon mukaisesti. Nämä ovat kumulatiivisia lukuja määritellyn aikavälin vähimmäisseurannasta.

* Mukautettu Hasford-pistemäärään ja osoitti tilastollista merkitsevyyttä ennalta määritellyn nominaaliasteikollisen merkitsevyydestason mukaan. CI = luottamusväli

60 kuukauden seurannan jälkeen mediaaniaika varmistetun täydellisen sytogeneettisen vasteen (cCCyR) saavuttamiseen oli 3,1 kuukautta dasatinibi-ryhmässä 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 dasatinibi-ryhmässä 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 dasatinibi-hoitoa saaneilla potilailla kuin imatinibihoitoa saaneilla potilailla.

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

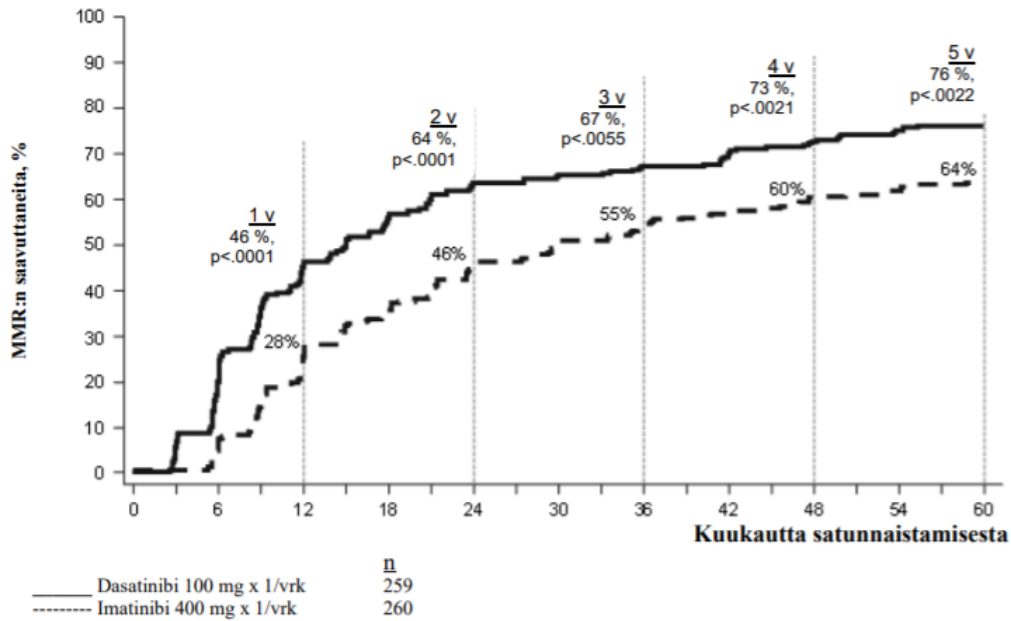


RYHMÄ	# Hoitoon vastanneita / # Satunnaistettuja	Riskitehyyssuhde (95 % CI)
Dasatinibi	198/259	
Imatinibi	167/260	
Dasatinibi parempi kuin imatinibi		1,54 (1,25–1,89)

Varmistettujen täydellisten sytogeneettisten vasteiden (cCCyR) osuus oli 3 kuukauden kuluttua dasatinibi-ryhmässä 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 dasatinibi-ryhmässä 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 dasatinibi-ryhmässä kuin imatinibiryhmässä.

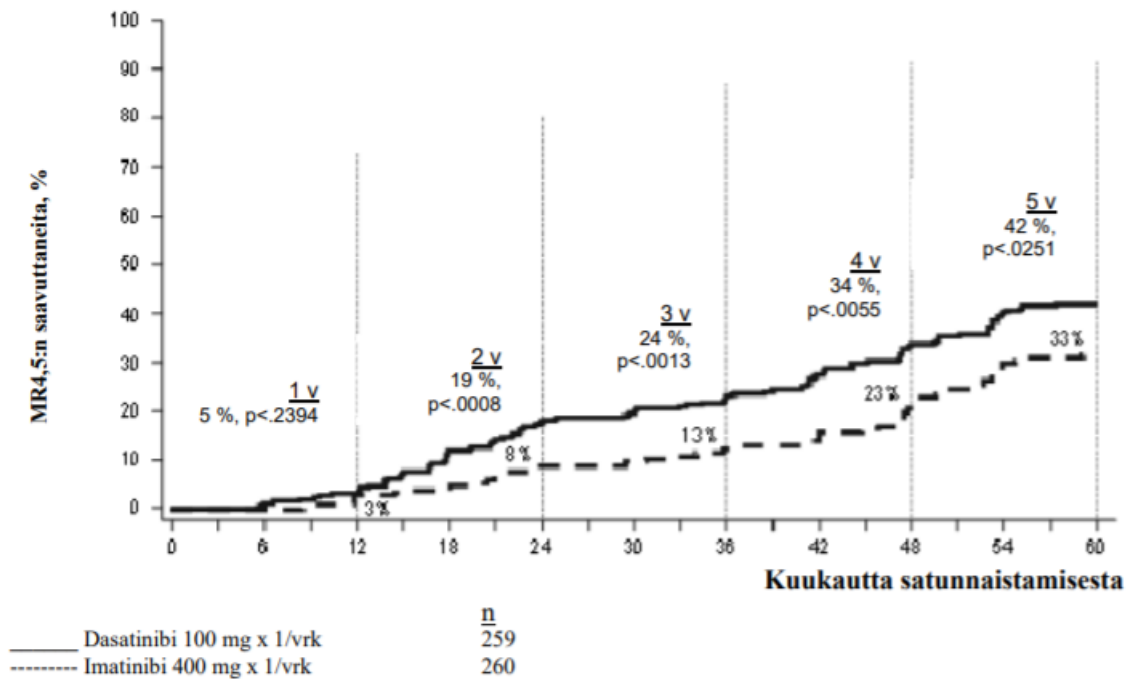
Kuva 2: MMR:n saavuttaneet eri ajankohtina – kaikki satunnaistetut potilaat faasin III tutkimuksessa, joka koski vastadiagnosoitua kroonisen vaiheen KML:a



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

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

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



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

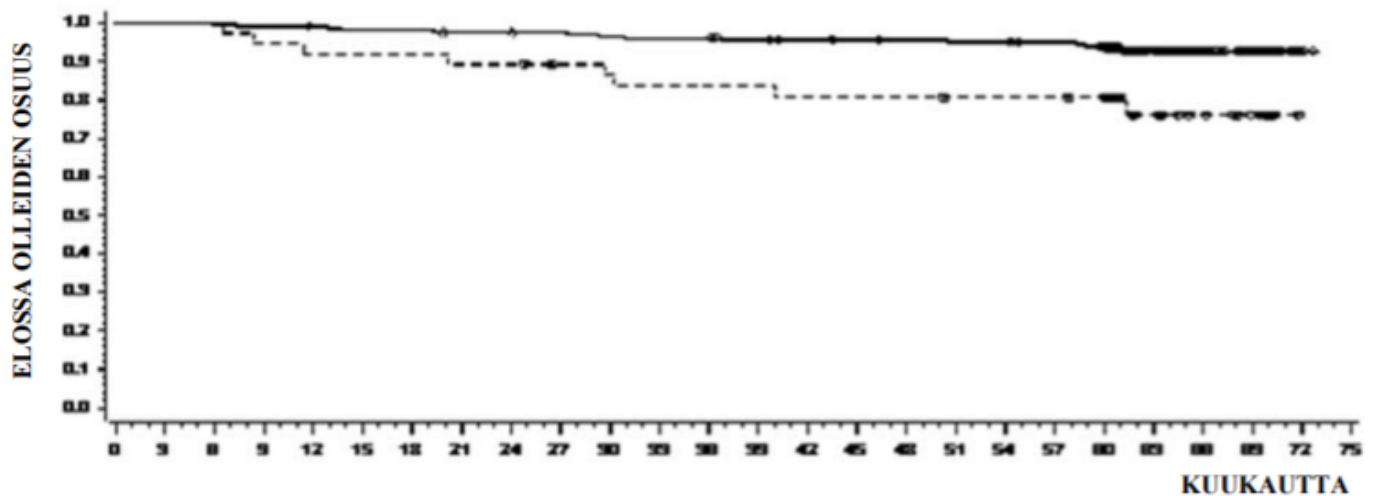
Lisäanalyysissa varhainen molekulaarinen vaste (määritelmä: BCR-ABL-pitoisuus $\leq 10\%$ 3 kk:n kohdalla) saavutettiin suuremmalla osalla potilaista dasatinibi-ryhmässä (84 %) kuin imatinibiryhmässä (64 %). Kuten taulukosta 10 käy ilmi, varhaisen molekulaarisen vasteen saavuttaneilla potilailla taudin 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 % CI)	92,0 % (89,6–95,2)	73,8 % (52,0–86,8)
OS, 60 kk (95 % CI)	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



Riskissä olevien määrä	
≤10%	198 198 197 196 195 193 193 191 191 190 188 187 187 184 182 181 180 179 179 177 171 166 154 29 3 0
>10%	37 37 37 36 34 34 34 33 33 31 30 29 29 29 28 28 28 27 27 27 26 15 10 6 0 0

— ≤ 10 %

◇◇◇ Sensuroitu

----- > 10 %

○○○ Sensuroitu

RYHMÄ	# Kuolemia / # Potilas	Mediaani (95 % CI)	Riskitehyssuhde (95 % CI)
≤ 10 %	14/198	(. - .)	0,29 (0,12–0,69)
> 10%	8/37	(. - .)	

Sairausten 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 blastikriisivaheisiin tai kuolema. Niiden potilaiden osuus, joiden tauti ei ollut edennyt 60 kuukauden kohdalla, oli 88,9 % sekä dasatinibi-ryhmässä että imatinibiryhmässä (luottamusväli 84–92,4 %). 60 kuukauden kohdalla tauti siirtyi akseleraatio- tai blastikriisivaheisiin pienemmällä osalla dasatinibi-hoitoa saaneista (n = 8; 3 %) kuin imatinibihoitoa saaneista potilaista (n = 15; 5,8 %). Arvioitu 60 kuukauden eloonjääminen oli dasatinibi-ryhmässä 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) (riskitehyssuhde 1,01; 95 %:n luottamusväli: 0,58–1,73, p = 0,9800) tai PFS:n (riskitehyssuhde 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 molemmissa hoitoryhmissä. Dasatinibi-hoitoa 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).

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 dasatinibi-hoitoon ja 49 imatinibihoitoon (kaikki imatinibiresistenttejä). Mediaaniaika diagnoosista satunnaistamiseen oli 64 kuukautta dasatinibi-ryhmässä 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 % dasatinibi-ryhmän 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). Dasatinibi-ryhmässä 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 dasatinibi-ryhmässä (36 %) kuin imatinibiryhmässä (29 %). 22 % dasatinibi-ryhmän potilaista sai täydellisen sytogeneettisen vasteen, kun taas vain 8 % imatinibiryhmän potilaista saavutti täydellisen sytogeneettisen vasteen (CCyR). Pidemmän hoitajakson ja seurannan aikana (hoidon mediaani 24 kk) dasatinibi-hoitoa saaneista potilaista 53 %:lla saavutettiin merkittävä sytogeneettinen vaste (44 %:lla täydellinen sytogeneettinen vaste, CCyR) imatinibilla hoidetuista potilaista 33 %:lla saavutettiin merkittävä sytogeneettinen vaste (18 %:lla täydellinen sytogeneettinen vaste, CCyR) ennen siirtymistä toiseen hoitoon. Dasatinibi-hoitoa 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 %) dasatinibi-ryhmässä (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 %) dasatinibi-ryhmässä (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 %) dasatinibi-ryhmässä 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 %) dasatinibi-ryhmässä ja 65 % (95 %:n luottamusväli: 43–87 %) imatinibiryhmässä.

Dasatinibi-ryhmän 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 ääresiveren näytteistä) oli 29 % dasatinibi-ryhmässä ja 12 % imatinibiryhmässä ennen siirtymistä toiseen hoitoon.

Tutkimus 2

Avoin, yksihaarainen monikeskustutkimus tehtiin imatinibi-resistenteillä tai -intoleranteilla potilailla (potilaat, joilla oli merkittäviä haittavaikutuksia aikaisemman imatinibihoidon 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. Resistentimmät 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 lähtötalanteessa mutaatioita, joiden tiedetään

vaikuttavan imatinibiresistenssiin. Dasatinibi-hoidon keston mediaani oli 24 kuukautta ja 51 %:a potilaista hoidettiin > 24 kuukautta. Tulokset hoitotehosta on esitetty taulukossa 11. Merkittävä sytogeneettinen vaste (MCyR) saavutettiin 55 % imatinibiresistentillä potilaalla ja 82 % imatinibi-intolerantilla potilaalla. Vähintään 24 kuukauden seuranta tutkimuksessa 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 (MCyR) säilyi 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 (95 %:n luottamusväli: 86–95 %) potilaista 2 vuotta. Neljälläkymmenelläkädellä %:lla imatinibiresistenteistä potilaista, joilla aiemmin ei saavutettu merkittävää sytogeneettistä vastetta imatinibille (n = 188), saavutettiin merkittävä sytogeneettinen vaste dasatinibille.

38 %:lla potilaalla, 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

Avoin, yksihaarainen, monikeskustutkimus tehtiin imatinibiresistenteillä tai intoleranteilla potilailla. 174 potilasta sai dasatinibia 70 mg kahdesti vuorokaudessa (161 imatinibiresistenttiä ja 13 imatinibiintoleranttia). Mediaaniaika diagnoosista hoidon aloittamiseen oli 82 kuukautta. Dasatinibi-hoidon keston mediaani 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.

Myeloisen blastikriisivaiheen KML

Avoin, yksihaarainen monikeskustutkimus tehtiin imatinibi-intoleranteilla tai -resistenteillä potilailla. 109 potilasta sai dasatinibia 70 mg kahdesti vuorokaudessa (99 imatinibiresistenttiä ja 10 imatinibiintoleranttia). Mediaaniaika diagnoosista hoidon aloittamiseen oli 48 kuukautta. Dasatinibi-hoidon 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

–Avoin, yksihaarainen monikeskustutkimus tehtiin lymfaattisen blastikriisivaiheen KML-potilailla tai Ph+ ALL-potilailla, jotka olivat resistenttejä tai intoleranteja aikaisemmalle imatinibihoitolle. 48 lymfaattisen blastikriisivaiheen KML-potilasta sai dasatinibia 70 mg kahdesti vuorokaudessa (42 imatinibiresistenttiä ja 6 imatinibi-intoleranttia). Mediaaniaika diagnoosista hoidon aloittamiseen oli 28 kuukautta. Dasatinibi-hoidon 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 imatinibiintoleranttia). Mediaaniaika diagnoosista hoidon aloittamiseen oli 18

kuukautta. Dasatinibi-hoidon keston mediaani 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 faasi II yksiahaaraisissa kliinisissä kokeissa^a

	Krooninen (n = 387)	Akseleraatio (n = 174)	Myeloinen blastikriisi (n = 109)	Lymfaattinen blastikriisi (n = 48)	Ph+ ALL (n = 46)
Hematologinen vaste^b (%)					
MaHR (95 % CI)	n/a	64 % (57–72)	33 % (24–43)	35 % (22–51)	41 % (27–57)
CHR (95 % CI)	91 % (88–94)	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)
Sytogeneettinen vaste^c (%)					
MCyR (95 % CI)	62 % (57–67)	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)
Eloojääminen (%; Kaplan-Meier-arvio)					
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.

^a Lihavoidut numerot ovat primäärin päätetapahtuman tulokset.

^b 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, verihiutaleita < 450 000/mm³, ei blasteja tai promyelosyyttejä ääreisverenkierrassa, < 5 % myelosyyttejä + metamyelosyyttejä ääreisverenkierrassa, basofiileja ääreisverenkierrassa < 20 %, eikä ekstramedullaarista sairautta.

CHR (edennyt KML/Ph+ ALL): valkosoluja ≤ normaalin yläraja, absoluuttinen neutrofilien määrä ≥ 1 000/mm³, verihiutaleiden ≥ 100 000/mm³, ei blasteja tai promyelosyyttejä ääreisverenkierrassa, luydinblasteja ≤ 5 %, < 5 % myelosyyttejä + metamyelosyyttejä ääreisverenkierrassa, basofiileja ääreisverenkierrassa < 20 %, eikä ekstramedullaarista sairautta. NEL: samat kriteerit kuin CHR:ssa paitsi absoluuttinen neutrofilien määrä ≥ 500/mm³ ja < 1 000/mm³ tai verihiutaleita ≥ 20 000/mm³ ja ≤ 100 000/mm³.

^c Sytogeneettisen vasteen kriteerit: täydellinen (0 % Ph+-metafaaseja) tai osittainen (> 0–35 %).

Merkittävässä hematologisessa vasteessa, MCyR (0–35 %) yhdistyvät sekä täydellinen että osittainen vaste.

MCyR = merkittävä sytogeneettinen vaste;

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

Dasatinibi-hoidon jälkeen luytimensiirron saaneiden potilaiden lopullista hoitotulosta ei ole arvioitu.

Faasin III kliiniset tutkimukset KML-potilailla, joilla oli krooninen vaihe, akseleeraatiovaihe tai myeloinen blastikriisivaie, ja Ph+ ALL -vaiheen potilailla, jotka olivat resistenttejä tai intolerantteja imatinibille

Kahdessa avoimessa satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa annetun dasatinibi-hoidon tehoa kahdesti vuorokaudessa annetun dasatinibi-hoidon tehoon. Alla esitetyt tulokset perustuvat vähintään 2 vuoden ja 7 vuoden seuranta-aikaan dasatinibi-hoidon 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 siedettävyyys osoitettiin kuitenkin muita paremmaksi annostuksella 100 mg:lla kerran vuorokaudessa. Tulokset hoidon tehosta esitellään taulukoissa 12 ja 13.

Taulukko 12: dasatinibi-hoidon teho annoksen optimointia koskeneessa faasin III tutkimuksessa: imatinibille resistentti tai intolerantti kroonisen vaiheen KML (2 vuoden tulokset)^a

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

^a Tulokset raportoitu suositellulla aloitusannoksella 100 mg kerran vuorokaudessa.

^b Hematologisen vasteen kriteerit (kaikki vasteet vahvistettu 4 viikon kuluttua): Täydellinen hematologinen vaste (CHR) (krooninen KML): valkosolut ≤ normaalin yläraja, verihiutaleet < 450 000/mm³, ei blasteja tai promyelosyyttejä ääreisverenkierrassa, < 5 % myelosyyttejä + metamyelosyyttejä ääreisverenkierrassa, basofileja ääreisverenkierrassa < 20 %, eikä ekstramedullaarista sairautta.

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

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

Taulukko 13: dasatinibi-hoidon pitkäaikaisteho faasin III annoksen optimointitutkimuksessa: imatinibille resistentti tai intolerantti kroonisen vaiheen KML^a

	Seuranta-aika vähintään			
	1 vuosi	2 vuotta	5 vuotta	7 vuotta
Merkittävä molekulaarinen vaste				
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)
Elossa olleiden osuus ilman taudin etenemistä^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)
Elossa olleiden osuus (OS)				
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)

^a Tulokset raportoitu suositellulla aloitusannoksella 100 mg kerran vuorokaudessa.

^b Etenemisen määritelmä: suureneva valkosolumäärä, CHR:n tai McyR:n menetys, Ph⁺-metafaasien lisääntyminen ≥ 30 %, vahvistettu angina pectoris/verenpainetauti tai kuolema. Etenemisvapaa elinaika analysoitiin hoitoaikomusperiaatteen 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 dasatinibi-hoitoa 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: Dasatinibi-hoidon teho annoksen optimointia koskeneessa faasin III tutkimuksessa: edenneen vaiheen KML ja Ph+ ALL (2 vuoden tulokset)^a

	Akseleraatiovaihe (n= 158)	Myeloinen blastikriisivaihe (n= 75)	Lymfaattinen blastikriisivaihe (n= 33)	Ph+ ALL (n= 40)
MaHR^b	66 %	28 %	42 %	38 %
(95 % CI)	(59–74)	(18–40)	(26–61)	(23–54)
CHR^b	47 %	17 %	21 %	33 %
(95 % CI)	(40–56)	(10–28)	(9–39)	(19–49)
NEL^b	19 %	11 %	21 %	5 %
(95 % CI)	(13–26)	(5–20)	(9–39)	(1–17)
MCyR^c	39 %	28 %	52 %	70 %
(95 % CI)	(31–47)	(18–40)	(34–69)	(54–83)
CCyR	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 ≤ normaalin yläraja (ULN), absoluuttinen neutrofiilien määrä ≥ 1 000/mm³, verihiutaleita ≥ 100 000/mm³, ei blasteja tai promyelosyyttejä ääreisverenkierrassa, blasteja luuytimessä ≤ 5 %, < 5 % myelosyyttejä + metamyelosyyttejä ääreisverenkierrassa, basofiileja ääreisverenkierrassa < 20 %, eikä ekstramedullaarista sairautta. NEL: samat kriteerit kuin CHR:ssa paitsi absoluuttinen neutrofiilien määrä ≥ 500/mm³ ja < 1 000/mm³ tai verihiutaleita ≥ 20 000/mm³ ja ≤ 100 000/mm³

^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) mediaanikestoa eikä kokonaiselinajan (OS) mediaania, ja heillä mediaani etenemisvapaa elinaika (PFS) oli 25 kuukautta.

Myelooisen blastikriisivaiheen potilailla (KML), joiden hoitoannos oli 140 mg kerran vuorokaudessa, merkittävän hematologisen vasteen mediaanikesto oli 8 kuukautta, mediaani etenemisvapaa elinaika 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 elinaika 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 elinaika 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 imatinibihoito ei tuottanut tulosta tai potilaat eivät sietäneet sitä. Yhdeksänkymmentäseitsemän pediatrista CP-KML-potilasta 130:stä sai dasatinibi-tabletteja 60 mg/m² 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: dasatinibi-hoidon teho pediatriisilla potilailla, joilla on CP-KML

Kumulatiivinen vaste eri ajankohtina lyhimmän seurantajakson mukaan

	3 kuukautta	6 kuukautta	12 kuukautta	24 kuukautta
CCyR				
(95 % CI)				
Vastadiagnosoitu (N = 51) ^a	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) ^b	45,7 % (30,9–61,0)	71,7 % (56,5–84,0)	78,3 % (63,6–89,1)	82,6 % (68,6–92,2)
MCyR				
(95 % CI)				
Vastadiagnosoitu (N = 51) ^a	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) ^b	60,9 % (45,4–74,9)	82,6 % (68,6–92,2)	89,1 % (76,4–96,4)	89,1 % (76,4–96,4)
MMR				
(95 % CI)				
Vastadiagnosoitu (N = 51) ^a	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) ^b	15,2 % (6,3–28,9)	26,1 % (14,3– 41,1)	39,1 % (25,1– 54,6)	52,2 % (36,9–67,1)

^a Potilaat faasin II pediatriisesta tutkimuksesta, jossa potilailla vastadiagnosoitu CP-KML ja jossa valmistetta annettiin suun kautta tablettina

^b 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 etenemismvapaa 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 resistentteillä tai intoleranteilla potilailla 96,6 %. Faasin II pediatriisessa tutkimuksessa yhdellä vastadiagnosoidulla potilaalla ja kahdella imatinibille resistentillä tai intolerantilla potilaalla tauti eteni blastikriisivaheen KML:ksi.

Tutkimuksessa 33 vastadiagnosoitua pediatria potilasta, joilla oli CP-KML, sai dasatinibi-jauhetta oraalisuspensiota varten 72 mg/m² :n annoksena. Tällä annoksella altistus on 30 % pienempi kuin suositellulla annoksella (ks. dasatinibi-jauhe oraalisuspensiota varten -valmisteyhteenvedon kohta 5.2). 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 pediatria 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.

Pediatriset potilaat, joilla on ALL

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

Tutkimus oli faasin II historiallisesti kontrolloitu monikeskustutkimus, jossa tutkittiin dasatinibia tavanomaisen kemoterapian lisänä 106 pediatria potilaalla, joilla oli vastadiagnosoitu Ph+ ALL. Näistä 106 potilaasta 104:llä oli vahvistettu Ph+ ALL. Potilaat saivat dasatinibia päivittäisannoksella 60 mg/m² 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 jäännöstaadin (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 jäännöstaadin 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 oraalisien annosten jälkeen ja huippupitoisuudet saavutetaan 0,5– 3 tunnissa. Oraalisien annosten jälkeen keskimääräisen altistuksen lisääntyminen (AUC_τ) on suunnilleen suhteessa annoslisäyksiin, kun annos on 25–120 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Dasatinibin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika potilailla on noin 5–6 tuntia. 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.

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.

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 merkittävinä pitoisuuksina.

Biotransformaatio

Dasatinibi metaboloituu merkittävästi ihmisillä useiden entsyymien vaikutuksesta. Terveillä koehenkilöillä, joille annettiin 100 mg [¹⁴C]-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. [¹⁴C]-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/m² kerran vuorokaudessa ja 50–110 mg/m² 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 farmakokinetikassa 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/m² :n annokselta. Nämä tiedot on otettava huomioon, jos potilas vaihtaa tabletista oraalisuspensioon 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. Gastrointestinaalitoksisuus 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 oraalisissa kerta-annostutkimuksissa apinoilla, mutta ei toistuvan annon tutkimuksissa apinoilla eikä rotilla. Rotilla dasatinibi ehkäisi verihitaleiden aggregaatiota *in vitro* ja pitkitti orvaskeden verenvuotoa *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 jakaantuissa munasoluissa (CHO).

Dasatinibi ei vaikuttanut urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen tavanomaisissa rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa ja varhaisen vaiheen sikiön kehitystä koskevista tutkimuksista, mutta indusoi alkiokuolleisuutta annostasoilla, jotka vastasivat suurinpiirtein kliinistä altistusta ihmisillä. Alkion- ja sikiönkehitystä koskevista tutkimuksista dasatinibi samoin indusoi alkiokuolleisuutta, johon liittyi rottapokueen koon pienenemistä sekä sikiön luuston muutoksia rotilla ja kaneilla. Nämä muutokset ilmenivät annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet toksisuutta emoille, 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 terapeuttisen 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 pieniä annoksia 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 pakkaus koot

oPA/Al/PVC/Al läpipainopakkaukset.

HDPE-purkki, jossa polypropyleeninen turvasuljin.

Dasatinib Avansor 50 mg kalvopäällysteiset tabletit Pahvipakkaus, jossa 56 tai 60 kalvopäällysteistä tablettia läpipainoliuskossa, tai pahvipakkaus, joissa 56 x 1 tai 60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia kertaannosläpipainopakkauksissa. Pahvipakkaus, jossa 60 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä purkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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 nitrilikäsineitä ihoaltusriskin minimoimiseksi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Avansor Pharma Oy
Tekniikantie 14
02150 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Dasatinib Avansor 50 mg kalvopäällysteiset tabletit: 36456

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.12.2019

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.02.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dasatinib Avansor 50 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Dasatinib Avansor 50 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg dasatinib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 69 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Dasatinib Avansor 50 mg filmdragerade tabletter Vit till benvit, bikonvex, oval filmdragerad tablett med "D7SB" präglad på den ena sidan och "50" på den andra sidan, med dimensioner på ca. 11.0 x 6.0 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dasatinib Avansor är indicerat för behandling av vuxna patienter med:

- nydiagnostiserad Philadelphia-kromosompositiv (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 Avansor är indicerat för behandling av pediatrika patienter med:

- nydiagnostiserad Philadelphia-kromosom-positiv (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). För att uppnå nämnda dos finns andra tablettstyrkor av dasatinib tillgängliga.

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 Avansor hos barn under 1 år.

Dasatinib filmdragerade tabletter och pulver till oral suspension är inte bioekvivalenta. Patienter som kan svälja tabletter och som behöver byta från pulver till oral suspension till 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 Avansor för pediatrika patienter framgår av tabell 1.

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

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

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

Behandlingstid

I kliniska studier fortsatte behandlingen med dasatinib av vuxna med Ph+ 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 Avansor fortsätta ytterligare ett år efter transplantationen.

För att erhålla den rekommenderade dosen finns dasatinib tillgängligt 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 Avansor i kombination med kemoterapi, redovisas i ett separat stycke efter tabellen.

<p>Tabell 3: Dosjustering vid neutropeni och trombocytopeni hos vuxna</p> <p>Vuxna med KML i kronisk fas (startdos 100 mg en gång dagligen)</p>	<p>ANC värde $< 0,5 \times 10^9 /l$ och/eller trombocyter $< 50 \times 10^9 /l$</p>	<p>1 Sätt ut behandlingen till dess ANC $\geq 1,0 \times 10^9 /l$ och trombocyter $\geq 50 \times 10^9 /l$.</p> <p>2 Återuppta behandlingen med den ursprungliga startdosen.</p> <p>3 Om trombocyter $< 25 \times 10^9 /l$ och/eller recidiv av ANC $< 0,5 \times 10^9 /l$ i > 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).</p>
<p>Vuxna med KML i accelererad fas och blastkris, samt Ph+ ALL (startdos 140 mg en gång dagligen)</p>	<p>ANCvärde $< 0,5 \times 10^9 /l$ och/eller trombocyter $< 10 \times 10^9 /l$</p>	<p>1 Kontrollera om cytopenin är relaterad till leukemin (benmärgsaspiration eller biopsi).</p> <p>2 Om cytopenin inte är leukemirelaterad, sätt ut behandlingen till dess ANC $\geq 1,0 \times 10^9 /l$ och trombocyterna $\geq 20 \times 10^9 /l$ och återuppta behandlingen med den ursprungliga startdosen.</p> <p>3 Vid recidiv av cytopeni, upprepa steg 1 och fortsätt behandlingen med en minskad dos på 100 mg en gång dagligen (andra tillfället) eller 80 mg en gång dagligen (tredje tillfället).</p> <p>4 Om cytopenin är relaterad till leukemin, överväg doshöjning till 180 mg en gång dagligen.</p>

ANC: absolut antal neutrofiler

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

<p>1. Om cytopenin kvarstår i mer än 3 veckor, kontrollera om cytopenin är relaterad till leukemi (benmärgsaspiration eller biopsi).</p> <p>2. Om cytopenin inte är leukemirelaterad, sätt ut behandlingen till dess ANC $\geq 1,0 \times 10^9 /l$ och trombocyterna $\geq 75 \times 10^9 /l$ och återuppta behandlingen med den ursprungliga startdosen eller med en reducerad dos.</p>	Dos (maxdos per dag)		
	Ursprunglig startdos	Dosreduktion	Dosreduktion nivå 2
	Tabletter	40 mg	20 mg
		60 mg	40 mg
		70 mg	60 mg
		100 mg	80 mg
			*
			20 mg
			50 mg
			70 mg

<p>3. Om cytopeni återkommer, repetera benmärgsaspiration/biopsi och återuppta behandlingen med en reducerad dos.</p>	
---	--

ANC: absolute neutrophil count (absolut antal neutrofiler)

*lägre tablett dos ej tillgänglig

För pediatrika patienter med Ph+ KML i kronisk fas, om grad ≥ 3 neutropeni eller trombocytopeni återkommer under fullständigt hematologiskt svar (CHR), ska Dasatinib Avansor 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 Dasatinib Avansor -behandlingen 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 Avansor till dess ANC $> 500/\mu\text{l}$ ($0,5 \times 10^9 /\text{l}$), behandlingen kan sen återupptas med full dos. Om benmärgens celluläritet är $> 10\%$, överväg återupptagande av behandling med Dasatinib Avansor.

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.

Pleurautgjutning

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

Dosreduktion vid samtidig användning av potenta CYP3A4-hämmare

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

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

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

Dessa reducerade doser av Dasatinib Avansor 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 Avansor inte tolereras efter dosreduktion ska antingen användningen av den potenta CYP3A4-hämmaren upphöra eller uppehåll i behandling med Dasatinib Avansor göras tills användningen av hämmaren har avbrutits. Tillåt en washoutperiod på ungefär 1 vecka efter avslutad användning av hämmaren, innan Dasatinib Avansor-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 Avansor 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.

Administreringsätt

Dasatinib Avansor 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 pediatrika patienter med Ph+ KML i kronisk fas eller Ph+ ALL och vuxna patienter med KML i kronisk fas, som inte kan svälja tabletter finns dasatinib pulver till oral suspension att tillgå.

Dasatinib Avansor kan tas med eller utan föda och ska genomgående tas antingen på morgonen eller på kvällen (se avsnitt 5.2). Dasatinib Avansor 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 naturläkemedel innehållande *Hypericum perforatum* (även känd som johannesört)) kan kraftigt minska exponeringen för dasatinib och därigenom öka risken för terapivikt. Till patienter som får dasatinib bör därför alternativa samtidiga läkemedel med mindre potential för induktion av CYP3A4 väljas (se avsnitt 4.5).

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

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

Särskilda populationer

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

Viktiga biverkningar

Myelosuppression

Behandling med dasatinib är förknippad med anemi, neutropeni och trombocytopeni. Dessa biverkningar inträffar tidigare och mer frekvent hos patienter med KML i avancerad fas eller med Ph⁺ ALL än hos patienter med KML i kronisk fas. För vuxna patienter med 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 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 iakttagas 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 understödande 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 IIstudier 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/hjärtdysfunktion, perikardiell utgjutning, arrytmier, palpitationer, QT-intervallförlängning samt myokardinfarkt (inklusive fatal). Hjärtbiverkningar var mer frekventa hos patienter med riskfaktorer eller tidigare hjärtsjukdom. Patienter med riskfaktorer (t. ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes) eller tidigare hjärtsjukdom (t. ex. tidigare perkutan koronarintervention, dokumenterad kransartärsjukdom) bör noggrant monitoreras med avseende på kliniska tecken eller symtom som tyder på hjärtdysfunktion så som bröstsmärtor, andfåddhet och diafores.

Om dessa kliniska tecken eller symtom utvecklas, rekommenderas läkaren att avbryta administreringen av dasatinib och överväga behovet av alternativ 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 Avansor, ska behandlingen med Dasatinib Avansor avbrytas och en grundlig utvärdering av TMA göras, inklusive ADAMTS13-aktivitet och anti-ADAMTS13-antikroppsbestämning. Behandling med Dasatinib Avansor 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 Avansor 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 Avansor 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 laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, 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 naturläkemedel innehållande *Hypericum perforatum* (även känd som johannesört)) kan också öka metabolismen och minska koncentrationerna av dasatinib i plasma. Samtidig användning av potenta CYP3A4-inducerare och dasatinib rekommenderas därför inte. För patienter hos vilka rifampicin eller andra CYP3A4-inducerare är indicerade bör alternativa läkemedel med mindre potential för enzyminduktion användas. Samtidig användning av dexametason, en svag CYP3A4-inducerare, och dasatinib är möjlig: AUC för dasatinib förväntas minska med cirka 25% vid samtidig användning med dexametason, vilket inte anses vara kliniskt relevant. Histamin-2-antagonister och protonpumpshämmare

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

Antacida

Icke-kliniska data visar att dasatinibs löslighet är pH-beroende. Samtidig användning av aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxidantacida och dasatinib minskade AUC för en enkeldos dasatinib med 55% och C_{max} med 58% hos friska försökspersoner. Inga relevanta förändringar i koncentration av eller exponering för dasatinib kunde emellertid iakttas när antacida administrerades 2 timmar före en enkeldos av

dasatinib. Antacida bör sålunda administreras minst 2 timmar före eller 2 timmar efter administrering av Dasatinib Avansor (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.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmetoder för män och kvinnor

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

Graviditet

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

Dasatinib Avansor skall användas under graviditet endast då kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med dasatinib. Om Dasatinib Avansor 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 Avansor.

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 Avansor på fertilitet, och denna rådgivning kan innefatta övervägande av att spara sperma.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dasatinib Avansor 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 3). Dessa biverkningar presenteras efter organsystemklass och frekvens. Frekvensen definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. **Tabell 5: Tabulerad sammanfattning av biverkningar**

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	infektion (inklusive bakteriell, viral, svamp och icke-specifierad)
Vanliga	lunginflammation (inklusive bakteriell, viral och svamporsakad), infektion/inflammation i övre luftvägarna, herpesvirusinfektion (inklusive cytomegalovirus – CMV), enterokolit, sepsis (inklusive mindre vanliga fall med dödlig utgång)
Ingen känd frekvens	hepatit B-reaktivering
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	myelosuppression (inklusive anemi, neutropeni och trombocytopeni)
Vanliga	febril neutropeni
Mindre vanliga	lymfadenopati, lymfopeni
Sällsynta	pure red cell aplasia
Immunsystemet	
Mindre vanliga	överkänslighet (inklusive erythema nodosum)
Sällsynta	anafylaktisk chock
Endokrina systemet	
Mindre vanliga	hypotyreos
Sällsynta	hypertyreos, tyreoidit
Metabolism och nutrition	
Vanliga	aptitstörningar ^a , hyperurikemi
Mindre vanliga	tumörlyssyndrom, dehydrering, hypoalbuminemi, hyperkolesterolemi
Sällsynta	diabetes mellitus
Psykiska störningar	
Vanliga	depression, sömnlöshet
Mindre vanliga	ångest, förvirring, labil affekt, minskad libido

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

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

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

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

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

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

^e 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.

^f 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.

^g Muskuloskeletal smärta har rapporterats under eller efter avslutad behandling.

^h Rapporterat som vanliga i pediatrika kliniska studier.

ⁱ Gravitationsödem, lokalt ödem och perifert ödem.

^j Konjunktivalt ödem, ögonödem, ögonsvullnad, ögonlocksödem, ansiktsödem, läppödem, makulärt ödem, munödem, orbitalt ödem, periorbitalt ödem och ansiktssvullnad.

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

¹ 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 Avansor 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. Sjutton patienter hade 2 separata biverkningar, 6 hade 3 biverkningar, 18 hade 4-8 biverkningar och 5 hade > 8 pleurautgjutningar.

Mediantiden till den första dasatinib-relaterade pleurautgjutningen av grad 1 eller 2 var 114 veckor (intervall: 4-299 veckor). Mindre än 10% av patienterna med pleurautgjutning hade svår (grad 3 eller 4) dasatinib-relaterad pleurautgjutning.

Mediantiden till den första dasatinib-relaterade pleurautgjutningen av grad ≥ 3 var 175 veckor (intervall: 114-274 veckor). Mediandurationen för dasatinib-relaterad pleurautgjutning (alla grader) var 283 dagar (~ 40 veckor).

Pleurautgjutningarna var oftast reversibla och kontrollerades genom att avbryta dasatinib-behandlingen samt använda diuretika eller andra lämpliga understödjande vårdinsatser (se avsnitt 4.2 eller 4.4). Bland dasatinib-behandlade patienter med läkemedelsrelaterad pleurautgjutning (n=73) gjorde 45 (62%) uppehåll i doseringen och 30 (41%) gick ner i dosering. Dessutom behandlades 34 (47%) med diuretika, 23 (32%) med kortikosteroider och 20 (27%) med både kortikosteroider och diuretika. Nio patienter (12%) genomgick terapeutisk thorakocentes. Sex procent av de dasatinib-behandlade patienterna avslutade behandlingen på grund av läkemedelsrelaterad pleurautgjutning. Pleurautgjutning försämrade inte patientens förmåga att svara på behandlingen. Bland de dasatinib-behandlade patienterna med pleurautgjutning uppnådde 96% frekvensen av bekräftat fullständigt cytogenetiskt svar (confirmed Complete Cytogenetic Response = cCCyR), 82% uppnådde frekvensen av betydande molekyllärt 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 hjärtkateterisering) har rapporterats som en biverkan vid dasatinib-behandling. PAH rapporterades i dessa fall efter initiering av

dasatinib-behandling men även efter mer än ett års behandling. Patienter som under dasatinib-behandling rapporterades ha PAH hade oftast annan samtidig läkemedelsbehandling eller andra komorbiditeter i tillägg till den underliggande maligniteten. Förbättringar i hemodynamiska och kliniska parametrar har observerats för 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. QTintervallet korrigerades för hjärtfrekvensen enligt Fridericia-metoden. Vid samtliga tidpunkter efter dosering på dag 8 var förändringen i QTcF-intervall i medeltal 4-6 msec från utgångsvärdet, med 95% övre konfidensintervall < 7 msec. 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 msec (se avsnitt 4.4).

Hjärtbiverkningar

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

Hepatit B-reakivering

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

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

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

Tabell 6a: Utvalda biverkningar som rapporterades i fas III dosoptimeringsstudien (imatinibintoleranta eller resistenta patienter med KML i kronisk fas)^a

	Minst 2 års uppföljning		Minst 5 års uppföljning		Minst 7 års uppföljning	
	Alla grader	Grad 3/4	Alla grader	Grad 3/4	Alla grader	Grad 3/4
Rekommenderad terminologi	Procent (%) patienter					
Diarré	27	2	28	2	28	2
Vätske retention	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
Blödning	11	1	11	1	12	1
Gastrointestinal blödning	2	1	2	1	2	1

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

I fas III dosoptimeringsstudien på patienter med KML i avancerad fas och Ph+ ALL, var median behandlingstid 14 månader för KML i accelererad fas, 3 månader för myeloisk blastisk KML, 4 månader för lymfoid blastisk KML och 3 månader för Ph+ ALL. Utvalda 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^a

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

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

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

Det finns även resultat från två studier med totalt 161 pediatrika patienter med Ph+ ALL där dasatinib gavs i kombination med kemoterapi. I den pivotala studien fick 106 patienter dasatinib i kombination med kemoterapi i en kontinuerlig doseringsregim. I en stödjande studie omfattande 55 pediatrika patienter, fick 35 patienter dasatinib i kombination med kemoterapi i en 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 5. Observera att pleurautgjutning rapporterades för 7 patienter (5,6%) i denna grupp och den biverkningen är därför inte med i tabellen.

Tabell 7: Biverkningar rapporterade för ≥ 10% av de pediatrika patienterna med Ph+ ALL som behandlades med dasatinib med kontinuerlig doseringsregim i kombination med kemoterapi (N=126)^a

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

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

Laborietest-avvikelser

Hematologi

I fas III-studien på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas, rapporterades följande laborietest-avvikelser 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 laborietest-avvikelser av CTC-grad 3/4 i kliniska studier på patienter med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling^a

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

^a Resultat från fas III dosoptimeringsstudien efter 2 års uppföljning.

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

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

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

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

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

Biokemi

I studien med nydiagnostiserade patienter med KML i kronisk fas rapporterades hypofosfatemi av grad 3 eller 4 hos 4% av de dasatinib-behandlade patienterna. Förhöjningar av transaminaser, kreatinin och bilirubin av grad 3 eller 4 rapporterades hos \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 laboratorieavvikelser jämförbar med den kända profilen för laboratorieparametrar hos vuxna.

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

Särskilda populationer

Trots att säkerhetsprofilen av dasatinib hos äldre liknade den hos den yngre populationen, är patienter som är 65 år eller äldre mer benägna att utveckla de vanligast rapporterade biverkningarna såsom trötthet, pleurautgjutning, dyspné, hosta, nedre gastrointestinal blödning, aptitstörning, och de är mer benägna att utveckla de mindre

frekvent rapporterade biverkningarna såsom bukspänning, yrsel, perikardiell utgjutning, hjärtsvikt, viktminskning och bör därför monitoreras noggrant (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: 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 cytotatiska/cytotoxiska 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 β -receptor. Dasatinib är en potent, subnanomolar hämmare av BCR-ABL-kinaset med potens i koncentrationen 0,6-0,8 nM. Den binder till både inaktiva och aktiva konformationer av BCR-ABL-enzymet.

Verkningsmekanism

In vitro är dasatinib aktiv i leukemiska cellinjer som representerar varianter av imatinibkänslig och imatinib-resistent sjukdom. Dessa icke-kliniska studier visar att dasatinib kan övervinna 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 resistenta eller intoleranta 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 ≥ 65 år och 5% var ≥ 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 i cCCyR (mått på svarets varaktighet), tid till cCCyR, frekvensen av betydande molekyllärt svar (Major Molecular Response = MMR), tid till MMR, progressionsfri överlevnad (progression free survival = PFS) och total överlevnad (overall survival = OS). Andra relevanta effektresultat inkluderade frekvensen av CCyR och fullständigt molekyllärt 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)			
Cytogenetiskt svar inom 12 månader			
cCCyR ^a	76,8 % (71,2–81,8)	66,2 % (60,1–71,9)	p < 0,007*
CCyR ^b	85,3 % (80,4–89,4)	73,5 % (67,7–78,7)	-
Inom 24 månader			
cCCyR ^a	80,3 %	74,2 %	-
CCyR ^b	87,3 %	82,3 %	-
Inom 36 månader			
cCCyR ^a	82,6 %	77,3 %	-
CCyR ^b	88,0 %	83,5 %	-
Inom 48 månader			
cCCyR ^a	82,6 %	78,5 %	-
CCyR ^b	87,6 %	83,8 %	-
Inom 60 månader			
cCCyR ^a	83,0 %	78,5 %	-
CCyR ^b	88,0 %	83,8 %	-
Betydande molekyllärt svar (MMR)^c			
12 månader	52,1 % (45,9–58,3)	33,8 % (28,1–39,9)	p < 0,00003*
24 månader	64,5 % (58,3–70,3)	50 % (43,8–56,2)	-
36 månader	69,1 % (63,1–74,7)	56,2 % (49,9–62,3)	-
48 månader	75,7 % (70,0–80,8)	62,7 % (56,5–68,6)	-
60 månader	76,4 % (70,8–81,5)	64,2 % (58,1–70,1)	p = 0,0021
Riskkvot Inom 12 månader (99,99 % KI)			
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
Inom 24 månader (95 % KI)			
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)		-
Inom 36 månader (95 % KI)			
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)		-
Inom 48 månader (95 % KI)			
Tid till cCCyR	1,45 (1,20–1,77)		-
Tid till MMR	1,55 (1,26–1,91)		-
Varaktighet av cCCyR	0,81 (0,56–1,17)		-
Inom 60 månader (95 % KI)			

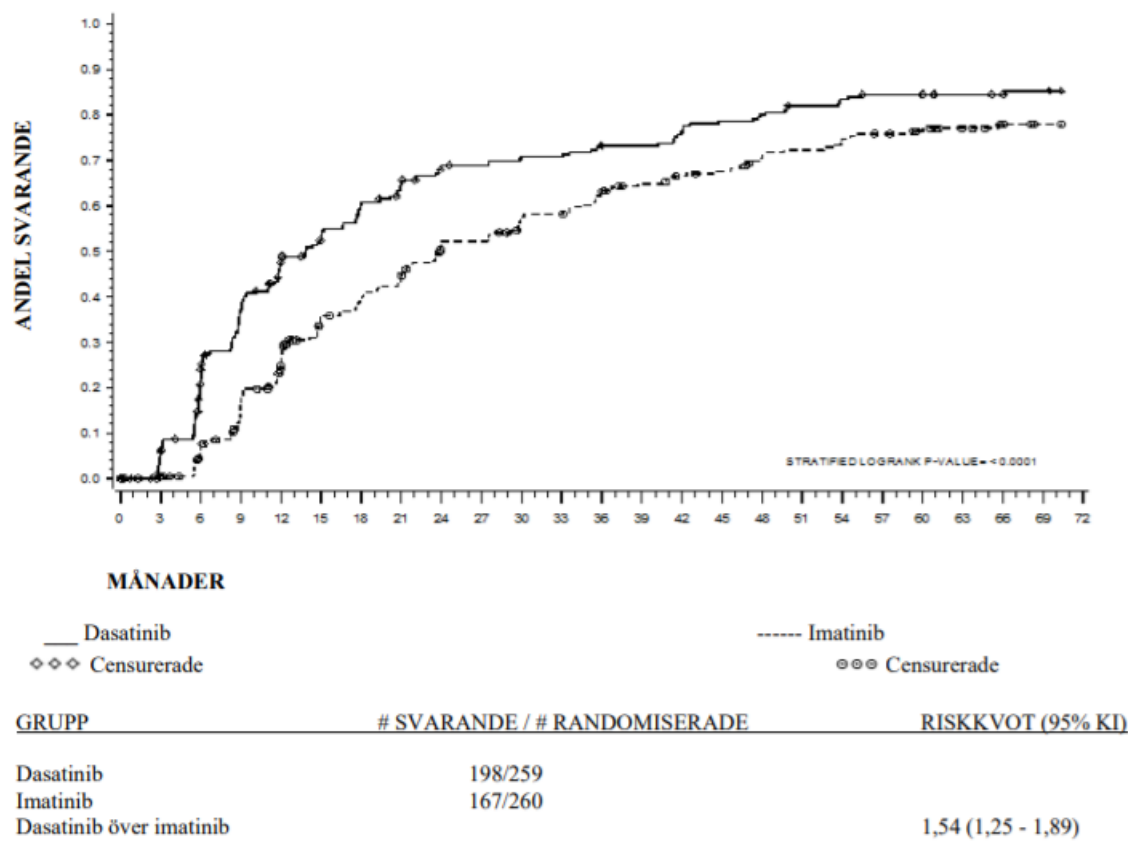
Tid till cCCyR	1,46 (1,20–1,77)	p = 0,0001
Tid till MMR	1,54 (1,25–1,89)	p < 0,0001
Varaktighet av cCCyR	0,79 (0,55–1,13)	p = 0,1983

- ^a Bekräftat fullständigt cytogenetiskt svar (cCCyR) definieras som ett svar noterat vid två, på varandra följande, tillfällen (minst 28 dagar emellan).
- ^b Fullständigt cytogenetiskt svar (CCyR) baseras på en enda cytogenetisk utvärdering av benmärg.
- ^c Betydande molekyllärt 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 molekyllärt svar (MMR)

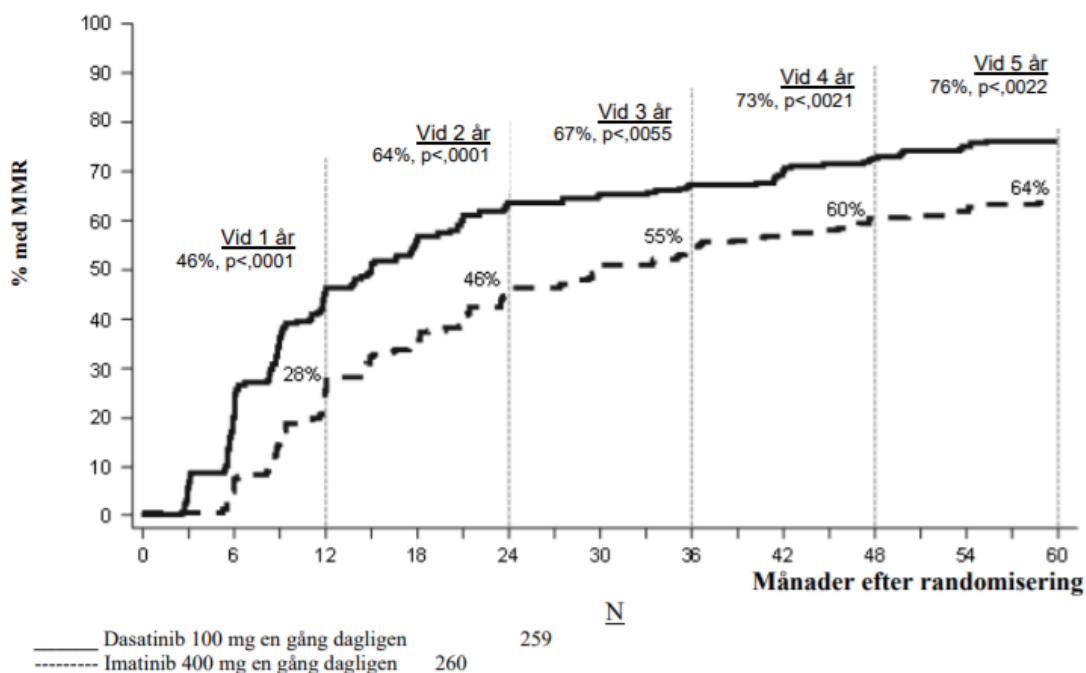


Frekvensen av cCCyR hos dasatinib-gruppen respektive imatinib-gruppen var inom 3 månader (54% respektive 30%), 6 månader (70% respektive 56%), 9 månader (75% respektive 63%), 24 månader (80% respektive 74%) och 36 månader (83% respektive 77%), 48 månader (83% respektive 79%) och 60 månader (83% respektive

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.

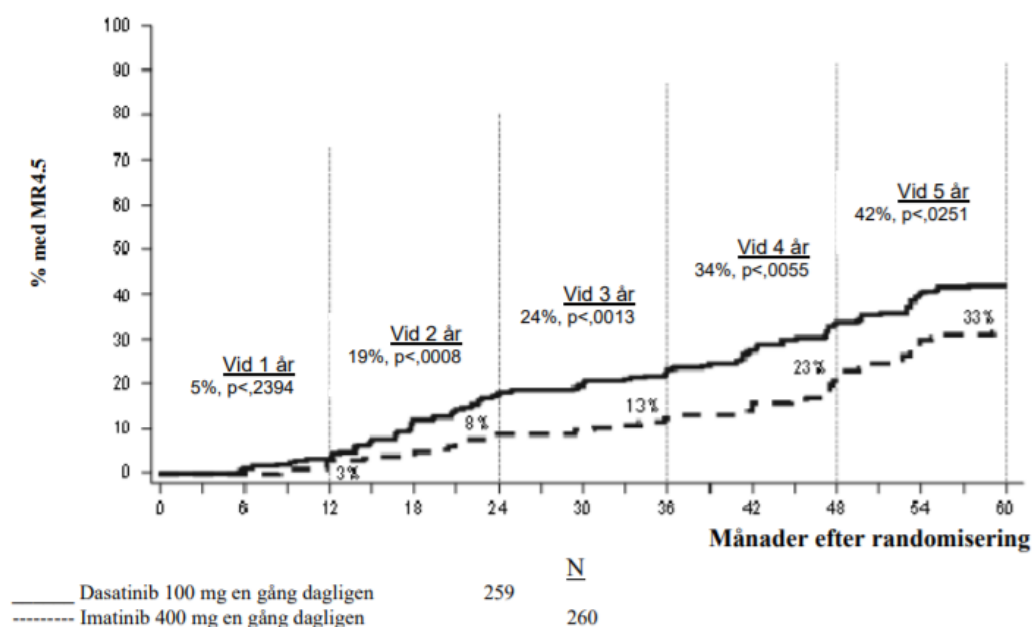
Bild 2: MMR-frekvenser över tid - alla randomiserade patienter i en fas III-studie med nydiagnostiserade patienter med KML i kronisk fas



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%).

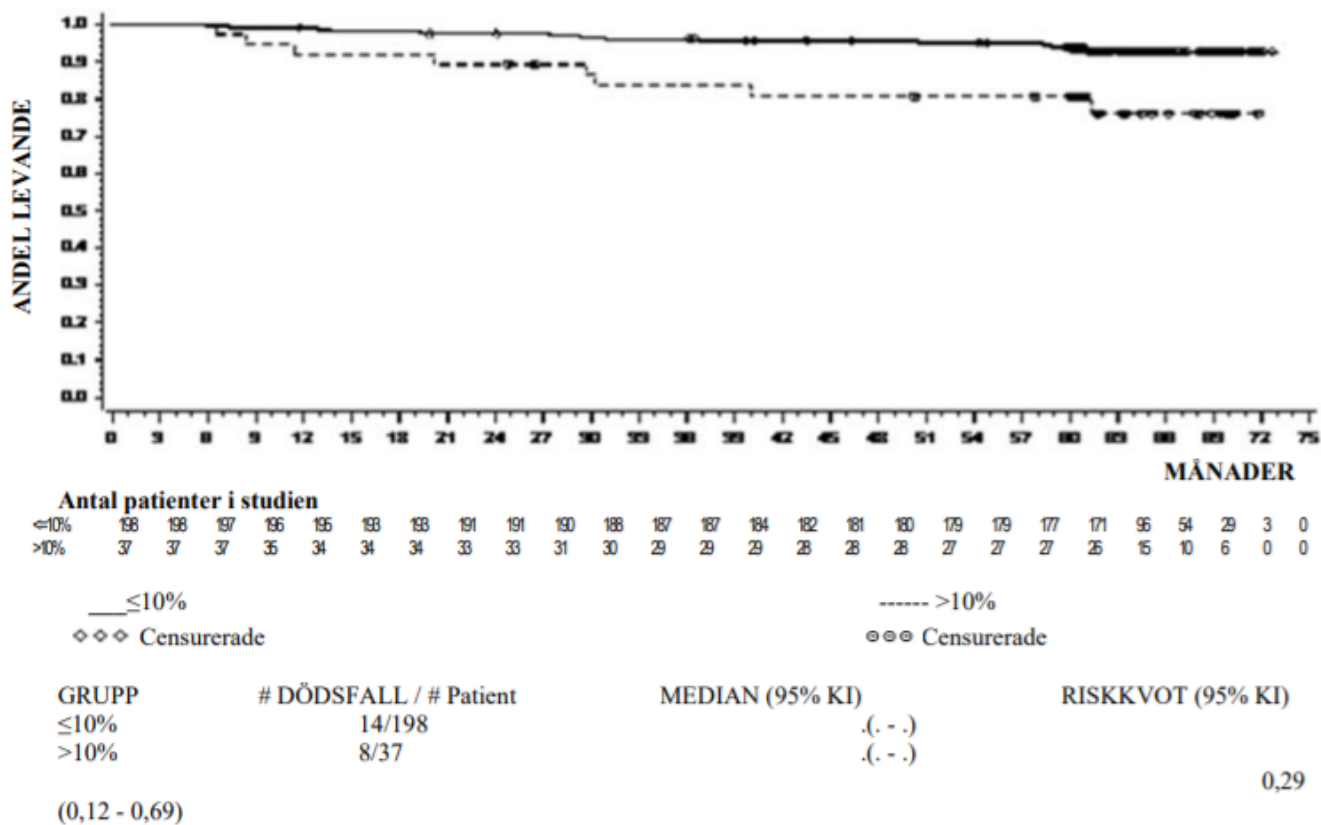
I ytterligare en analys, uppnådde fler dasatinib-behandlade patienter (84%) ett tidigt molekyllärt svar (definierat som BCR-ABL-nivåerna < 10% vid 3 månader) jämfört med imatinib-behandlade patienter (64%). Patienter som uppnådde en tidig molekyllärt svar hade en lägre risk för transformation, högre 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

Dasatinibi, 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 vid 60 månader (95% KI)	92,0 % (89,6–95,2)	73,8 % (52,0–86,8)
Frekvens av OS vid 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 ($\leq 10\%$ 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 resistenta eller intoleranta 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 resistenta mot imatinib). Mediantiden från diagnos till randomisering var 64 månader hos dasatinib gruppen 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 molekylärt 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. Fullständig 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-loopmutation (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 effektresultat 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 effektresultat 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 resistenta eller intoleranta mot tidigare imatinib-behandling. Totalt 48 patienter med KML i lymfoid blastkris fick dasatinib 70 mg två gånger dagligen (42 resistenta och 6 intoleranta 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 resistenta och 2 intoleranta 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^a

	Kronisk fas (n = 387)	Accelererad fas (n = 174)	Myeloid blastkris (n = 109)	Lymfoid blastkris (n = 48)	Ph+ ALL (n = 46)
Hematologiskt svar^b (%)					
MaHR (95 % CI)	n/a	64 % (57–72)	33 % (24–43)	35 % (22–51)	41 % (27–57)
CHR (95 % KI)	91 % (88–94)	50 % (42–58)	26 % (18–35)	29 % (17–44)	35 % (21–50)
NEL (95 % KI)	n/a	14 % (10–21)	7 % (3–14)	6 % (1–17)	7 % (1–18)
Varkatighet av MaHR (%; Kaplan-Meier-beräkningar)					
1 år	n/a	79 % (71–87)	71 % (55–87)	29 % (3–56)	32 % (8–56)
2 år	n/a	60 % (50–70)	41 % (21–60)	10 % (0–28)	24 % (2–47)
Cytogenetiskt svar^c (%)					
MCyR (95 % KI)	62 % (57–67)	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)
Överlevnad (%; Kaplan-Meier-beräkningar)					
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.

^a Värden i fet stil är resultat av primära effektmått.

^b 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/mm³, 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, ANC ≥ 1 000/mm³, trombocyter ≥ 100 000/mm³, 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 ANC ≥ 500/mm³ och < 1 000/mm³ och/eller trombocyter ≥ 20 000/mm³ och ≤ 100 000/mm³.

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

Studie 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 medianduration 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)^a

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

^a Resultat vid rekommenderad startdos 100 mg en gång dagligen.

^b Hematologiska svarkriterier (alla svar bekräftade efter 4 veckor): Fullständigt hematologiskt svar (CHR) (KML i kronisk fas): WBC ≤ det institutionella övre normala gränsvärdet, trombocyter < 450,000/mm³, inga blaster eller promyelocyter i perifert blod, <5% myelocyter plus metamyelocyter n perifert blod, <20% basofiler i perifert blod, och inget extramedullärt engagemang.

^c Cytogenetiska svarkriterier: fullständigt (0% Ph+ metafaser) eller partiellt (>0%–35%). MCyR (0%–35%) innefattar både fullständigt och partiellt svar.

^d 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^a

	Minsta uppföljningsperiod			
	1 år	2 år	5 år	7 år
Betydande molekylärt svar				
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)
Progressionsfri överlevnad^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)
Total överlevnad				
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)

^a Resultat vid rekommenderad startdos 100 mg en gång dagligen.

^b 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. Svarefrekvenserna redovisas i tabell 14.

Tabell 14: Effekten av dasatinib i fas III dosoptimeringsstudien: KML i avancerad fas och Ph+ ALL (2-års resultat)^a

	Accelereras fas (n= 158)	Myeloid blastkris (n= 75)	Lymfoid blastfas (n= 33)	Ph+ ALL (n= 40)
MaHR^b	66 %	28 %	42 %	38 %
(95 % KI)	(59–74)	(18–40)	(26–61)	(23–54)
CHR^b	47 %	17 %	21 %	33 %
(95 % KI)	(40–56)	(10–28)	(9–39)	(19–49)
NEL^b	19 %	11 %	21 %	5 %
(95 % KI)	(13–26)	(5–20)	(9–39)	(1–17)
MCyR^c	39 %	28 %	52 %	70 %

(95 % KI)	(31–47)	(18–40)	(34–69)	(54–83)
CCyR	32 %	17 %	39 %	50 %
(95 % KI)	(25–40)	(10–28)	(23–58)	(34–66)

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

^b 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, ANC ≥ 1,000/mm³, trombocyter ≥ 100,000/mm³, inga blaster eller promyelocyter i perifert blod, laster 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 ANC ≥ 500/mm³ och < 1,000/mm³, eller trombocyter ≥ 20,000/mm³ och ≤ 100,000/mm³.

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

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

Hos patienter med 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.

Pediatrik 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 resistent eller intolerant mot tidigare behandling med imatinib. Nittiosju av 130 pediatrika patienter med KML i kronisk fas behandlades med dasatinib tabletter 60 mg/m² 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 molekylärt 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 uppföljningstid

	3 månader	6 månader	12 månader	24 månader
CCyR				
(95 % CI)				
Nydiagnostiserade (N = 51) ^a	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) ^b	45,7 % (30,9–61,0)	71,7 % (56,5–84,0)	78,3 % (63,6–89,1)	82,6 % (68,6–92,2)

MCyR

(95 % CI)

Nydiagnosticerade (N = 51) ^a	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) ^b	60,9 % (45,4–74,9)	82,6 % (68,6–92,2)	89,1 % (76,4–96,4)	89,1 % (76,4–96,4)

MMR

(95 % CI) (N = 51) ^a	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) ^b	15,2 % (6,3–28,9)	26,1 % (14,3–41,1)	39,1 % (25,1–54,6)	52,2 % (36,9–67,1)

^a Pediatrika patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas som fick oral tablettformulering i en fas II-studie.

^b 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 OSfrekvensen 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 PFSfrekvensen 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/ml². Denna dos innebär 30% lägre exponering jämfört med den rekommenderade dosen (se avsnitt 5.2 i produktresumén för dasatinib pulver till oral suspension). 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/m² 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_{τ}) 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.

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.

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

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/timme (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 relapserande eller refraktär leukemi eller solida tumörer vid orala doser från 60 till 120 mg/m² en gång dagligen och 50-110 mg/m² två gånger dagligen. Data sammanslogs från två studier och visade att dasatinib absorberades snabbt. Genomsnittligt T_{max} observerades mellan 0,5 och 6 timmar och genomsnittlig halveringstid varierade från 2 till 5 timmar över alla dosnivåer och åldersgrupper. Farmakokinetiken för dasatinib uppvisade dosproportionalitet med en dosrelaterad ökning av exponeringen hos pediatrika patienter. Det fanns ingen signifikant skillnad mellan farmakokinetiken för dasatinib mellan barn och ungdomar. Det geometriska medelvärdet för dosnormaliserad C_{max} , AUC (0-T) och AUC (INF) verkade vara liknande för barn och ungdomar vid olika dosnivåer. En simulering i en populationsfarmakokinetisk modell förutsade att den rekommenderade doseringen per kg kroppsvikt för tabletter, som anges i avsnitt 4.2, förväntas ge en liknande exponering som en tablett dos på 60 mg/m². Dessa data bör övervägas om patienter ska byta från tabletter till pulver till oral suspension eller vice versa.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

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

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

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

I en tvåårig carcinogenicitetsstudie på råttor administrerades orala doser av dasatinib på 0,3; 1 eller 3 mg/kg/dag. Den högsta dosen gav en plasmaexponeringsnivå (AUC) som i stort sett var överensstämmande med den humana exponeringen vid det rekommenderade startdosintervallet 100-140 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

oPA/Al/PVC/Al blisterförpackningar.

Burk av HDPE med barnskyddande polypropenförslutning.

Dasatinib Avansor 50 mg filmdragerade tabletter.

Kartong som innehåller 56 eller 60 filmdragerade tabletter i blister eller kartonger som innehåller 56 x 1 eller 60 x 1 filmdragerade tabletter i endosblister. Kartong som innehåller en burk med 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 skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Avansor Pharma Oy
Teknikantie 14
02150 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dasatinib Avansor 50 mg filmdragerade tabletter: 36456

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31.12.2019

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02.02.2024