

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SPRYCEL 70 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää dasatinibimonohydraattia vastaten 70 mg dasatinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 94,5 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, pyöreä tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”BMS” ja toiselle puolelle ”524”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

SPRYCEL on tarkoitettu aikuisille potilaille:

- vastadiagnosoidun Philadelphia-kromosomipositiivisen (Ph+) kroonisessa vaiheessa olevan kroonisen myeloosin leukemian hoitoon.
- kroonisessa, akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa olevan kroonisen myeloosin leukemian (KML) hoitoon silloin, kun aikaisempi hoito, imatinibimesilaatti 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.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa leukemian diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

#### Annostus

Suosittelun aloitusannos kroonisessa vaiheessa olevan KML:n hoidossa on 100 mg dasatinibia kerran vuorokaudessa suun kautta.

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

#### *Hoidon kesto*

Kliinisissä tutkimuksissa SPRYCEL-hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka tai siihen saakka, kunnes potilas ei enää sietänyt sitä. Ei ole tutkittu, millainen vaikutus hoidon lopettamisella täydellisen sytogeneettisen vasteen saavuttamisen jälkeen on.

SPRYCEL-tabletit ovat saatavilla 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg ja 140 mg vahvuuksina suositellun annostuksen mahdollistamiseksi. 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 muuttaminen haittavaikutusten takia

#### *Myelosuppressio*

Kliinisissä tutkimuksissa hoito keskeytettiin, annosta pienennettiin tai tutkimushoito lopetettiin myelosuppression hoitamiseksi. Trombosyyttien ja punasolujen siirto suoritettiin tarvittaessa. Hematopoieettista kasvutekijää on käytetty potilailla, joilla oli resistentti myelosuppressio. Ohjeet annoksen muuttamiseen on esitetty Taulukossa 1.

**Taulukko 1: Annoksen muuttaminen neutropeniassa ja trombosytopeniassa**

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

ANC: absoluuttinen neutrofiilien määrä

*Ei-hematologiset häirtavaikutukset*

Jos keskivaikeita 2. asteen ei-hematologisia häirtavaikutuksia ilmenee dasatinibihoidon aikana, hoito täytyy keskeyttää, kunnes häirtavaikutus on poistunut tai on palattu lähtötilanteeseen. Hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella, jos häirtatapahtuma esiintyi ensimmäistä kertaa ja pienennetyllä annoksella häirtatapahtuman uusiutuessa. Jos dasatinibihoidon yhteydessä kehittyy vaikeita 3. tai 4. asteen ei-hematologisia häirtavaikutuksia, hoito täytyy keskeyttää, kunnes häirtatapahtuma on saatu kuriin. Sen jälkeen hoitoa voidaan jatkaa pienennetyllä annoksella ottaen huomioon, kuinka vaikea häirtavaikutus 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.

*Pleuraeffuusio:* jos pleuraeffuusio diagnosoidaan, on dasatinibihoito keskeytettävä, kunnes potilas on 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 voidaan harkita dasatinibihoiton uudelleen aloittamista samalla annoksella. Sitä seuraavilla kerroilla (oireiden häviämisen jälkeen) dasatinibihoito voidaan aloittaa uudelleen pienennetyllä annoksella (seuraava annostaso). Vakavien (3. tai 4. asteen) haittavaikutusten korjaannuttua hoito voidaan aloittaa uudelleen pienennetyllä annoksella ottaen huomioon, kuinka vaikea haittavaikutus alunperin oli.

#### *Pediatriset potilaat*

SPRYCELin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).

#### *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. SPRYCELia tulee kuitenkin käyttää varoen maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kliinisiä tutkimuksia SPRYCELin käytöstä ei ole tehty potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (tutkimuksesta vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilailla, oli poissuljettu potilaat, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus > 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 kreatiniinipitoisuus > 1,5 kertaa normaalialueen yläraja). Koska dasatinibin ja sen metaboliittien munuaispuhdistuma on < 4 %, ei kokonaispuhdistuman odoteta pienenevän munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

#### Antotapa

SPRYCEL annostellaan suun kautta.

Tabletteja ei saa murskata tai jakaa, vaan ne tulee niellä kokonaisina. SPRYCEL voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan ja ne pitäisi ottaa johdonmukaisesti joko aamulla tai illalla.

### **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 mahdollista (ks. kohta 4.5).

Dasatinibin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4-entsyymiä inhiboivien lääkevalmisteiden kanssa (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, ritonaviiri, telitromysiini) 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 kasvirohdosvalmisteita,

jotka sisältävät *Hypericum perforatumia* eli mäkikuismaa) saattaa vähentää dasatinibialtistusta huomattavasti ja mahdollisesti lisätä hoidon epäonnistumisen riskiä. Sen vuoksi dasatinibia saavia potilaita tulee hoitaa vaihtoehtoisilla, vähemmän CYP3A4-entsyymiä indusoivilla lääkevalmisteilla (ks. kohta 4.5).

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

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

### Eritisyryhmät

Kerta-annoksella tehdyn farmakokineettisen tutkimuksen tulosten perusteella lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille voidaan antaa suositeltu aloitusannos (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Tässä kliinisessä tutkimuksessa olevien puutteiden vuoksi suositellaan varovaisuutta, kun dasatinibia annetaan maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.2).

### Tärkeät haittavaikutukset

#### *Myelosuppressio*

Dasatinibihoitoon voi liittyä anemiasia, neutropeniaa ja trombosytopeniaa. Näitä ilmenee useammin potilailla, joilla on edenneen vaiheen KML tai Ph+ ALL kuin potilailla, joilla on kroonisen vaiheen KML. Jos potilas on resistentti tai intolerantti imatinibille, täydellinen verenkuvasta tulee ottaa viikoittain kahden ensimmäisen kuukauden ajan ja sen jälkeen kuukausittain tai kliinisen tarpeen mukaan. Jos potilaalla on vastadiagnosoitu kroonisen vaiheen KML, täydellinen verenkuvasta tulee ottaa kahden viikon välein kuuden ensimmäisen viikon ajan, sitten kolmen kuukauden välein kahden vuoden ajan ja tämän jälkeen kuuden kuukauden välein. Myelosuppressio oli yleensä palautuva ja tavallisesti se hoidettiin keskeyttämällä dasatinibihoito väliaikaisesti tai vähentämällä annosta (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Annoksen optimointia koskeneessa faasin III tutkimuksessa potilailla, joilla oli kroonisen vaiheen KML, ja joilla aikaisempi hoito imatinibi mukaan lukien ei tuottanut tulosta tai potilaat eivät sietäneet sitä, esiintyi useammin asteen 3 tai 4 myelosuppressiota, kun annostus oli 70 mg kahdesti vuorokaudessa, kuin annostuksen ollessa 100 mg kerran vuorokaudessa.

#### *Verenvuoto*

Faasin III tutkimuksissa potilailla, joilla oli vastadiagnosoitu kroonisen vaiheen KML, yhdellä dasatinibihoitoa saaneella potilaalla (< 1 %) ja kahdella imatinibihoitoa saaneella potilaalla (1 %) oli 3. tai 4. asteen verenvuoto. Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla aikaisempi hoito imatinibi mukaan lukien ei tuottanut tulosta tai potilaat eivät sietäneet sitä, vaikeaa keskushermoston verenvuotoa ilmeni < 1 %:lla potilaista. Kahdeksan tapausta johti kuolemaan ja kuuteen niistä liittyi yleisen toksisuus-kriteereiden (Common Toxicity Criteria, CTC) -asteikon mukainen 4. asteen trombosytopenia. Asteen 3 ja 4 ruoansulatuskanavan verenvuotoa ilmeni 4 %:lla potilaista, joilla aikaisempi hoito imatinibi mukaan lukien ei tuottanut tulosta tai potilaat eivät sietäneet sitä, ja yleensä se vaati lääkehoidon keskeyttämisen ja verensiirron. Muuta 3. ja 4. asteen verenvuotoa esiintyi 2 %:lla potilaista, joilla aikaisempi hoito imatinibi mukaan lukien ei tuottanut tulosta tai potilaat eivät sietäneet sitä. Suurimpaan osaan verenvuototapahtumista näillä potilailla liittyi tyypillisesti 3. ja 4. asteen trombosytopenia (ks. kohta 4.8). Lisäksi *in vitro* ja *in vivo* -tutkimuksissa tehty verihituleiden määrittäminen viittaa siihen, että SPRYCEL-hoidon vaikutus verihituleiden aktivaatioon on palautuva.

Verihituleiden toimintaa estäviä lääkevalmisteita tai antikoagulantteja käyttävät potilaat poissuljettiin ensimmäisistä SPRYCELin kliinisistä tutkimuksista. Antikoagulanttien, asetyylisalisyylihapon ja ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAIDs) käyttö oli sallittua seuraavissa tutkimuksissa

samanaikaisesti SPRYCELin kanssa, jos verihiutaleiden määrä oli  $> 50\,000\text{--}75\,000/\text{mm}^3$ . Varovaisuutta tulee noudattaa, jos potilaat käyttävät verihiutaleiden toimintaa estäviä lääkevalmisteita tai antikoagulantteja.

#### *Nesteretentio*

Dasatinibin käyttöön liittyy nesteen kertymistä. Faasin III kliinisissä tutkimuksissa vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilailla raportoitiin 3. tai 4. asteen nesteretentiota kahdella potilaalla (1 %) kussakin dasatinibihoitoa ja imatinibihoitoa saaneiden ryhmässä (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla aikaisempi hoito imatinibi mukaan lukien ei tuottanut tulosta tai potilaat eivät sietäneet sitä 3. ja 4. asteen nesteretentiota todettiin 10 %:lla potilaista, ja 7 %:lla nesteretentioon liittyi myös 3. ja 4. asteen pleuraeffuusio ja 1 %:lla 3. ja 4. asteen perikardiaalinen effuusio. Näissä tutkimuksissa sekä 3. ja 4. asteen askitesta että yleistynyttä edeemaa raportoitiin kumpaakin  $< 1\%$ :lla potilaista ja 3. ja 4. asteen keuhkoedeemaa raportoitiin 1 %:lla potilaista.

Potilaille, jotka saavat pleuraeffuusioon viittaavia oireita, kuten dyspneaa tai kuivaa yskää, tulee suorittaa keuhkojen röntgenkuvaus. Asteen 3 tai 4 pleuraeffuusio saattaa vaatia pleurapunktiota ja happihoitoa. Nesteretentiotapahtumia hoidettiin tyypillisesti tukihoitotoimenpiteillä, diureetti- ja lyhytkestoinen steroidihoito mukaan lukien (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Vaikka SPRYCELin turvallisuusprofiili iäkkäämmillä henkilöillä on samanlainen kuin nuoremmilla henkilöillä, nesteretentiota ja dyspneaa esiintyy todennäköisemmin 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla ja heitä tulee seurata tarkasti. Nesteretentiota esiintyi kahdessa annoksen optimointia koskeneessa faasin III tutkimuksessa harvemmin potilailla, kun he saivat hoitoa kerran vuorokaudessa, kuin niillä potilailla, jotka saivat hoitoa kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 4.8).

#### *Keuhkovaltimoiden verenpainetauti (pulmonaaliarteriahypertensio, PAH)*

Dasatinibin markkinoilletulon jälkeen dasatinibihoiton yhteydessä on ilmoitettu haittavaikutuksena keuhkovaltimoiden verenpainetauti (prekapillaarista pulmonaaliarteriahypertensiota, joka on vahvistettu sydämen oikean puolen katetrisaatiolla, ks. kohta 4.8). Ilmoitusten mukaan PAH on ilmennyt dasatinibihoiton aloittamisen jälkeen, yli vuodenkin hoidon jälkeen.

Dasatinibihoito tulisi aloittaa vasta kun on selvitetty, ettei potilaalla ole sydämeen ja keuhkoihin liittyvän sairauden merkkejä ja oireita. Sydämen kaikututkimus on tehtävä hoitoa aloitettaessa jokaiselle potilaalle, jolla on sydänsairauden oireita, ja sen tekemistä on harkittava sellaiselle potilaalle, jolla on sydän- tai keuhkosairauden riskitekijöitä. Jos potilaalla ilmenee dasatinibihoiton aloittamisen jälkeen hengenahdistusta ja väsymystä, näiden oireiden tavalliset aiheuttajat (mm. pleuraeffuusio, keuhkoedeema, anemia, keuhkoinfiltraatti) on poissuljettava. Tutkimusten ajaksi on joko dasatinibihoito keskeytettävä tai dasatinibiannosta pienennettävä ei-hematologisten haittavaikutusten hoidosta annettujen suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.2). Jos oireille ei löydy selitystä tai hoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen ei kohenna potilaan tilaa, PAH:n mahdollisuus on tutkittava. PAH tulee diagnosoida tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos potilaalla vahvistetaan PAH, dasatinibihoito on lopetettava pysyvästi. Potilasta on seurattava tavanomaisen käytännön mukaisesti. Kun dasatinibihoito on lopetettu, hemodynaamisten ja kliinisten tutkimusten tulokset ovat joillakin dasatinibihoitoa saaneilla PAH-potilailla parantuneet.

#### *QT-ajan piteneminen*

*In vitro* -kokeista saadut tiedot viittaavat siihen, että dasatinibi voi pidentää sydämen kammioiden repolarisaatiota (QT-aika) (ks. kohta 5.3). Faasin III kliinisessä tutkimuksessa, jossa vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilaista 258 sai dasatinibihoitoa ja 258 imatinibihoitoa, raportoitiin kummassakin ryhmässä 1 potilaalla ( $< 1\%$ ) haittavaikutuksena QTc-ajan pidentymistä. QTcF-ajan muutosten mediaani lähtötasosta oli 3,0 millisekuntia dasatinibihoitoa saaneilla potilailla ja 8,2 millisekuntia imatinibihoitoa saaneilla. Yhdellä potilaalla ( $< 1\%$ ) kummassakin ryhmässä havaittiin QTcF  $> 500$  millisekuntia. Faasin II kliinisissä kokeissa 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, 14 (< 1 %) QTc-ajan pitenemistapausta raportoitiin haittavaikutukseksi. Kahdellakymmenelläyhdeellä näistä potilaista (1 %) esiintyi > 500 millisekunnin QTcF.

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

#### *Sydämeen liittyvät haittavaikutukset*

Dasatinibia tutkittiin satunnaistetussa tutkimuksessa 519 potilaalla, joilla oli vastadiagnosoitu kroonisen faasin KML, mukaan lukien potilaat, joilla oli aikaisempi sydänsairaus. Dasatinibihoitoa saaneilla potilailla raportoitiin seuraavia sydämeen liittyviä haittavaikutuksia: sydämen vajaatoiminta/sydämen toimintahäiriö ja kuolemaan johtanut sydäninfarkti. Sydämeen liittyviä haittatapahtumia esiintyi useammin potilailla, joilla oli riskitekijöitä tai aikaisemmin esiintynyt sydänsairaus. Potilaita, joilla on riskitekijöitä (esim. hypertensio, hyperlipidemia, diabetes) tai aikaisempi sydänsairauksihistoria (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 kehittyy, lääkärin on keskeytettävä dasatinibin antaminen. Oireiden häviämisen jälkeen on kliinisesti arvioitava dasatinibihoiton uudelleen aloitus. Dasatinibihoitoa voidaan jatkaa alkuperäisellä annoksella lievien/keskivaikeiden tapahtumien (< 2. asteen) jälkeen ja annostasolla pienennetyllä annoksella vakavien (> 3. asteen) tapahtumien jälkeen (ks. kohta 4.2). Hoitoa jatkavia potilaita on seurattava säännöllisin väliajoin.

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

#### Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää 135 mg laktoosimonohydraattia 100 mg:n päivittäisannoksessa ja 189 milligrammaa laktoosimonohydraattia 140 mg:n päivittäisannoksessa. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

### **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-inhibiittoreiden (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, ritonaviiri, telitromysiini) käyttö samanaikaisesti saattaa lisätä dasatinibialtistusta. Siksi voimakkaan CYP3A4-inhibiittorin systeemistä antoa dasatinibia saaville potilaille ei suositella.

*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 rifampisiiniä, 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.

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

Pitkäaikainen vatsahappojen erityksen estäminen H<sub>2</sub>-salpaajilla tai protonipumpun estäjillä (esim. famotidiini ja omepratsoli) vähentää todennäköisesti dasatinibialtistusta. Kerta-annostutkimuksessa terveillä koehenkilöillä famotidiinin anto 10 tuntia ennen SPRYCELin kerta-annosta pienensi dasatinibialtistusta 61 %. Tutkimuksessa, jossa 14 terveelle koehenkilölle annettiin SPRYCELia 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<sub>max</sub>-arvo 42 %. SPRYCEL-hoitoa saaville potilaille tulisi harkita antasidien antoa H<sub>2</sub>-salpaajien ja protonipumpun estäjien sijaan (ks. kohta 4.4).

### *Antasidit*

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

### Lääkeaineet, joiden pitoisuutta plasmassa dasatinibi saattaa muuttaa

Dasatinibin ja CYP3A4:n substraatin samanaikainen käyttö saattaa lisätä altistusta CYP3A4-substraatille. Terveillä koehenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa dasatinibin 100 mg:n kerta-annos suurensi simvastatiinin, tunnetun CYP3A4-substraatin, AUC-arvoa 20 % ja C<sub>max</sub>-arvoa 37 %. Vaikutus voi olla suurempi toistuvien dasatinibiannosten jälkeen. Siksi CYP3A4-substrateja, 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-substraattien, kuten glitasonien, kanssa ovat mahdollisia.

## **4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja dasatinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. SPRYCELia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Jos valmistetta käytetään raskauden aikana, potilaalle tulee kertoa mahdollisesta sikiöön kohdistuvasta riskistä.

### Imetys

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

Imetys on lopetettava SPRYCEL-hoidon ajaksi.

### Hedelmällisyys

Dasatinibin vaikutusta spermaan ei tunneta, minkä takia hedelmällisessä iässä olevien miesten ja naisten pitäisi käyttää tehokkaita ehkäisymenetelmiä hoidon aikana.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille tulee kertoa, että heillä saattaa ilmetä haittavaikutuksia, kuten huimausta tai näön sumenemista, dasatinibihoidon aikana. Sen takia varovaisuutta suositellaan noudatettavaksi ajettaessa autoa tai käytettäessä koneita.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Alla esitetyt tiedot perustuvat kliinisiin tutkimuksiin, joissa SPRYCEL-hoitoa on annettu yhteensä 2 440 potilaalle, mukaan lukien 258 vastadiagnosoitua kroonisen vaiheen KML-potilasta, ja jossa seuranta-aika oli vähintään 12 kuukautta (aloitusannos 100 mg kerran vuorokaudessa) ja 2 182 KML- tai Ph+ ALL -potilaalle, joilla aikaisempi imatinibihoito ei tuottanut tulosta tai potilaat eivät sietäneet sitä, ja joissa seuranta-aika oli vähintään 24 kuukautta (aloitusannostus 100 mg kerran vuorokaudessa, 140 mg kerran vuorokaudessa, 50 mg kahdesti vuorokaudessa tai 70 mg kahdesti vuorokaudessa). Hoidon keston mediaani tälle potilasjoukolle oli 15 kuukautta (vaihteluväli 0,03–36 kuukautta). Hoidetuista 2 440 potilaasta 23 %:ia oli  $\geq 65$ -vuotiaita ja 5 %:ia oli  $\geq 75$ -vuotiaita.

Faasin III tutkimuksessa vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen potilaille hoidon keston mediaani oli SPRYCEL-ryhmässä 14 kuukautta (vaihteluväli 0,03–24 kuukautta), ja imatinibiryhmässä 14 kuukautta (vaihteluväli 0,3–26 kuukautta). Keskimääräisen vuorokausiannoksen mediaani oli 99 mg SPRYCEL-ryhmässä ja 400 mg imatinibiryhmässä.

Suurin osa SPRYCELilla hoidetuista potilaista sai haittavaikutuksia jossain vaiheessa. Suurin osa reaktioista oli lieviä tai keskivaikeita.

Faasin III tutkimuksessa, johon osallistui vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilaita, hoito keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi 5 %:lla SPRYCELilla hoidetuista potilaista ja 4 %:lla imatinibilla hoidetuista potilaista. Niillä potilailla, joilla aikaisempi imatinibihoito ei tuottanut tulosta tai potilaat eivät sitä sietäneet, haittavaikutusten vuoksi keskeyttäneiden määrät olivat 15 % kroonisen vaiheen KML-potilaista, 16 % akseleraatiovaiheen KML-potilaista, 15 % myelooisen blastikriisivaiheen KML-potilaista, 8 % lymfaattisen blastikriisivaiheen KML-potilaista ja 8 % Ph+ ALL -potilaista. Annoksen optimointia koskeneessa faasin III tutkimuksessa potilailla, joilla oli kroonisen vaiheen KML, haittavaikutuksista johtuneita hoidon keskeyttämisistä oli vähemmän, kun annostus oli 100 mg kerran vuorokaudessa (10 %), kuin annostuksen ollessa 70 mg kahdesti vuorokaudessa (16 %); annostelu keskeytettiin tai annosta pienennettiin myös pienemmällä määrällä potilaita, kun annostus oli 100 mg kerran vuorokaudessa kuin annostuksen ollessa 70 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Annostelun keskeyttämisistä tai annoksen pienentämisistä esiintyi harvemmin myös edenneen faasin KML- ja Ph+ ALL -potilailla, kun he saivat hoitoa 140 mg kerran vuorokaudessa kuin niillä potilailla, jotka saivat hoitoa 70 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Suurin osa kroonisen vaiheen KML-potilaista, jotka eivät sietäneet imatinibia sietivät SPRYCELia. Kliinisisä tutkimuksissa kymmenelle SPRYCELilla hoidetuista 215:sta kroonisen vaiheen KML-potilaasta, jotka eivät sietäneet imatinibia, kehittyi samanlainen 3. ja 4. asteen ei-hematologinen toksisuus kuin aikaisemman imatinibihoiton aikana; kahdeksalla näistä kymmenestä potilaasta annosta pienennettiin ja he pystyivät jatkamaan SPRYCEL-hoitoa.

Useimmin raportoidut haittavaikutukset SPRYCELia saaneilla vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilailla olivat nesteretentio (mukaan lukien pleuraeffuusio) (19 %), ripuli (17 %), päänsärky (12 %), ihottuma (11 %), tuki- ja liikuntaelimestön kipu (11 %), pahoinvointi (8 %), väsymys (8 %), lihassärky (6 %), oksentelu (5 %) ja lihastulehdus (4 %). Useimmin raportoidut haittavaikutukset SPRYCELia saaneilla potilailla, joilla aikaisempi imatinibihoito ei tuottanut tulosta tai potilaat eivät sietäneet sitä, olivat nesteretentio (mukaan lukien pleuraeffuusio), ripuli, päänsärky, pahoinvointi, ihottuma, dyspnea, verenvuoto, väsymys, lihas- ja luukipu, infektio, oksentelu, yskä, vatsakipu ja kuume. Lääkkeeseen liittyvää kuumeista neutropeniaa raportoitiin 5 %:lla potilaista, jotka saivat SPRYCEL-hoitoa, ja joilla aikaisempi imatinibihoito ei tuottanut tulosta, tai potilaat eivät sietäneet sitä.

Kliinisisä tutkimuksissa, johon osallistui potilaita, joilla aikaisempi imatinibihoito ei tuottanut tulosta tai potilaat eivät sietäneet sitä, suositeltiin, että imatinibi-hoito lopetetaan vähintään 7 vuorokautta ennen SPRYCEL-hoidon aloittamista.

## Yhteenvetotaulukko haittavaikutuksista

Seuraavat haittavaikutukset, lukuun ottamatta laboratoriotestipoikkeavuuksia, raportoitiin potilailla SPRYCEL-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen (Taulukko 2).

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 2: Yhteenvetotaulukko haittavaikutuksista**

<b>Infektiot</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	infektio (mukaan lukien bakteeri-, virus-, sieni- ja määrittämätön infektio)
<i>Yleinen</i>	pneumonia (myös bakteeri-, virus- ja sieniperäinen), ylähengitysteiden infektio/tulehdus, herpesvirusinfektio, enterokoliitti
<i>Melko harvinainen</i>	sepsis (mukaan lukien kuolemaan johtava)
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	tuumorilyysioireyhtymä
<b>Veri ja imukudos</b>	
<i>Yleinen</i>	kuumeinen neutropenia, pansytopenia
<i>Harvinainen</i>	puhdas punasoluaplasia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	yliherkkyys (myös kyhmyruusu)
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
<i>Yleinen</i>	ruokahaluttomuus, ruokahalun häiriöt
<i>Melko harvinainen</i>	hyperurikemia, hypoalbuminemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
<i>Yleinen</i>	depressio, unettomuus
<i>Melko harvinainen</i>	ahdistuneisuus, sekavuustila, mielialan ailahtelu, heikentynyt libido
<b>Hermosto</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	päänsärky
<i>Yleinen</i>	neuropatia (mukaan lukien perifeerinen neuropatia), huimaus, makuhäiriö, uneliaisuus
<i>Melko harvinainen</i>	keskushermoston verenvuoto* <sup>a</sup> , pyörtyminen, vapina, amnesia
<i>Harvinainen</i>	aivoverenkierron häiriöt, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt (TIA), kouristuskohtaus, näköhermon tulehdus
<b>Silmät</b>	
<i>Yleinen</i>	näön häiriöt (mukaan lukien näköhäiriö, näön samentuminen ja näön tarkkuuden alentuminen), kuivasilmäisyys
<i>Melko harvinainen</i>	konjunktiviitti
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
<i>Yleinen</i>	tinnitus
<i>Melko harvinainen</i>	vertigo
<b>Sydän</b>	
<i>Yleinen</i>	sydämen kongestiivinen vajaatoiminta / sydämen vajaatoiminta* <sup>b</sup> , perikardiaalinen effuusio*, rytmihäiriöt (myös takykardia), palpitaatiot
<i>Melko harvinainen</i>	sydäninfarkti (mukaan lukien kuolemaan johtaneet)*, pidentynyt QT-aika elektrokardiogrammissa*, perikardiitti, kammioarytmia (myös kammiotakykardia), angina pectoris, kardiomegalia
<i>Harvinainen</i>	cor pulmonale, sydänlihastulehdus, akuutti sepelvaltimotautikohtaus
<i>Tuntematon</i>	eteisvärinä/eteislepatus
<b>Verisuonisto</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	verenvuoto* <sup>c</sup>
<i>Yleinen</i>	hypertensio, punastuminen

<i>Melko harvinainen</i>	hypotensio, tromboflebiitti
<i>Harvinainen</i>	livedo reticularis (sinikalpeus)
<i>Tuntematon</i>	tromboosi/embolia (mukaan lukien keuhkoembolia, syvä laskimotromboosi)
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	pleuraeffuusio*, hengenahdistus
<i>Yleinen</i>	yskä, keuhkoedeema*, pulmonaalinen hypertensio*, keuhkoinfiltraatio, pneumoniitti
<i>Melko harvinainen</i>	bronkospasmi, astma
<i>Harvinainen</i>	akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä
<i>Tuntematon</i>	interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkovaltimoiden verenpainetauti (prekapillaarinen pulmonaalierteriahypertensio)
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	ripuli, oksentelu, pahoinvointi, mahakipu
<i>Yleinen</i>	maha-suolistoverenvuoto*, koliitti (myös neutropeeninen koliitti), gastriitti, limakalvotulehdus (mukaan lukien mukosiitti / stomatiitti), dyspepsia, vatsan pingottuminen, ummetus, suun pehmytkudossairaus
<i>Melko harvinainen</i>	haimatulehdus, ylemmän maha-suolikanavan haavauma, esofagiitti, askites*, peräaukon haavauma, dysfagia
<i>Harvinainen</i>	proteiinia menettävä gastroenteropatia
<i>Tuntematon</i>	kuolemaan johtava maha-suolikanavan verenvuoto
<b>Maksa ja sappi</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	hepatiitti, kolekystiitti, kolestaasi
<b>Iho ja ihonalainen kudus</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	ihottuma <sup>d</sup>
<i>Yleinen</i>	hiustenlähtö, dermatiitti (myös ekseema), kutina, akne, kuiva iho, urtikaria, liihakikoilu
<i>Melko harvinainen</i>	akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi, valoyliherkkyys, pigmenttihäiriö, pannikuliitti, ihoahaavauma, rakkulaihottumat, kynnen rakennehäiriöt, käsi-jalkaoireyhtymä (kämmenten ja jalkapohjien erytrodysesesia)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	lihaskipu ja luustokipu
<i>Yleinen</i>	nivelkipu, myalgia, lihastulehdus, lihasheikkous
<i>Melko harvinainen</i>	muskuloskeetaalinen jäykkyys, rabdomyolyysi
<i>Harvinainen</i>	jännitulehdus
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	munuaisten vajaatoiminta, tiheä virtsaamistarve, proteinuria
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	gynekomastia, epäsäännölliset kuukautiset
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	nesteen kerääntyminen elimistöön*, väsymys, pinnallinen edeema* <sup>e</sup> , kuume
<i>Yleinen</i>	voimattomuus, kipu, rintakipu, yleistynyt edeema*, vilunväristykset
<i>Melko harvinainen</i>	huonovointisuus, lämpöintoleranssi
<b>Tutkimukset</b>	
<i>Yleinen</i>	painonlasku, painonnousu
<i>Melko harvinainen</i>	kohonnut veren kreatiiniinikinaasiarvo
<b>Vammat ja myrkytykset</b>	
<i>Yleinen</i>	ruhjeet

a Kattaa seuraavat: aivojen verenpurkauma, aivoverenvuoto, kovakalvon ulkopuolinen verenpurkauma, kallonsisäinen verenvuoto, hemorraginen aivohalvaus, lukinkalvonalainen verenvuoto, kovakalvonalainen verenpurkauma ja kovakalvonalainen verenvuoto.

b Kattaa seuraavat: sydämen kammion toimintahäiriöt, sydämen vajaatoiminta, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kardiomyopatia, kongestiivinen kardiomyopatia, diastolinen toimintahäiriö, ejektiofraktion pienentyminen ja ventrikulaarinen vajaatoiminta.

c Ei kata seuraavia: ruoansulatuskanavan verenvuoto ja keskushermoston verenvuoto; nämä haittavaikutukset on esitetty kohdissa ruoansulatuselimistö ja hermosto.

- d Kattaa seuraavat: lääkeaineihottuma, punoitus, erythema multiforme, erythroosi, hilseilevä ihottuma, yleistynyt punoitus, genitaalialueen ihottuma, kuumuuden laukaisema ihottuma, milia (luufinit), ihottuma, punoittava ihottuma, folikulaarinen ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, pustuloosinen ihottuma, rakkulaihottuma, ihoärsytys ja rakkulainen nokkosihottuma.
- e Kattaa seuraavat: silmien turpoaminen, silmän sidekalvon turvotus, silmien edeema, silmien turvotus, silmäluomien edeema, kasvojen edeema, genitaalinen turvotus, gravitaatioedeema, huuliedeema, paikallistunut edeema, makulaarinen edeema, genitaaliedeema, suun edeema, perifeerinen edeema, silmäkuopan edeema, siittimen edeema, periorbitaalinen edeema, pitting-edeema (kuoppaturvotus), kivespussin edeema, kasvojen turpoaminen ja kieli edeema.

\* Lisätietoja, ks. kohta *Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus*.

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### *Myelosuppressio*

SPRYCEL-hoitoon liittyy anemiasia, neutropeniaa ja trombosytopeniaa. Näitä ilmenee useammin potilailla, joilla on edenneen vaiheen KML tai Ph+ ALL kuin potilailla, joilla on kroonisen vaiheen KML (ks. kohta 4.4).

### *Verenvuoto*

SPRYCELia saavilla potilailla raportoitiin lääkkeen käyttöön liittyviä verenvuototapahtumia, jotka vaihtelivat pienistä verenpurkaumista ja nenäverenvuodosta 3. ja 4. asteen ruoansulatuskanavan ja keskushermoston verenvuotoihin (ks. kohta 4.4). Faasin III tutkimuksessa vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilailla yhdellä potilaalla (< 1 %) SPRYCEL-hoitoa saaneista oli 3. asteen verenvuoto. Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla imatinibihoito ei tuottanut tulosta, tai potilaat eivät sitä sietäneet, vaikeaa keskushermoston verenvuotoa ilmeni < 1 %:lla potilaista. Kahdeksan tapausta johti kuolemaan ja 6:een niistä liittyi CTC-asteikolla 4. asteen trombosytopenia. 3. ja 4. asteen ruoansulatuskanavan verenvuotoa ilmeni 4 %:lla potilaista, joilla imatinibihoito ei tuottanut tulosta tai potilaat eivät sietäneet sitä, ja se vaati yleensä hoidon keskeyttämisen ja verensiirron. Muuta 3. ja 4. asteen verenvuotoa ilmeni 2 %:lla potilaista, joilla imatinibihoito ei tuottanut tulosta tai potilaat eivät sietäneet sitä. Suurimpaan osaan verenvuototapahtumista liittyi tyypillisesti 3. ja 4. asteen trombosytopenia. Lisäksi *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa tehty verihituleiden määrittäminen viittaa siihen, että SPRYCEL-hoidon vaikutus verihituleiden aktivaatioon on palautuva (ks. kohta 4.4).

### *Nesteretentio*

Sekalaisia haittavaikutuksia, kuten pleuraeffuusio, askites, keuhkoedeema ja perikardiaalinen effuusio, johon liittyy tai ei liity pinnallista turvotusta, voidaan yhteisesti kuvata termillä ”nesteretentio”. Tutkimuksessa, johon osallistui vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilaita, raportoitiin 1. ja 2. asteen pleuraeffuusiota 26:lla (10 %) SPRYCEL-hoitoa saaneista potilaista. Alkamisen ajankohdan mediaani oli 28 viikkoa (vaihteluväli 4–88 viikkoa). Pleuraeffuusion keston mediaani oli 50 päivää (vaihteluväli 5–585 päivää). Tämä reaktio oli yleensä palautuva ja sitä hoidettiin keskeyttämällä SPRYCEL-hoito, käyttämällä diureetteja tai muita asianmukaisia tukihoidotoimenpiteitä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Niistä dasatinibihoitoa saaneista potilaista, joilla oli pleuraeffuusio, keskeytettiin hoito 73 %:lla ja keskeyttämisen mediaani oli 15 päivää (5–56 päivää). Kolmellakymmenellä yhdellä prosentilla annos pienennettiin. Lisäksi, 46 %:lle potilaista annettiin samanaikaisesti diureetteja (keston mediaani 64 päivää) ja 27 %:lle annettiin samanaikaisesti kortikosteroideja (keston mediaani 29 päivää). Yhdelle potilaalle tehtiin hoidollinen pleurapunktio. Asianmukaisella hoidolla 23 potilasta (88 % pleuraeffuusion saaneista potilaista) pystyi jatkamaan SPRYCEL-hoitoa ja sillä ei ollut vaikutusta tehoon (92 % saavutti täydellisen sytogeneettisen vasteen). Muita nesteretentioon kuuluvia haittavaikutuksia, joita raportoitiin SPRYCEL-valmistetta saaneilla potilailla, olivat pinnallinen, paikallinen edeema (9 %) ja yleistynyt edeema (2 %). Sydämen kongestiivinen vajaatoiminta / sydämen vajaatoiminta, perikardiaalinen effuusio, keuhkoedeema ja pulmonaalinen hypertensio raportoitiin myöskin < 2 %:lla potilaista.

Dasatinibin käyttöön liittyy 3. ja 4. asteen nesteretentiot 10 %:lla potilaista, joilla imatinibihoito ei tuottanut tulosta, tai potilaat eivät sietäneet sitä. 3. ja 4. asteen pleuraeffuusiota raportoitiin 7 %:lla potilaista ja 3. ja 4. asteen perikardiaaliefuusiota 1 %:lla potilaista. Sekä 3. ja 4. asteen askitesta että yleistynyttä edeemaa raportoitiin kumpaakin < 1 %:lla potilaista. Yhdellä prosentilla potilaista todettiin 3. ja 4. asteen keuhkoedeema. Nesteretentiotapaukset hoidettiin tyypillisesti tukihoidotoimenpiteillä, joihin sisältyi diureettien anto tai lyhytkestoinen steroidien anto.

### *Keuhkovaltimoiden verenpainetauti (pulmonaaliarteriahypertensio, PAH)*

Tämän lääkevalmisteen markkinoilletulon jälkeen on dasatinibialtistuksen yhteydessä ilmoitettu haittavaikutuksena PAHia (prekapillaarista pulmonaaliarteriahypertensiota, joka on vahvistettu sydämen oikean puolen katetrisaatiolla). Ilmoitusten mukaan PAH on ilmennyt dasatinibihoidon aloittamisen jälkeen, yli vuodenkin hoidon jälkeen. Potilailla, joilla on ilmoitettu PAH dasatinibihoidon aikana, on usein ollut muita samanaikaisia lääkityksiä tai sairauksia pahanlaatuisen perussairautensa lisäksi. Kun dasatinibihoito on lopetettu, hemodynaamisten ja kliinisten tutkimusten tulokset ovat joillakin PAH-potilailla parantuneet.

### *QT-ajan pidentyminen*

Faasin III tutkimuksessa vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilailla, yhdellä potilaalla (< 1 %) SPRYCEL-hoitoa saaneista oli QTcF > 500 millisekuntia (ks. kohta 4.4).

Viidessä faasin II kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla aikaisempi imatinibihoito ei tuottanut tulosta, tai potilaat eivät sietäneet sitä, oli mukana 865 potilasta, jotka saivat SPRYCELia 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 SPRYCEL-hoitoa, 14 (< 1 %) QTc-ajan pitenemistapausta raportoitiin haittavaikutuksena. Kahdellakymmenellä yhdellä potilaalla (1 %) QTcF oli yli 500 millisekuntia (ks. kohta 4.4).

### *Sydämeen liittyvät haittavaikutukset*

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

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 23 kuukautta), pleuraeffuusiota ja sydämen kongestiivista vajaatoimintaa / sydämen vajaatoimintaa esiintyi vähemmän, kun SPRYCEL-annostus oli 100 mg kerran vuorokaudessa, kuin SPRYCEL-annostuksen ollessa 70 mg kahdesti vuorokaudessa (taulukko 3a). Myös myelosuppressiota esiintyi harvemmin, kun annostus oli 100 mg kerran vuorokaudessa (ks. alla Poikkeavuudet laboratoriotesteissä).

**Taulukko 3a: Valikoidut haittavaikutukset annoksen optimointia koskeneessa faasin III tutkimuksessa: kroonisen vaiheen KML**

	100 mg kerran vuorokaudessa n = 165		140 mg kerran vuorokaudessa <sup>a</sup> n = 163		50 mg kahdesti vuorokaudessa <sup>a</sup> n = 167		70 mg kahdesti vuorokaudessa <sup>a</sup> n = 167	
	Kaikki asteet	Aste 3/4	Kaikki asteet	Aste 3/4	Kaikki asteet	Aste 3/4	Kaikki asteet	Aste 3/4
<b>Suositustermi</b>	<b>Prosenttia (%) potilaista</b>							
<b>Ripuli</b>	27	2	30	4	31	2	27	4
<b>Nesteretentio</b>	34	4	40	7	37	5	40	10
Pinnallinen edeema	18	0	17	1	19	0	19	1
Pleuraeffuusio	18	2	26	5	24	4	24	5
Yleistynyt edeema	3	0	5	0	0	0	2	0
Sydämen kongestiivinen vajaatoiminta/ sydämen vajaatoiminta <sup>b</sup>	0	0	4	1	1	1	5	3
Perikardiaalinen effuusio	2	1	6	2	5	2	2	1
Keuhkoedeema	0	0	0	0	1	1	3	1
Pulmonaarinen hypertensio	0	0	1	0	1	0	1	1
<b>Verenvuoto</b>	11	1	14	1	10	4	16	2
Ruoansulatus-kanavan verenvuoto	2	1	2	0	5	3	4	2

<sup>a</sup> Ei suositeltu SPRYCELin aloitusannos kroonisessa vaiheessa olevan KLM:n hoidossa (ks. kohta 4.2).

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

Annoksen optimointia koskeneessa faasin III tutkimuksessa potilailla, joilla oli edenneen vaiheen KML ja Ph+ ALL (hoidon mediaanikesto oli 14 kuukautta edenneen vaiheen KML-potilailla, 3 kuukautta myelooisen blastikriisivaiheen KML-potilailla, 4 kuukautta lymfaattisen blastikriisivaiheen KML-potilailla ja 3 kuukautta Ph+ ALL -potilailla), esiintyi harvemmin nesteretentiota (pleuraeffuusiota ja perikardiaalista effuusiota), kun SPRYCEL-annostus oli 140 mg kerran vuorokaudessa, kuin annostuksen ollessa 70 mg kahdesti vuorokaudessa (taulukko 3b).

**Taulukko 3b: Valikoidut haittavaikutukset annoksen optimointia koskeneessa faasin III tutkimuksessa: Edenneen vaiheen KML ja Ph+ ALL**

Suositusermi	140 mg kerran vuorokaudessa n = 304		70 mg kahdesti vuorokaudessa <sup>a</sup> n = 305	
	Kaikki asteet	Aste 3/4	Kaikki asteet	Aste 3/4
	Prosenttia (%) potilaista			
<b>Ripuli</b>	28	3	29	4
<b>Nesteretentio</b>	33	7	43	11
Pinnallinen edeema	15	< 1	19	1
Pleuraeffuusio	20	6	34	7
Yleistynyt edeema	2	0	3	1
Sydämen kongestiivinen vajaatoiminta/ sydämen vajaatoiminta <sup>b</sup>	1	0	2	1
Perikardiaalinen effuusio	2	1	6	2
Keuhkoedeema	1	1	3	1
Askites	0	0	1	0
Pulmonaarinen hypertensio	0	0	1	< 1
<b>Verenvuoto</b>	23	8	27	7
Ruoansulatuskanavan verenvuoto	8	6	12	6

<sup>a</sup> Ei suositeltu SPRYCELin aloitusannos edenneen vaiheen KML:n ja Ph+ ALL:n hoidossa (ks. kohta 4.2).

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

#### Poikkeavuudet laboratoriotesteissä

##### Hematologia

Faasin III tutkimuksessa vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilailla, jotka saivat SPRYCEL-hoitoa, raportoitiin seuraavia 3. ja 4. asteen poikkeavuuksia laboratoriotesteissä: neutropenia (21 %), trombosytopenia (19 %) ja anemia (10 %).

SPRYCEL-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).

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 4.

**Taulukko 4: CTC-asteet 3/4 hematologiset laboratoriotulosten poikkeavuudet kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla aikaisempi imatinibihoito ei tuottanut tulosta, tai potilaat eivät sietäneet sitä**

Hematologiset parametrit	Krooninen vaihe (n = 1 150)	Akseleraatiovaihe (n = 502)	Myeloinen blastikriisi- vaihe (n = 280)	Lymfaattinen
				blastikriisi- vaihe ja Ph+ ALL (n = 250)
Prosenttia (%) potilaista				
Neutropenia	47	69	80	79
Trombosytopenia	41	72	82	78
Anemia	19	55	75	46

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  $\geq 25$ – $< 50 \times 10^9/l$ ,

**Taulukko 4: CTC-asteet 3/4 hematologiset laboratoriotulosten poikkeavuudet kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla aikaisempi imatinibihoito ei tuottanut tulosta, tai potilaat eivät sietäneet sitä**

	Krooninen vaihe (n = 1 150)	Akseleraatiovaihe (n = 502)	Myeloinen blastikriisi- vaihe (n = 280)	Lymfaattinen blastikriisi- vaihe ja Ph+ ALL (n = 250)
--	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------

aste 4 < 25 × 10<sup>9</sup>/l); anemia (hemoglobiini aste 3 ≥ 65–< 80 g/l, aste 4 < 65 g/l).

Annoksen optimointia koskeneessa faasin III tutkimuksessa potilailla, joilla oli kroonisen vaiheen KML, neutropeniaa, trombosytopeniaa ja anemiaa esiintyi vähemmän, kun SPRYCEL-annostus oli 100 mg kerran vuorokaudessa, kuin SPRYCEL-annostuksen ollessa 70 mg kahdesti vuorokaudessa.

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 SPRYCEL-hoitoa, raportoitiin 3. tai 4. asteen hypofosfatemiaa 4 %:lla potilaista ja ≤ 1 % potilaista raportoitiin 3. tai 4. asteen transaminaasi-, kreatiniini- tai bilirubiinipitoisuuksien nousua. SPRYCEL-hoitoa ei keskeytetty näiden biokemiallisten laboratorioparametrien vuoksi.

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 1–4 %:lla potilaista kaikissa hoitoryhmissä.

Keskimäärin 5 %:lla SPRYCELia saaneista potilaista, joilla oli normaali lähtöarvo, ilmeni asteen 3 ja 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, hypokalsemiaa ja hypofosfatemiaa todettiin kaikissa KML:n vaiheissa, mutta ne olivat yleisempiä myelooisen tai lymfaattisen blastikriisivaiheen KML:a ja Ph+ ALL:a sairastavilla potilailla. Asteen 3 tai 4 kreatiniinipitoisuuden nousua esiintyi < 1 %:lla kroonisen vaiheen KML-potilaista ja yleisemmin, 1-4 %:lla, edenneen faasin KML-potilaista.

#### Muut erityisryhmät

Vaikka SPRYCELin turvallisuusprofiili iäkkäämmillä henkilöillä on samanlainen kuin nuoremmilla henkilöillä, nesteretenttiä ja dyspneaa esiintyy todennäköisemmin 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla ja heitä tulee seurata tarkasti (ks. kohta 4.4).

#### **4.9 Yliannostus**

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastinen lääkeaine, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE06

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 PDGF $\beta$ -reseptori, aktiivisuutta. Dasatinibi on voimakas BCR-ABL-kinaasin subnanomolaarinen estäjä 0,6-0,8 nM:n pitoisuuksina. Dasatinibi sitoutuu sekä inaktiivisessa että aktiivisessa muodossa olevaan BCR-ABL-entsyymiin.

Dasatinibi tehoaa *in vitro* leukeemisiin solulinjoihin, jotka ovat imatinibille herkkiä tai resistenttejä. Ei-kliiniset tutkimukset osoittavat, että dasatinibi voi tehotta imatinibiresistenssiin, joka on seurausta BCR-ABL:n yli-ilmentymästä, BCR-ABL-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<sup>+</sup> ALL:ssa ensimmäisillä 84 potilaalla, joita hoidettiin ja tutkittiin 27 kuukauden ajan. Vaste säilyi kaikkien KML- ja Ph<sup>+</sup> ALL -tautivaiheiden ajan.

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

Kahdessa satunnaistetussa, avoimessa faasin III tutkimuksessa on arvioitu dasatinibihoidon 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 2 440 potilasta, joista 23 % oli  $\geq$  65-vuotiaita ja 5 % oli  $\geq$  75-vuotiaita.

#### *Kroonisen vaiheen KML – vastadiagnosoitu*

Kansainvälisessä, avoimessa, satunnaistetussa ja vertailevassa faasin III monikeskustutkimuksessa on tutkittu aikuispotilaita, joilla oli vastadiagnosoitu kroonisen vaiheen KML. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko SPRYCELia 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, elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) ja eloonjäämisen kokonaisvaste (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 SPRYCEL-ryhmään ja 260 imatinibiryhmään. Hoitoryhmät olivat lähtötilanteessa keskenään hyvin tasapainossa iän, sukupuolen ja rodun suhteen: Iän mediaani oli 46 vuotta SPRYCEL-ryhmässä (10 % vähintään 65-vuotiaita) ja 49 vuotta imatinibiryhmässä (11 % vähintään 65-vuotiaita). Naisten osuus SPRYCEL-ryhmässä oli 44 % ja imatinibiryhmässä 37 %. Valkoihoisia oli SPRYCEL-ryhmässä 51 % ja imatinibiryhmässä 55 %, ja aasialaisia oli SPRYCEL-ryhmässä 42 % ja imatinibiryhmässä 37 %. Hasford-pistemäärän (Hasford scores) jakauma oli samankaltainen SPRYCEL-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 % SPRYCEL-ryhmään satunnaistetuista potilaista ja 81 % imatinibiryhmään satunnaistetuista potilaista sai yhä ensilinjan hoitoa. Hoito keskeytettiin 12 kuukauden aikana sairauden etenemisen vuoksi SPRYCEL-ryhmässä 3 prosentilla potilaista ja imatinibiryhmässä 5 prosentilla potilaista.

Seuranta kesti vähintään 24 kuukautta, ja tänä aikana 77 % SPRYCEL-ryhmään satunnaistetuista potilaista ja 75 % imatinibiryhmään satunnaistetuista potilaista sai yhä ensilinjan hoitoa. Hoito keskeytettiin 24 kuukauden aikana sairauden etenemisen vuoksi SPRYCEL-ryhmässä 5 prosentilla potilaista ja imatinibiryhmässä 7 prosentilla potilaista.

Tehoa koskevat tulokset on taulukossa 5. Tilastollisesti merkitsevästi suurempi osuus SPRYCEL-ryhmän potilaista kuin imatinibiryhmän potilaista saavutti varmistetun täydellisen sytogeneettisen vasteen (cCCyR) ensimmäisen 12 hoitokuukauden aikana. SPRYCEL-valmisteen teho osoitettiin yhdenmukaisesti kaikissa eri alaryhmissä, mukaan lukien ikä, sukupuoli ja Hasford-lähtöpisteet.

**Taulukko 5: Tehoa koskevat tulokset vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilailla**

	<b>SPRYCEL n = 259</b>	<b>imatinibi n = 260</b>	<b>p-arvo</b>
<b>Hoitoon vastanneet (95 %:n luottamusväli)</b>			
<b>Sytogeneettinen vaste</b>			
<b>12 kuukauden aikana</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	76,8 % (71,2–81,8)	66,2 % (60,1–71,9)	p < 0,007*
CCyR <sup>b</sup>	85,3 % (80,4–89,4)	73,5 % (67,7–78,7)	—
<b>24 kuukauden aikana</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	80,3 %	74,2 %	—
<b>Merkittävä molekulaarinen vaste<sup>c</sup></b>			
<b>12 kuukautta</b>	52,1 % (45,9–58,3)	33,8 % (28,1–39,9)	p < 0,0000*
<b>24 kuukautta</b>	64,5 % (58,3–70,3)	50 % (43,8–56,2)	—
<b>Riskitehyyssuhde</b>			
<b>12 kuukauden aikana (99,99 %:n luottamusväli)</b>			
Aika cCCyR:n saavuttamiseen	1,55 (1,0–2,3)		p < 0,0001*
Aika MMR:n saavuttamiseen	2,01 (1,2–3,4)		p < 0,0001*
cCCyR:n säilyminen	0,7 (0,4–1,4)		p < 0,035
<b>24 kuukauden aikana (95 %:n luottamusväli)</b>			
Aika cCCyR:n saavuttamiseen	1,49 (1,22–1,82)		—
Aika MMR:n saavuttamiseen	1,69 (1,34–2,12)		—
cCCyR:n säilyminen	0,77 (0,55–1,10)		—

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

<sup>b</sup> Täydellinen sytogeneettinen vaste (CCyR) perustuu yksittäiseen sytogeneettiseen luuydintutkimukseen.

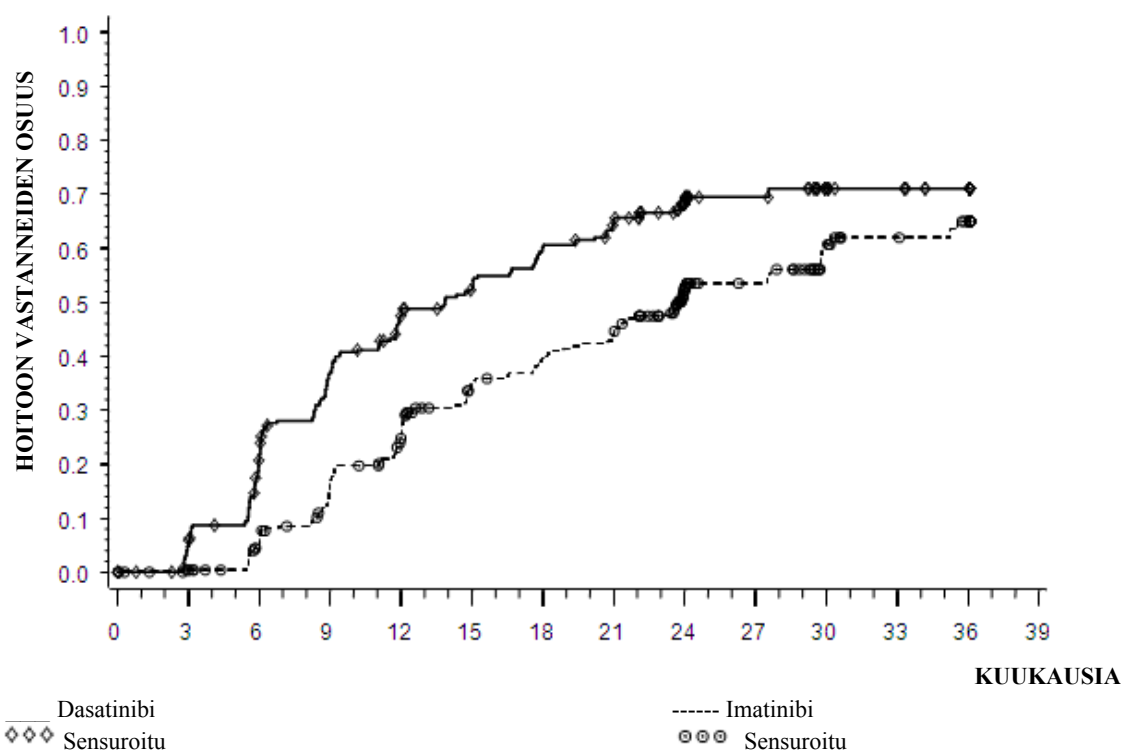
<sup>c</sup> Merkittävä molekulaarinen vaste = BCR-ABL-transkripti / kontrollitranskripti ≤ 0,1 % RQ-PCR-menetelmällä määritettynä perifeerisistä verinäytteistä, jotka on vakioitu kansainvälisen asteikon mukaisesti. Nämä ovat kumulatiivisia lukuja määritellyn aikavälin vähimmäisseurannasta.

\* Mukautettu Hasford-pistemäärään ja osoitti tilastollista merkitsevyyttä ennalta määritellyn nominaaliasteikollisen merkitsevyytensä mukaan.

CI = luottamusväli

24 kuukauden seurannan jälkeen mediaaniaika varmistetun täydellisen sytogeneettisen vasteen (cCCyR) saavuttamiseen oli 3,1 kuukautta SPRYCEL-ryhmässä ja 5,7 kuukautta imatinibiryhmässä niillä potilailla, joilla täydellinen sytogeneettinen vaste (CCyR) varmistettiin. 24 kuukauden seurannan jälkeen mediaaniaika merkittävän molekulaarisen vasteen (MMR) saavuttamiseen oli 8,8 kuukautta SPRYCEL-ryhmässä ja 12,1 kuukautta imatinibiryhmässä niillä potilailla, joilla merkittävä molekulaarinen vaste saavutettiin. Nämä tulokset ovat yhteneväisiä 12 kuukauden kohdalla saatujen tulosten kanssa.

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



RYHMÄ	Hoitoon Vastanneita (n) / Satunnaistettuja (n)	Riskitehyyssuhde (95 % CI)
DASATINIBI	167/259	
IMATINIBI	130/260	
DASATINIBI PAREMPI KUIN IMATINIBI		1,69 ( 1,34–2,12)

Varmistettujen täydellisten sytogeneettisten vasteiden (cCCyR) osuus oli 3 kuukauden kuluttua SPRYCEL-ryhmässä 54 % ja imatinibiryhmässä 30 %; 6 kuukauden kuluttua vastaavat luvut olivat 70 % ja 65 %; 9 kuukauden kuluttua 75 % ja 63 % ja 24 kuukauden kuluttua 80 % ja 74 %. Nämä tulokset olivat yhdenmukaisia primaarisen päätetapahtuman kanssa. Vastaavat MMR-osuudet SPRYCEL-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 % ja 24 kuukauden kuluttua 64 % ja 46 %. Myös nämä tulokset olivat yhdenmukaisia primaarisen päätetapahtuman kanssa. Merkittävän molekulaarisen vasteen (MMR) 12 kuukauden kohdalla saavuttaneista tämä vaste oli säilynyt 24 kuukauden kohdalla 97 %:lla SPRYCEL-ryhmässä ja 92,4 %:lla imatinibiryhmässä.

Niiden potilaiden osuus, joilla saavutettiin tutkimuksen missä tahansa vaiheessa BCR-ABL-suhde  $\leq 0,01$  % (4 login alenema), oli suurempi SPRYCEL-ryhmässä (29,7 %) kuin imatinibiryhmässä (19,2 %). Niiden potilaiden osuus, joilla saavutettiin tutkimuksen missä tahansa vaiheessa BCR-ABL-suhde  $\leq 0,0032$  % (4,5 login alenema), oli suurempi SPRYCEL-ryhmässä (18,1 %) kuin imatinibiryhmässä (8,8 %).

Niiden potilaiden osuus, jotka Hasford-pistemäärän perusteella saavuttivat tutkimuksen missä tahansa vaiheessa merkittävän molekulaarisen vasteen (MMR), oli suurempi SPRYCEL-ryhmässä kuin imatinibiryhmässä (pieni riski: 73 % ja 56 %; kohtalainen riski 61 % ja 50 %; suuri riski: 57 % ja 38 %).

Etenemiseksi määritettiin valkosolujen lisääntyminen asianmukaisesta hoidosta huolimatta, täydellisen hematologisen vasteen (CHR), osittaisen sytogeneettisen vasteen (CyR) tai osittaisen täydellisen

sytygeneettisen vasteen (CCyR) menettäminen, taudin eteneminen akseleraatio- tai blastikriisivaiheisiin tai kuolema. Arvioitu 24 kuukauden elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) oli SPRYCEL-ryhmässä 93,7 % (luottamusväli 90,6–96,8 %) ja imatinibiryhmässä 92,1 % (luottamusväli: 88,6–95,6 %). 24 kuukauden kohdalla tauti siirtyi akseleraatio- tai blastikriisivaiheisiin alle puolella dasatinibihoitoa saaneista (n = 6; 2,3 %) verrattuna imatinibihoitoa saaneisiin potilaisiin (n = 13; 5 %). Arvioitu 24 kuukauden eloonjääminen oli dasatinibiryhmässä 95,3 % (luottamusväli: 92,7–97,9 %) ja imatinibiryhmässä 95,2 % (luottamusväli: 92,6–97,9 %).

Dasatinibin turvallisuus vastadiagnosoidussa kroonisen vaiheen KML:ssä oli 24 kuukauden vähimmäisseurannassa yhdenmukainen dasatinibin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

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

Kaksi kliinistä tutkimusta tehtiin potilailla, jotka olivat imatinibiresistenttejä tai -intolerantteja; ensisijainen hoitotehon tulosmuuttuja näissä tutkimuksissa oli ”merkittävä sytygeneettinen vaste” (MCyR):

1. Avoin, satunnaistettu, ei-vertaileva monikeskustutkimus tehtiin potilailla, joiden hoito 400 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 sytygeneettinen vaste (MCyR) 12 viikon kohdalla. Tuloksia on saatavilla 150 potilaasta: 101 satunnaistettiin dasatinibihoitoon ja 49 imatinibihoitoon (kaikki imatinibiresistenttejä). Mediaaniaika diagnoosista satunnaistamiseen oli 64 kuukautta dasatinibiryhmässä ja 52 kuukautta imatinibiryhmässä. Kaikki potilaat olivat saaneet runsaasti aikaisempia hoitoja. Täydellisen hematologisen vasteen imatinibille oli aikaisemmin saavuttanut 93 % koko potilaspopulaatiosta. Merkittävän sytygeneettisen vasteen imatinibille oli aikaisemmin saavuttanut 28 % dasatinibiryhmän potilaista ja 29 % imatinibiryhmän potilaista.

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

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

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

Kaplan-Meier –arvion perusteella vuoden kuluttua eloon jääneitä ilman taudin etenemistä oli 91 %:ia (95 % CI: [85 %–97 %]) dasatinibiryhmässä ja 73 %:ia (95 % CI: [54 %–91 %]) imatinibiryhmässä. 2 vuoden kuluttua oli elossa 86 %:ia potilaista, joilla tauti ei ollut edennyt (95 % CI: [78 %–93 %]) dasatinibiryhmästä ja 65 %:ia potilaista (95 % CI: [43 %–87 %]) imatinibiryhmästä.

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

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

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. Resistenteimmät potilaat (72 %) olivat saaneet > 600 mg imatinibia vuorokaudessa. 35 % potilaista oli saanut imatinibin lisäksi aikaisemmin sytotoksista kemoterapiaa, 65 % interferonia ja 10 %:lle oli aikaisemmin tehty kantasolujensiirto. 38 %:lla potilaista oli lähtötilanteessa mutaatioita, joiden tiedetään vaikuttavan imatinibiresistenssiin. Dasatinibihoidon keston mediaani oli 24 kuukautta ja 51 %:a potilaista hoidettiin > 24 kuukautta. Tulokset hoitotehosta on esitetty Taulukossa 6. Merkittävä sytogeneettinen vaste (MCyR) saavutettiin 55 % imatinibiresistentillä potilaalla ja 82 % imatinibi-intolerantilla potilaalla. Vähintään 24 kuukauden seurantatutkimuksessa tauti oli edennyt vain 21 potilaalla 240 potilaasta, jotka olivat saavuttaneet merkittävän sytogeneettisen vasteen, eikä merkittävän sytogeneettisen vasteen mediaanikestoa saavutettu.

Kaplan-Meier -arvion perusteella merkittävä sytogeneettinen vaste (MCyR) säilyi 95 %:lla (95 % CI: [92 %–98 %]) potilaista vuoden ajan ja 88 %:lla (95 % CI: [83 %–93 %]) potilaista 2 vuotta. Täydellinen sytogeneettinen vaste säilyi 97 %:lla (95 % CI: [94 %–99 %]) potilaista vuoden ajan ja 90 %:lla (95 % CI: [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 eloonjääminen ilman taudin etenemistä imatinibiresistentille potilaille oli 88 %:ia (95 % CI: [84 %–92 %]) vuoden kuluttua ja 75 %:ia (95 % CI: [69 %–81 %]) 2 vuoden kuluttua. Arvioitu eloonjääminen ilman taudin etenemistä imatinibi-intoleranteille potilaille oli 98 %:ia (95 % CI: [95 %–100 %]) vuoden kuluttua ja 94 %:ia (95 % CI: [88 %–99 %]) 2 vuoden kuluttua.

Merkittävän molekulaarisen vasteentaso 24 kuukauden kohdalla oli 45 %:ia (35 %:ia imatinibiresistenteille potilaille ja 74 %:ia 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 imatinibi-intoleranttia). Mediaaniaika diagnoosista hoidon aloittamiseen oli 82 kuukautta. Dasatinibihoidon 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 tuloksia tehokkuudesta on raportoitu Taulukossa 6.

#### *Myeloosien blastikriisivaiheen KML*

Avoin, yksihaarainen monikeskustutkimus tehtiin imatinibi-intoleranteilla tai -resistenteillä potilailla. 109 potilasta sai dasatinibia 70 mg kahdesti vuorokaudessa (99 imatinibiresistenttiä ja 10 imatinibi-intoleranttia). Mediaaniaika diagnoosista hoidon aloittamiseen oli 48 kuukautta. Dasatinibihoidon mediaanikesto oli 3,5 kuukautta ja 12 %:a potilaista hoidettiin > 24 kuukautta. Merkittäviä

molekulaarisia vasteita (arvioitiin 19 potilaalla, joilla oli täydellinen sytogeneettinen vaste, CCyR) 24 kuukauden kohdalla oli 68 %. Lisää tuloksia hoitotehosta on esitetty Taulukossa 6.

#### *Lymfaattinen blastikriisivaiheen KML ja Ph+ ALL*

Avoim, yksihaarainen monikeskustutkimus tehtiin lymfaattisen blastikriisivaiheen KML-potilailla tai Ph+ ALL -potilailla, jotka olivat resistenttejä tai intolerantteja aikaisemmalle imatinibihoidolle. 48 lymfaattisen blastikriisivaiheen KML-potilasta sai dasatinibia 70 mg kahdesti vuorokaudessa (42 imatinibiresistenttiä ja 6 imatinibi-intoleranttia). Mediaaniaika diagnoosista hoidon aloittamiseen oli 28 kuukautta. Dasatinibihoidon keston mediaani oli 3 kuukautta ja 2 %:a potilaista hoidettiin > 24 kuukautta. Merkittäviä molekulaarisia vasteita (kaikilla hoitoa saaneilla 22 potilaalla oli täydellinen sytogeneettinen vaste, CCyR) 24 kuukauden kohdalla oli 50 %. Lisäksi 46 Ph+ ALL -potilasta sai dasatinibia 70 mg kahdesti vuorokaudessa (44 imatinibiresistenttiä ja 2 imatinibi-intoleranttia). Mediaaniaika diagnoosista hoidon aloittamiseen oli 18 kuukautta. Dasatinibihoidon 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 tuloksia hoitotehosta on raportoitu Taulukossa 6. 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 6: Hoitoteho SPRYCELin faasi II yksihaaraisissa kliinisissä kokeissa<sup>a</sup>**

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

Tässä taulukossa esitetyt tiedot ovat tutkimuksista, joissa aloitusannoksena käytettiin 70 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Katso kohdasta 4.2 suositeltu aloitusannos.

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

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

CHR (kroonisen vaiheen KML): valkosoluja  $\leq$  normaalin yläraja, verihiutaleita  $< 450\ 000/\text{mm}^3$ , ei blasteja tai promyelosyyttejä ääreisverenkierrossa,  $< 5\%$  myelosyyttejä + metamyelosyyttejä ääreisverenkierrossa, basofiileja ääreisverenkierrossa  $< 20\%$ , eikä ekstramedullaarista sairautta.

CHR (edennyt KML/Ph+ ALL): valkosoluja  $\leq$  normaalin yläraja, absoluuttinen neutrofiilien määrä  $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ , verihiutaleiden  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ , ei blasteja tai promyelosyyttejä ääreisverenkierrossa, luuydinblasteja  $\leq 5\%$ ,  $< 5\%$  myelosyyttejä + metamyelosyyttejä ääreisverenkierrossa, basofiileja ääreisverenkierrossa  $< 20\%$ , eikä ekstramedullaarista sairautta.

---

NEL: samat kriteerit kuin CHR:ssa paitsi absoluuttinen neutrofiilien määrä  $\geq 500/\text{mm}^3$  ja  $< 1\,000/\text{mm}^3$  tai verihiutaleita  $\geq 20\,000/\text{mm}^3$  ja  $\leq 100\,000/\text{mm}^3$ .

<sup>c</sup> Sytogeneettisen vasteen kriteerit: täydellinen (0 % Ph+ metafaaseja) tai osittainen ( $> 0\%$ –35 %). Merkittävässä hematologisessa vasteessa, MCyR (0 %–35 %) yhdistyvät sekä täydellinen että osittainen vaste. n/a = ei saatavilla; CI = luottamusväli; ULN = normaaliarvon yläraja (upper limit of normal range)

Dasatinibihoidon jälkeen luuytimensiirron saaneiden potilaiden lopullista hoitotulosta ei ole arvioitu.

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

Kahdessa avoimessa satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa annetun dasatinibihoidon tehoa kahdesti vuorokaudessa annetun dasatinibihoidon tehoon. Alla esitetyt tulokset perustuvat vähintään 24 kuukauden seuranta-aikaan dasatinibihoidon alkamisesta lukien.

1. Tutkimuksessa, jossa oli mukana kroonisen vaiheen KML:a sairastavia potilaita, ensisijainen tulosmuuttuja oli imatinibille resistenttien potilaiden merkittävä sytogeneettinen vaste (MCyR). Tärkein toissijainen tulosmuuttuja oli imatinibille resistenttien potilaiden merkittävä sytogeneettinen vaste (MCyR) suhteessa kokonaisvuorokausiannokseen. Muita toissijaisia tulosmuuttujia olivat merkittävän sytogeneettisen vasteen kesto, PFS ja kokonaiselinaika. 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 22 kuukautta (vaihteluväli  $< 1$ –31 kuukautta).

Hoito todettiin tehokkaaksi kaikissa dasatinibia saaneissa hoitoryhmissä, ja ensisijaiseen tehoa mittaavaan tulosmuuttujaan perustuva teho oli yhdenvertainen (non-inferiority) kerran vuorokaudessa ja kahdesti vuorokaudessa hoitoa saaneissa ryhmissä (merkittävän sytogeneettisen vasteen ero 1,9 %, 95 %:n luottamusväli  $[-6,8\%$ – $10,6\%$ ]). Myös tutkimuksen tärkeimmän toissijaisen tulosmuuttujan perusteella 100 mg:n kokonaisvuorokausiannos ja 140 mg:n kokonaisvuorokausiannos olivat yhdenvertaiset (non-inferiority) (merkittävän sytogeneettisen vasteen ero  $-0,2\%$ , 95 %:n luottamusväli  $[-8,9\%$ – $8,5\%$ ]). Tulokset hoidon tehosta esitellään taulukossa 7.

**Taulukko 7: SPRYCEL-hoidon teho annoksen optimointia koskeneessa faasin III tutkimuksessa: kroonisen vaiheen KML**

	100 mg kerran vuorokaudessa	50 mg kahdesti vuorokaudessa <sup>a</sup>	140 mg kerran vuorokaudessa <sup>a</sup>	70 mg kahdesti vuorokaudessa <sup>a</sup>
<b>Kaikki potilaat</b>	n = 167	n = 168	n = 167	n = 168
<b>Imatinibi- resistentit potilaat</b>	n = 124	n = 124	n = 123	n = 126
<b>Hematologinen vaste<sup>b</sup> (95 % CI)</b>				
CHR	92 % (86–95)	92 % (87–96)	87 % (81–92)	88 % (82–93)
<b>Sytogeneettinen vaste<sup>c</sup> (95 % CI)</b>				
MCyR				
Kaikki potilaat	63 % (56–71)	61 % (54–69)	63 % (55–70)	61 % (54–69)
Imatinibi- resistentit potilaat	59 % (50–68)	56 % (47–65)	58 % (49–67)	57 % (48–66)
CCyR				
Kaikki potilaat	50 % (42–58)	50 % (42–58)	50 % (42–58)	54 % (46–61)
Imatinibi- resistentit potilaat	44 % (35–53)	42 % (33–52)	42 % (33–52)	48 % (39–57)
<b>Merkittävä molekulaarinen vaste<sup>d</sup> (%) (95 % CI)</b>				
Kaikki potilaat	69 % (58–79)	70 % (59–80)	72 % (60–82)	66 % (54–76)
Imatinibi-resistentit potilaat	72 % (58–83)	69 % (54–81)	63 % (48–76)	64 % (50–76)
<b>Eloonjääminen (% [95 % CI]; Kaplan-Meier -arvio)</b>				
Ilman taudin etenemistä				
1 vuosi				
Kaikki potilaat	90 % (86–95)	86 % (81–92)	88 % (82–93)	87 % (82–93)
Imatinibi- resistentit potilaat	88 % (82–94)	84 % (77–91)	86 % (80–93)	85 % (78–91)
2 vuosi				
kaikki potilaat	80 % (73–87)	76 % (68–83)	75 % (67–82)	76 % (68–83)
Imatinibi- resistentit potilaat	77 % (68–85)	73 % (64–82)	68 % (59–78)	72 % (63–81)
Eloonjäämisen kokonaisvaste				
1 vuosi				
Kaikki potilaat	96 % (93–99)	96 % (93–99)	96 % (93–99)	94 % (90–98)
Imatinibi- resistentit potilaat	94 % (90–98)	95 % (91–99)	97 % (93–100)	92 % (87–97)
2 vuosi				
Kaikki potilaat	91 % (86–96)	90 % (86–95)	94 % (90–97)	88 % (82–93)
Imatinibi- resistentit potilaat	89 % (84–95)	89 % (83–94)	94 % (89–98)	84 % (78–91)

<sup>a</sup> Ei suositeltu SPRYCELin aloitusannos kroonisessa vaiheessa olevan KLM:n hoidossa (ks. kohta 4.2).

<sup>b</sup> Hematologisen vasteen kriteerit (kaikki vasteet vahvistettu 4 viikon jälkeen):

CHR (kroonisen vaiheen KML): valkosoluja  $\leq$  normaalin yläraja (institutional ULN), verihiutaleita  $< 450\ 000/\text{mm}^3$ , ei blasteja tai promyelosyyttejä ääreisverenkierrossa,  $< 5\%$  myelosyyttejä + metamyelosyyttejä ääreisverenkierrossa,  $< 20\%$  basofiileja ääreisverenkierrossa eikä ekstramedullaarista sairautta.

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

<sup>d</sup> Merkittävän molekulaarisen vasteen kriteerit: BCR-ABL-transkripti / kontrollitranskripti on  $\leq 0,1\%$  RQ-PCR-menetelmällä määritettynä perifeerisestä verinäytteestä. Molekulaarinen vaste määritettiin osalle arvioiduista potilaista, joilla oli täydellinen sytogeneettinen vaste (CCyR).

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

Kaplan-Meier -arvion perusteella merkittävä sytogeneettinen vaste (MCyR) säilyi 18 kuukautta 93 %:lla (95 % CI: [88 %–98 %]) potilaista, jotka saivat 100 mg dasatinibia kerran vuorokaudessa ja 88 %:lla (95 % CI: [81 %–95 %]) potilaista, jotka saivat 70 mg dasatinibia kaksi kertaa vuorokaudessa.

Teho arvioitiin myös imatinibi-intoleranteilla potilailla. Tässä potilasryhmässä 100 mg kerran vuorokaudessa saaneilla potilailla merkittävä sytogeneettinen vaste (MCyR) saavutettiin 77 %:lla, täydellinen sytogeneettinen vaste (CCyR) 67 %:lla, ja merkittävä molekulaarinen vaste 64 %:lla potilaista. Kaplan-Meier -arvion perusteella, kaikilla imatinibi-intoleranteilla potilailla (100 %) säilyi merkittävä sytogeneettinen vaste (MCyR) vuoden ajan ja 92 %:lla (95 % CI: [80 %–100 %]) potilaista säilyi merkittävä sytogeneettinen vaste (McyR) 18 kuukautta. Arvioitu eloonjääminen ilman taudin etenemistä oli 97 % (95 % CI: [92 %–100 %]) yhden vuoden kuluttua ja 87 % (95 % CI: [76 %–99 %]) kahden vuoden kuluttua. Arvioitu eloonjäämisen kokonaisvaste oli 100 % yhden vuoden kuluttua ja 95 % (95 % CI: [88 %–100 %]) kahden vuoden kuluttua.

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

Ensisijaiseen tehoa mittaavaan tulosmuuttujaan 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 %]). Hoitovasteet esitellään taulukossa 8.

**Taulukko 8: SPRYCEL-hoidon teho annoksen optimointia koskeneessa faasin III tutkimuksessa: Edenneen vaiheen KML ja Ph+ ALL**

	140 mg kerran vuorokaudessa				70 mg kaksi kertaa vuorokaudessa <sup>a</sup>			
	Akseleraatiovaihe (n = 158)	Myeloinen blastikriisivaihe (n = 75)	Lymfaattinen blastikriisivaihe (n = 33)	Ph+ ALL (n = 40)	Akseleraatiovaihe (n = 159)	Myeloinen blastikriisivaihe (n = 74)	Lymfaattinen blastikriisivaihe (n = 28)	Ph+ ALL (n = 44)
<b>MaHR<sup>b</sup></b>	66 %	28 %	42 %	38 %	68 %	28 %	32 %	32 %
(95 % CI)	(59–74)	(18–40)	(26–61)	(23–54)	(60–75)	(19–40)	(16–52)	(19–48)
<b>CHR<sup>b</sup></b>	47 %	17 %	21 %	33 %	52 %	18 %	14 %	25 %
(95 % CI)	(40–56)	(10–28)	(9–39)	(19–49)	(44–60)	(10–28)	(4–33)	(13–40)
<b>NEL<sup>b</sup></b>	19 %	11 %	21 %	5 %	16 %	11 %	18 %	7 %
(95 % CI)	(13–26)	(5–20)	(9–39)	(1–17)	(11–23)	(5–20)	(6–37)	(1–19)
<b>MCyR<sup>c</sup></b>	39 %	28 %	52 %	70 %	43 %	30 %	46 %	52 %
(95 % CI)	(31–47)	(18–40)	(34–69)	(54–83)	(35–51)	(20–42)	(28–66)	(37–68)
<b>CCyR</b>	32 %	17 %	39 %	50 %	33 %	23 %	43 %	39 %
(95 % CI)	(25–40)	(10–28)	(23–58)	(34–66)	(26–41)	(14–34)	(25–63)	(24–55)

<sup>a</sup> Ei-suositeltu SPRYCELin aloitusannos edenneen vaiheen KML:n ja Ph+ ALL:n hoidossa (ks. kohta 4.2).

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

CHR (kroonisen vaiheen KML): valkosoluja ≤ normaalin yläraja (institutional ULN), absoluuttinen neutrofiilien määrä ≥ 1 000/mm<sup>3</sup>, verihiutaleita ≥ 100 000/mm<sup>3</sup>, ei blasteja tai promyelosyyttejä ääresverenkierrossa, blasteja luuytimessä ≤ 5 %, < 5 % myelosyyttejä + metamyelosyyttejä ääresverenkierrossa, basofiileja ääresverenkierrossa < 20 %, eikä ekstramedullaarista sairautta.

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

<sup>c</sup> 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 (CML) potilailla ei saavutettu merkittävän hematologisen vasteen (MaHR) mediaanikestoa kummassakaan ryhmässä. Mediaani elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) oli

25 kuukautta potilailla, jotka saivat 140 mg kerran vuorokaudessa ja 26 kuukautta potilailla, jotka saivat 70 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Eloonjäämisen kokonaisvasteen mediaania ei saavutettu 140 mg kerran vuorokaudessa saaneiden ryhmässä ja ryhmässä 70 mg kaksi kertaa vuorokaudessa se oli 31 kuukautta.

Myeloosien blastikriisivaiheen potilailla (CML) merkittävän hematologisen vasteen mediaanikesto oli 8 kuukautta 140 mg kerran vuorokaudessa saaneiden ryhmässä ja 9 kuukautta 70 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä. Molemmilla ryhmillä mediaani elinaika ilman taudin etenemistä oli 4 kuukautta; ja eloonjäämisen kokonaisvasteen mediaani oli 8 kuukautta molemmilla ryhmillä. Lymfaattisen blastikriisivaiheen potilailla (CML), merkittävän hematologisen vasteen (MaHR) mediaanikesto oli 5 kuukautta 140 mg kerran vuorokaudessa saaneilla ja 8 kuukautta 70 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla. Eloonjäämisen kokonaisvasteen mediaani oli vastaavasti 11 kuukautta ja 9 kuukautta.

Ph+ ALL -potilailla merkittävän hematologisen vasteen (MaHR) mediaanikesto oli 5 kuukautta 140 mg kerran vuorokaudessa saaneiden ryhmässä ja 12 kuukautta 70 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä. Mediaani elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) oli 4 kuukautta ja 3 kuukautta, tässä järjestyksessä, ja eloonjäämisen kokonaisvasteen mediaani vastaavasti oli 7 kuukautta ja 9 kuukautta.

#### Pediatriset potilaat

Dasatinibin turvallisuutta ja tehoa ei ole vielä tutkittu pediatrisilla potilailla.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset SPRYCELin käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän Philadelphia-kromosomi (BCR-ABL-translokaatio) positiivisten kroonista myelooista leukemiaa sairastavien ja Philadelphia-kromosomi (BCR-ABL-translokaatio) positiivisten akuuttia lymfoblastista leukemiaa sairastavien hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Dasatinibin farmakokinetiikkaa tutkittiin 229 terveellä aikuisella koehenkilöllä sekä 84 potilaalla.

#### Imeytyminen

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

Terveillä koehenkilöillä, joille annettiin 100 mg:n kerta-annos dasatinibia 30 minuuttia runsasrasvaisen aterian jälkeen, dasatinibin keskimääräinen AUC suureni 14 %. Kun 30 minuuttia ennen dasatinibin antoa annettiin vähärasvainen ateria, kasvoi dasatinibin keskimääräinen AUC 21 %. Havaitut ruoan vaikutukset altistukseen eivät ole kliinisesti merkittäviä.

#### Jakautuminen

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

#### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

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

### Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta dasatinibin kerta-annoksen farmakokinetiikkaan tutkittiin kahdeksalla lievää maksan vajaatoimintaa sairastavalla tutkittavalla, jotka saivat annoksen 50 mg ja viidellä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavalla tutkittavalla, jotka saivat annoksen 20 mg, ja näitä verrattiin terveisiin verrokkeihin, jotka saivat annoksen 70 mg dasatinibia. Dasatinibin keskimääräinen  $C_{max}$ -arvo ja keskimääräinen AUC-arvo asetettiin 70 mg:n annoksen perusteella ja arvot pienenevät 47 %:a ja 8 %:a, 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 %:a ja 28 %:a, 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.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

Munuaismuutokset apinoilla, joita hoidettiin enimmillään 9 kuukautta, rajoittuivat munuaisten normaalin mineralisaation lisääntymiseen. Ihoverenvuotoa esiintyi akuuteissa oraalisisä kerta-annostutkimuksissa apinoilla, mutta ei toistuvan annon tutkimuksissa apinoilla eikä rotilla. Rotilla dasatinibi ehkäisi verihiiutaleiden aggregaatiota *in vitro* ja pitkitti orvaskeden verenvuotoaika *in vivo*, mutta ei aiheuttanut spontaania verenvuotoa.

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

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

Dasatinibi ei vaikuttanut urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen tavanomaisissa rotilla tehdyissä hedelmällisyydetutkimuksissa ja varhaisen vaiheen sikiön kehitystä koskevissa tutkimuksissa, mutta indusoi alkionkuolleisuutta annostasoilla, jotka vastasivat suurinpiirtein kliinistä altistusta ihmisillä. Alkion- ja sikiönkehitystä koskevissa tutkimuksissa dasatinibi samoin indusoi alkionkuolleisuutta, johon liittyi rottapoikueen koon pienenemistä sekä sikiön luuston muutoksia rotilla ja kaneilla. Nämä muutokset ilmenivät annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet toksisuutta emoilta, 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 terapeutin annoksen (perustuu AUC:hen) jälkeen.

Dasatinibi ei ollut karsinogeeninen rotille, kun annos oli enintään 3 mg/kg/vrk. Tämän annoksen tuottama plasman dasatinibialtistus (pitoisuus plasmassa) oli lähes yhtä suuri kuin mitä kliinisessä hoidossa todetaan.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Kroskarmelloosinatrium  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi  
Titaanidioksidi  
Makrogoli 400

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaukset (kalenteriläpipainopakkaukset tai kerta-annosläpipainopakkaukset).  
Suuritiheksinen polyeteeni (HDPE) -purkki, jossa lapsiturvallinen polypropyleenisuljin. Pahvipakkaus, jossa 56 kalvopäällysteistä tablettia sisältäen 4 läpipainoliuskaa, joissa jokaisessa on 14 tablettia.

Pahvipakkaus, jossa 60 kalvopäällysteistä tablettia kerta-annosläpipainopakkauksissa.

Pahvipakkaus, jossa 60 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä purkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Kalvopäällysteiset tabletit koostuvat tablettiytimestä sekä sitä peittävästä kalvopäällysteestä, jonka tarkoitus on ehkäistä terveydenhuoltohenkilöstön altistus vaikuttavalle aineelle. Jos tabletit kuitenkin vahingossa murskautuvat tai hajoavat, terveydenhuoltohenkilöstön tulee käyttää lääkkeen hävittämisessä kertakäyttöisiä käsineitä ihoaltusriskin minimoimiseksi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Yhdistynyt kuningaskunta

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/06/363/006  
EU/1/06/363/009  
EU/1/06/363/003

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. marraskuuta 2006  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. marraskuuta 2011

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>.