

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 28 mg laktoosimonohydraattia.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg natriumia.

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 69 mg laktoosimonohydraattia.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2 mg natriumia.

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 97 mg laktoosimonohydraattia.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3 mg natriumia.

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 110 mg laktoosimonohydraattia.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 4 mg natriumia.

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 138 mg laktoosimonohydraattia.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg natriumia.

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 193 mg laktoosimonohydraattia.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 6 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

#### Dasatinib Stada 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”20” ja toinen puoli sileä. Halkaisijaltaan 6,1 mm.

#### Dasatinib Stada 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”50” ja toinen puoli sileä. Kooltaan 10,9 mm x 5,8 mm.

#### Dasatinib Stada 70 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”70” ja toinen puoli sileä. Halkaisijaltaan 8,9 mm.

#### Dasatinib Stada 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, kolmionmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”80” ja toinen puoli sileä. Kooltaan 10,3 mm x 10,0 mm.

#### Dasatinib Stada 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”100” ja toinen puoli sileä. Kooltaan 14,8 mm x 7,2 mm.

#### Dasatinib Stada 140 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”140” ja toinen puoli sileä. Halkaisijaltaan 11,8 mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Dasatinib Stada on tarkoitettu aikuisille potilaille:

- Ph+ akuutin lymfaattisen leukemian (ALL) 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 Ph+ ALL:n hoidossa on 140 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

##### Hoidon kesto

Kliinisissä tutkimuksissa dasatinibihoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka tai siihen saakka, kunnes potilas ei enää sietänyt sitä. Ei ole tutkittu, miten hoidon lopettaminen vaikuttaa pitkän aikavälin hoitotulokseen sen jälkeen, kun on ensin saavutettu sytogeneettinen tai molekulaarinen vaste (mukaan lukien täydellinen sytogeneettinen vaste [CCyR], merkittävä molekulaarinen vaste [MMR] ja molekulaarisen vasteen 4,5 login alenema [MR4,5]).

Dasatinib Stada -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

Aikuisilla Ph+ ALL -potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa annoksen suurentaminen 180 mg:aan kerran vuorokaudessa 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. Hematopoeettista kasvutekijää on käytetty potilailla, joilla oli resistentti myelosuppressio. Ohjeet annoksen muuttamiseen on esitetty **taulukossa 1**.

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

Ph+ ALL (aloitusannos 140 mg kerran vuorokaudessa)	ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l ja/tai verihiutaleita < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Varmista, liittyykö sytopenia leukemiaan (luuydinaspiraatio tai -biopsia).</li><li>2. Jos sytopenia ei liity leukemiaan, keskeytä hoito, kunnes 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 haittavaikutukset*

Jos keskivaikeita 2. asteen ei-hematologisia haittavaikutuksia ilmenee dasatinibihoidon aikana, hoito tulee keskeyttää, kunnes haittavaikutus on poistunut tai on palattu lähtötilanteeseen. Hoito tulee aloittaa uudelleen samalla annoksella, jos haittavaikutus esiintyi ensimmäistä kertaa ja pienennetyllä annoksella haittavaikutuksen uusiutuessa. Jos dasatinibihoidon yhteydessä kehityy vaikeita 3. tai 4. asteen ei-hematologisia haittavaikutuksia, hoito täytyy keskeyttää, kunnes haittavaikutus on poistunut. Sen jälkeen hoitoa voidaan jatkaa pienennetyllä annoksella ottaen huomioon, kuinka vaikea haittavaikutus alun perin oli. Ph+ ALL:n hoidossa potilailla, 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, tulee dasatinibihoito keskeyttää, 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 dasatinibihoidon uudelleen aloittamista samalla annoksella tulee harkita. Sitä seuraavilla kerroilla (oireiden häviämisen jälkeen) dasatinibihoito tulee aloittaa uudelleen pienennetyllä annoksella (seuraava annostasos). Vakavien (3. tai 4. asteen) haittavaikutusten korjaannuttua hoito voidaan aloittaa uudelleen pienennetyllä annoksella ottaen huomioon, kuinka vaikea haittavaikutus alun perin oli.

#### Pediatriset potilaat

Dasatinibin 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. Dasatinibia tulee kuitenkin käyttää varoen maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisiä tutkimuksia dasatinibin käytöstä ei ole tehty potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Koska dasatinibin ja sen metaboliittien munuaispuhdistuma on < 4 %, ei kokonaispuhdistuman odoteta pienenevän munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

#### Antotapa

Dasatinib Stada annostellaan suun kautta.

Kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa murskata tai jakaa, vaan ne tulee ihokosketuksen välttämiseksi niellä kokonaisina. Ne voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan, ja tabletit tulee 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 tai aineiden kanssa (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, ritonaviiri, telitromysiini, greippimehu) saattaa lisätä dasatinibialtistusta. Sen vuoksi voimakkaan CYP3A4:n inhibiittorin antoa dasatinibia saaville potilaille ei suositella (ks. kohta 4.5).

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

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

Dasatinibin ja histamiini-2 (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).

#### Erytisryhmät

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 anemiaa, neutropeniaa ja trombositopeniaa. Jos potilaalla on Ph+ ALL, täydellinen verenkuvasta tulee ottaa viikoittain kahden ensimmäisen kuukauden ajan ja sen jälkeen kuukausittain tai kliinisen tarpeen mukaan. Myelosuppressio on yleensä palautuva, ja tavallisesti se hoidetaan keskeyttämällä dasatinibihoito väliaikaisesti tai vähentämällä annosta (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

#### Verenvuoto

Potilaista, joilla oli diagnosoitu eräs toinen hematologinen sairaus (n = 548), viidellä dasatinibihoitoa saaneella (1 %) ilmeni 3. tai 4. asteen verenvuoto. Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli tämä toinen sairaus ja jotka saivat suositeltua dasatinibiannosta (n = 304), ilmeni vaikeaa keskushermoston verenvuotoa 1 %:lla. Yksi potilas kuoli, ja tapaukseen liittyi yleisten toksisuuskriteerien (Common Toxicity Criteria, CTC) mukainen 4. asteen trombositopenia. Asteen 3 tai 4 ruoansulatuskanavan verenvuotoa ilmeni 6 %:lla potilaista, joilla oli tämä toinen sairaus, ja se yleensä vaati lääkehoidon keskeyttämisen ja verensiirron. Muuta 3. ja 4. asteen verenvuotoa esiintyi 2 %:lla potilaista, joilla oli tämä sairaus. Useimpiin verenvuotoon liittyvistä haittavaikutuksista, joita potilailla havaittiin, liittyi tyypillisesti 3. ja 4. asteen trombositopenia (ks. kohta 4.8). Lisäksi *in vitro* ja *in vivo* -tutkimuksissa tehty verihituleiden määrittäminen viittaa siihen, että dasatinibihoiton vaikutus verihituleiden aktivaatioon on palautuva.

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

#### Nesteretentio

Dasatinibin käyttöön liittyy nesteen kertymistä. Faasin III kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli vastadiagnosoitu eräs toinen hematologinen sairaus, raportoitiin 3. tai 4. asteen nesteretenttiota 13 potilaalla (5 %) dasatinibiryhmässä ja 2 potilaalla (1 %) imatinibiryhmässä, kun seuranta oli kestänyt vähintään 60 kuukautta (ks. kohta 4.8). Kaikista dasatinibihoitoa saaneista potilaista, joilla oli tämä sairaus, vaikeaa nesteretenttiota ilmeni 32 potilaalla (6 %), jotka saivat dasatinibin suositusannosta (n = 548). Kliinisissä tutkimuksissa dasatinibin suositusannosta saaneista potilaista, joilla oli tämä sairaus (n = 304), raportoitiin 3. ja 4. asteen nesteretenttiota 8 %:lla, ja 7 %:lla nesteretentioon liittyi myös 3. ja 4. asteen pleuraeffuusio ja 1 %:lla 3. ja 4. asteen perikardiaalinen effuusio. Näillä potilailla raportoitiin sekä 3. tai 4. asteen keuhkoedeemaa ja keuhkoverenpainetautiä kumpaakin 1 %:lla.

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

#### Keuhkovaltimoiden verenpainetauti (pulmonaaliarteriahypertensio, PAH)

Dasatinibihoiton yhteydessä on ilmoitettu haittavaikutuksena keuhkovaltimoiden verenpainetautiä (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). Vaiheen II kliinisissä tutkimuksissa leukemiaa sairastavilla, dasatinibilla hoidetuilla 865 potilaalla keskimääräiset QTc-ajan muutokset lähtötasosta Friderician menetelmällä (QTcF) olivat 4–6 millisekuntia; ylempi 95 %:n luottamusväli kaikille lähtötason keskimääräisille muutoksille oli < 7 millisekuntia (ks. kohta 4.8).

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

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

#### Sydämeen liittyvät haittavaikutukset

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

Jos näitä kliinisiä merkkejä tai oireita kehittyi, lääkärin on keskeytettävä dasatinibin antaminen. Oireiden häviämisen jälkeen on kliinisesti arvioitava dasatinibihoidon uudelleen aloitus. Dasatinibihoitoa voidaan jatkaa alkuperäisellä annoksella lievien/keskivaikeiden haittavaikutusten (< 2. asteen) jälkeen ja annostasolla pienennetyllä annoksella vakavien (> 3. asteen) haittavaikutusten jälkeen (ks. kohta 4.2). Hoitoa jatkavia potilaita on seurattava säännöllisin väliajoin.

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

#### Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

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

### Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää

138 mg laktoosimonohydraattia 100 mg:n päivittäisannoksessa

193 mg laktoosimonohydraattia 140 mg:n päivittäisannoksessa.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosigalaktoosi- imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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

### Lääkeaineet, jotka saattavat lisätä dasatinibin pitoisuuksia plasmassa

*In vitro* -tutkimukset osoittavat, että dasatinibi on CYP3A4:n substraatti. Dasatinibin ja voimakkaiden CYP3A4-entsyymiä inhiboivien lääkevalmisteiden tai aineiden (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, ritonaviiri, telitromysiini, greippimehu) käyttö samanaikaisesti saattaa lisätä dasatinibialtistusta. Siksi voimakkaan CYP3A4-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 kasvirihdosvalmisteet, 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-induktoria 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 dasatinibin kerta-annosta pienensi dasatinibialtistusta 61 %. Tutkimuksessa, jossa 14 terveelle koehenkilölle annettiin dasatinibia 100 mg kerta-annos 22 tuntia sen jälkeen, kun koehenkilöille oli saavutettu neljän päivän 40 mg:n omepratsoliannoksen jälkeen vakaa tila, dasatinibin AUC-arvo pieneni 43 % ja C<sub>max</sub>-arvo 42 %. Dasatinibihoitoa saaville potilaille tulisi harkita antasidien antoa H<sub>2</sub>-salpaajien ja protonipumpun estäjien sijaan (ks. kohta 4.4).

### Antasidit

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

### Lääkeaineet, joiden pitoisuutta plasmassa dasatinibi saattaa muuttaa

Dasatinibin ja CYP3A4:n substraatin samanaikainen käyttö saattaa lisätä altistusta CYP3A4-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-substraatteja, joilla on kapea terapeutinen alue (esim. astemitsoli, terfenadiini, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, bepridiili tai ergotalkaloidit [ergotamiini, dihydroergotamiini]) tulee antaa varoen potilaille, jotka saavat dasatinibia (ks. kohta 4.4).

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

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

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

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

##### Raskaus

Ihmisissä havaittuihin vaikutuksiin perustuen dasatinibin epäillään aiheuttavan synnynnäisiä epämuodostumia, mukaan lukien hermostoputken sulkeutumishäiriöitä ja sikiöön kohdistuvia farmakologisia haittavaikutuksia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

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

##### Imetys

Tiedot dasatinibin erittymisestä ihmisen tai eläimen maitoon ovat riittämättömät/rajalliset. Fysikaaliskemialliset ja saatavilla olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot dasatinibista viittaavat siihen, että dasatinibi erittyy rintamaitoon eikä riskiä imeväiselle voida poissulkea. Imetys on lopetettava Dasatinib Stada -hoidon ajaksi.

##### Hedelmällisyys

Dasatinibin vaikutusta spermaan ei tunneta (ks. kohta 5.3).

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

Dasatinibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. 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 dasatinibihoitoa on annettu 2 712 potilaalle. Dasatinibia saaneilla 2 712 potilaalla hoidon keston mediaani oli 19,2 kuukautta (vaihteluväli 0–93,2 kuukautta).

Vaiheen III tutkimuksessa, jossa seuranta kesti vähintään 5 vuotta, potilaille, joilla oli diagnosoitu eräs toinen hematologinen sairaus, annetun hoidon keston mediaani oli noin 60 kuukautta sekä dasatinibiryhmässä (vaihteluväli 0,03–72,7 kuukautta) että imatinibiryhmässä (vaihteluväli 0,3–74,6 kuukautta). Niillä 1 618 potilaalla, joilla kaikilla oli tämä toinen sairaus, hoidon keston mediaani oli 29 kuukautta (vaihteluväli 0–92,9 kk). Niillä 1 094 potilaalla, joilla oli tämä toinen sairaus tai Ph+ ALL, hoidon keston mediaani oli 6,2 kuukautta (vaihteluväli 0–9,32 kk).

Hoidetuista 2 712 potilaasta 18 % oli  $\geq$  65-vuotiaita ja 5 % oli  $\geq$  75-vuotiaita.

Suurin osa dasatinibilla hoidetuista potilaista sai haittavaikutuksia jossain vaiheessa. Dasatinibia saaneista yhteensä 2 712 potilaasta 520:lla (19 %) ilmeni hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia. Suurin osa reaktioista oli lieviä tai keskivaikeita.



Vaiheen III tutkimuksessa, johon osallistui potilaita, joilla oli diagnosoitu eräs toinen hematologinen sairaus, hoito keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi 5 %:lla dasatinibilla hoidetuista potilaista ja 4 %:lla imatinibilla hoidetuista potilaista, kun seuranta oli kestänyt vähintään 12 kuukautta. Kun seuranta oli kestänyt vähintään 60 kuukautta, hoidon keskeyttäneiden potilaiden kumulatiivinen osuus oli dasatinibiryhmässä 14 % ja imatinibiryhmässä 7 %.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa seuranta-aika oli 24 kuukautta, kymmenelle dasatinibilla hoidetuista 215:stä potilaasta, joilla oli diagnosoitu eräs toinen hematologinen sairaus ja 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 dasatinibihoitoa.

Kun seuranta oli kestänyt vähintään 12 kuukautta, useimmin raportoidut haittavaikutukset dasatinibia saaneilla potilailla, joilla oli diagnosoitu eräs toinen hematologinen sairaus, olivat nesteretentio (mukaan lukien pleuraeffuusio) (19 %), ripuli (17 %), päänsärky (12 %), ihottuma (11 %), tuki- ja liikuntaelimistön kipu (11 %), pahoinvointi (8 %), väsymys (8 %), lihassärky (6 %), oksentelu (5 %) ja lihastulehdus (4 %). Kun seuranta oli kestänyt vähintään 60 kuukautta, seuraavien haittavaikutusten kumulatiiviset esiintymistiheydet olivat suurentuneet  $\leq 3$  %: ihottuma (14 %), tuki- ja liikuntaelimistön kipu (14 %), päänsärky (13 %), väsymys (11 %), pahoinvointi (10 %), lihassärky (7 %), oksentelu (5 %) ja lihastulehdus tai lihaskouristukset (5 %). Nesteretention kumulatiivinen esiintymistiheys oli 39 % ja ripulin 22 %. Useimmin raportoidut haittavaikutukset dasatinibia 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 dasatinibihoitoa ja joilla aikaisempi imatinibihoito ei tuottanut tulosta, tai potilaat eivät sietäneet sitä.

Kliinisissä tutkimuksissa, johon osallistui potilaita, joilla aikaisempi imatinibihoito ei tuottanut tulosta tai potilaat eivät sietäneet sitä, suositeltiin, että imatinibihoito lopetetaan vähintään 7 vuorokautta ennen dasatinibihoiton aloittamista.

#### Taulukko haittavaikutuksista

Seuraavat haittavaikutukset, lukuun ottamatta laboratoriotestipoikkeavuuksia, raportoitiin potilailla dasatinibin 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 (mukaan lukien sytomegalovirus (CMV)), enterokoliitti, sepsis (mukaan lukien melko harvinaiset kuolemaan johtaneet tapaukset)
<i>Tuntematon</i>	hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen
<b>Veri ja imukudos</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	myelosuppressio (myös anemia, neutropenia, trombosytopenia)
<i>Yleinen</i>	kuumeinen neutropenia
<i>Melko harvinainen</i>	lymfadenopatia, lymfositopenia
<i>Harvinainen</i>	puhdas punasoluaplasia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	yliherkkyys (myös kyhmyruusu)

<b>Umpieritys</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	kilpirauhasen vajaatoiminta
<i>Harvinainen</i>	kilpirauhasen liikatoiminta, kilpirauhastulehdus
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
<i>Yleinen</i>	ruokahalun häiriöt <sup>d</sup> , hyperurikemia
<i>Melko harvinainen</i>	tuumorilyysioireyhtymä, elimistön kuivuminen, hypoalbuminemia, hyperkolesterolemia
<i>Harvinainen</i>	diabetes mellitus
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
<i>Yleinen</i>	depressio, unettomuus
<i>Melko harvinainen</i>	ahdistuneisuus, sekavuustila, mielialan ailahtelu, heikentynyt libido
<b>Hermosto</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	päänsärky
<i>Yleinen</i>	neuropatia (mukaan lukien perifeerinen neuropatia), huimaus, makuhäiriö, uneliaisuus
<i>Melko harvinainen</i>	keskushermoston verenvuoto <sup>b</sup> , pyörtyminen, vapina, amnesia, tasapainohäiriö
<i>Harvinainen</i>	aivoverenkierron häiriöt, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt (TIA), kouristuskohtaus, näköhermon tulehdus, kasvohermon halvaus, dementia, ataksia
<b>Silmät</b>	
<i>Yleinen</i>	näön häiriöt (mukaan lukien näköhäiriö, näön samentuminen ja näön tarkkuuden alentuminen), kuivasilmäisyys
<i>Melko harvinainen</i>	näön heikkeneminen, konjunktiviitti, valonarkuus, kyynelvuodon lisääntyminen
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
<i>Yleinen</i>	tinnitus
<i>Melko harvinainen</i>	kuulonmenetys, vertigo
<b>Sydän</b>	
<i>Yleinen</i>	sydämen kongestiivinen vajaatoiminta / sydämen toimintahäiriö <sup>c</sup> , perikardiaalinen effuusio*, rytmihäiriöt (myös takykardia), palpitaatiot
<i>Melko harvinainen</i>	sydäninfarkti (mukaan lukien kuolemaan johtaneet)*, pidentynyt QT-aika elektrokardiogrammissa*, perikardiitti, kammioarytmia (myös kammiotakykardia), angina pectoris, kardiomegalia, epänormaali T-aalto elektrokardiogrammissa, kohonnut troponiiniarvo
<i>Harvinainen</i>	cor pulmonale, sydänlihastulehdus, akuutti sepelvaltimotautikohtaus, sydämenpysähdys, PR-välin piteneminen elektrokardiogrammissa, sepelvaltimotauti, pleuoperikardiitti
<i>Tuntematon</i>	eteisvärinä/eteislepatus
<b>Verisuonisto</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	verenvuoto <sup>d</sup>
<i>Yleinen</i>	hypertensio, punastuminen
<i>Melko harvinainen</i>	hypotensio, tromboflebiitti
<i>Harvinainen</i>	syvä laskimotukos, embolia, livedo reticularis (sinikalpeus)
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	pleuraeffuusio*, hengenahdistus
<i>Yleinen</i>	keuhkoedeema*, pulmonaalinen hypertensio*, keuhkoinfiltraatio, pneumoniitti, yskä
<i>Melko harvinainen</i>	keuhkoaltimoiden verenpainetauti, bronkospasmi, astma
<i>Harvinainen</i>	keuhkoembolia, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä
<i>Tuntematon</i>	interstitiaalinen keuhkosairaus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	ripuli, oksentelu, pahoinvointi, mahakipu
<i>Yleinen</i>	maha-suolistoverenvuoto*, koliitti (myös neutropeeninen koliitti), gastriitti, limakalvotulehdus (mukaan lukien mukosiitti / stomatiitti), dyspepsia, vatsan pingottuminen, ummetus, suun pehmytkudossairaus
<i>Melko harvinainen</i>	haimatulehdus (myös akuutti haimatulehdus), ylemmän maha-suolikanavan haavauma, esofagiitti, askites*, peräaukon haavauma, dysfagia, gastroesofageaalinen refluksitauti

<i>Harvinainen</i>	proteiinia menettävä gastroenteropatia, ileus, peräaukon fisteli
<i>Tuntematon</i>	kuolemaan johtava maha-suolikanavan verenvuoto*
<b>Maksa ja sappi</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	hepatiitti, kolekystiitti, kolestaasi
<b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	ihottuma <sup>e</sup>
<i>Yleinen</i>	hiustenlähtö, dermatiitti (myös ekseema), kutina, akne, kuiva iho, urtikaria, liihakohoilu
<i>Melko harvinainen</i>	neutrofiilinen dermatoosi, valoyliherkkyys, pigmenttihäiriö, pannikuliitti, ihoaavauma, rakkulaihottumat, kynnen rakennehäiriöt, käsi-jalkaoireyhtymä (kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia), hiushäiriö
<i>Harvinainen</i>	leukosytoklastinen verisuonitulehdus, ihon sidekudostuminen
<i>Tuntematon</i>	Stevens-Johnsonin oireyhtymä <sup>f</sup>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudosis</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	lihas- ja luustokipu
<i>Yleinen</i>	nivelkipu, myalgia, lihasheikkous, tuki- ja liikuntaelinten jäykkyys, lihasspasmi
<i>Melko harvinainen</i>	rabdomyolyysi, luukuolio, lihastulehdus, jännetulehdus, niveltulehdus
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	munuaistoiminnan heikkeneminen (myös munuaisten vajaatoiminta), tiheä virtsaamistarve, proteinuria
<i>Tuntematon</i>	nefroottinen oireyhtymä
<b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b>	
<i>Harvinainen</i>	keskenmeno
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	gynekomastia, kuukautishäiriö
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	perifeerinen edeema <sup>g</sup> , väsymys, kuume, kasvoedeema <sup>h</sup>
<i>Yleinen</i>	voimattomuus, kipu, rintakipu, yleistynyt edeema <sup>*1</sup> , vilunväristykset
<i>Melko harvinainen</i>	huonovointisuus, muu pinnallinen edeema <sup>l</sup>
<i>Harvinainen</i>	kävelyhäiriö
<b>Tutkimukset</b>	
<i>Yleinen</i>	painonlasku, painonnousu
<i>Melko harvinainen</i>	kohonnut veren kreatiinikinaasiarvo, kohonnut glutamyyli transferaasiarvo
<b>Vammat ja myrkytykset</b>	
<i>Yleinen</i>	ruhjeet

<sup>a</sup> Kattaa seuraavat: ruokahalun heikkeneminen, varhainen kylläisyydentunne, ruokahalun lisääntyminen.

<sup>b</sup> Kattaa seuraavat: keskushermoston verenvuoto, aivojen verenpurkauma, aivoverenvuoto, kovakalvon ulkopuolinen verenpurkauma, kallonsisäinen verenvuoto, hemorraginen aivohalvaus, lukinkalvonalainen verenvuoto, kovakalvonalainen verenpurkauma ja kovakalvonalainen verenvuoto.

<sup>c</sup> Kattaa seuraavat: aivojen natriureettisen peptidipitoisuuden suureneminen, sydämen kammion toimintahäiriö, sydämen vasemman kammion toimintahäiriö, sydämen oikean kammion toimintahäiriö, sydämen vajaatoiminta, akuutti sydämen vajaatoiminta, krooninen sydämen vajaatoiminta, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kardiomyopatia, kongestiivinen kardiomyopatia, diastolinen toimintahäiriö, ejektiofraktion pienentyminen ja ventrikulaarinen vajaatoiminta, sydämen vasemman kammion vajaatoiminta, sydämen oikean kammion vajaatoiminta ja ventrikulaarinen hypokinesia.

<sup>d</sup> Ei kata seuraavia: ruoansulatuskanavan verenvuoto ja keskushermoston verenvuoto; nämä haittavaikutukset on esitetty kohdissa ruoansulatuselimistö ja hermosto.

<sup>e</sup> Kattaa seuraavat: lääkeainehottuma, punoitus, erythema multiforme, erythroosi, hilseilevä ihottuma, yleistynyt punoitus, genitaalialueen ihottuma, kuumuuden laukaisema ihottuma, milia (luufinnit), miliaria (hikirakkulauti), märkärakkulainen psoriaasi, ihottuma, punoittava ihottuma, follikulaarinen ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, pustuloosinen ihottuma, rakkulaihottuma, ihon hilseily, ihoärsytys, toksinen ihottuma, rakkulainen nokkosihottuma ja verisuonitulehduksen aiheuttama ihottuma.

<sup>f</sup> Markkinoille saattamisen jälkeen on raportoitu yksittäisiä Stevens–Johnsonin oireyhtymätapauksia. Ei voitu määrittellä, olivatko havaitut ihon ja limakalvon haittavaikutukset yhteydessä dasatinibiin vai muihin samanaikaisesti käytettyihin lääkevalmisteisiin.

<sup>g</sup> Gravitaatioedeema, paikallistunut edeema, perifeerinen edeema.

<sup>h</sup> Silmän sidekalvon edeema, silmien edeema, silmien turvotus, silmäluomien edeema, kasvojen edeema, huulten edeema, makulaarinen edeema, suun edeema, orbitaalinen edeema, periorbitaalinen edeema, kasvojen turvotus.

<sup>i</sup> Nesteylimäärä, nesteretentio, maha-suolikanavan edeema, yleistynyt edeema, edeema, sydäntaudista johtuva edeema, perinefriittinen effuusio, toimenpiteen jälkeinen edeema, viskeraalinen edeema.

<sup>j</sup> Sukuelinten turvotus, leikkaushaavan edeema, sukuelinten edeema, siittimen edeema, siittimen turvotus, kivespussin edeema, ihoturvotus, kivesten turvotus, vulvovaginaalinen turvotus.

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

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### Myeolossuppressio

Dasatinibihoitoon liittyy anemiaa, neutropeniaa ja trombosytopeniaa.

#### Verenvuoto

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

#### Nesteretentio

Termillä ”nesteretentio” voidaan yhteisesti kuvailla monenlaisia haittavaikutuksia kuten pleuraeffuusio, askites, keuhkoedeema ja perikardiaalinen effuusio, johon voi liittyä pinnallista edeemaa. Tutkimuksessa todettiin seuraavia dasatinibiin liittyneitä nesteretentiotia koskevia haittavaikutuksia, kun seuranta oli kestänyt vähintään 60 kuukautta: pleuraeffuusio (28 %), pinnallinen edeema (14 %), keuhkoverenpainetauti (5 %), yleistynyt edeema (4 %) ja perikardiaalinen effuusio (4 %). Potilaista < 2 %:lla raportoitiin kongestiivinen sydämen vajaatoiminta / sydämen toimintahäiriö ja keuhkoedeema.

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

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

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

#### Keuhkovaltimoiden verenpainetauti (pulmonaaliarteriahypertensio, PAH)

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

#### QT-ajan pidentyminen

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

#### Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

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

Annoksen optimointia koskeneessa vaiheen III tutkimuksessa hoidon mediaanikesto oli 3 kuukautta Ph+ ALL -potilailla. **Taulukossa 3** on esitetty valikoidut haittavaikutukset, joita raportoitiin käytettäessä suositeltua aloitusannosta 140 mg kerran vuorokaudessa. Tutkimuksessa arvioitiin myös hoitoa annostuksella 70 mg kahdesti vuorokaudessa. Hoito 140 mg:lla kerran vuorokaudessa oli yhtä tehokas kuin 70 mg:lla kahdesti vuorokaudessa, mutta ensin mainitun hoito-ohjelman turvallisuusprofiili oli edullisempi.

**Taulukko 3: Valikoidut haittavaikutukset, joita raportoitiin vaiheen III annoksen optimointitutkimuksessa**

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

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

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

## Poikkeavuudet laboratoriotesteissä

### *Hematologia*

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

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

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

### *Biokemia*

Potilailla, jotka saivat dasatinibihoitoa, raportoitiin 3. tai 4. asteen hypofosfatemiaa 4 %:lla potilaista ja ≤ 1 % potilaista raportoitiin 3. tai 4. asteen transaminaasi-, kreatiniini- tai bilirubiinipitoisuuksien nousua, kun seuranta oli kestänyt vähintään 12 kuukautta. Kun seuranta oli kestänyt vähintään 60 kuukautta, 3. tai 4. asteen hypofosfatemian kumulatiivinen esiintymistiheys oli 7 %, 3. tai 4. asteen kreatiniini- ja bilirubiinipitoisuuksien nousun 1 % ja 3. tai 4. asteen transaminaasipitoisuuksien nousun 1 %. Dasatinibihoitoa ei keskeytetty näiden biokemiallisten laboratorioparametrien vuoksi.

### *2 vuoden seuranta*

Asteen 3 ja 4 transaminaasi- tai bilirubiinipitoisuuksien suurenemista Ph+ ALL -potilailla raportoitiin 1–7 %:lla. Se hoidettiin yleensä annosta pienentämällä tai hoidon lopettamisella. Vaiheen III annoksen optimointia koskeneessa tutkimuksessa Ph+ ALL:ssa asteen 3 tai 4 transaminaasi- tai bilirubiiniarvojen nousua todettiin 1–5 %:lla potilaista kaikissa hoitoryhmissä.

Keskimäärin 5 %:lla dasatinibia saaneista potilaista, joilla oli normaali lähtöarvo, ilmeni asteen 3 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, hypokalemiaa ja hypofosfatemiaa todettiin Ph+ ALL:a sairastavilla potilailla.

### Eritysisryhmät

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE06

#### Vaikutusmekanismi

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.

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Vaiheen I -tutkimuksessa havaittiin hematologinen ja sytogeneettinen vaste Ph+ ALL:ssa ensimmäisillä potilailla, joita hoidettiin ja tutkittiin 27 kuukauden ajan. Vaste säilyi Ph+ ALL:ssa.

Dasatinibin tehokkuus perustuu hematologiseen ja sytogeneettiseen vasteeseen.

Hoitovasteen kesto ja arvioitu eloonjäämisaste tuovat lisänäyttöä dasatinibin kliinisistä eduista.

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

#### Ph+ ALL

Avoin, yksihaarainen monikeskustutkimus tehtiin muun muassa Ph+ ALL -potilailla, jotka olivat resistenttejä tai intoleranteja aikaisemmalle imatinibihoidolle. 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 potilailla oli täydellinen sytogeneettinen vaste, CCyR) 24 kuukauden kohdalla oli 52 %. Lisää tuloksia hoitotehosta on raportoitu taulukossa 4. Huomattavaa on, että merkittävät hematologiset vasteet (MaHR) saavutettiin nopeasti (55 päivän sisällä ensimmäisestä dasatinibiannoksesta Ph+ ALL -potilailla).

#### **Taulukko 4: Hoitoteho dasatinibin vaihe II yksihaaraisissa kliinisissä kokeissa<sup>a</sup>**

---

Ph+ ALL  
(n = 46)

MaHR (95 % CI)	<b>41 % (27–57)</b>
CHR (95 % CI)	35 % (21–50)
NEL (95 % CI)	7 % (1–18)
1 vuosi	32 % (8–56)
2 vuotta	24 % (2–47)
MCyR (95 % CI)	57 % (41–71)
CCyR (95 % CI)	54 % (39–69)
<hr/>	
Ilman taudin etenemistä	
1 vuosi	21 % (9–34)
2 vuotta	12 % (2–23)
<hr/>	
Kokonaisvaste	
1 vuosi	35 % (20–51)
2 vuotta	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 (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.

### Vaiheen III kliininen tutkimus muun muassa Ph+ ALL-potilailla, jotka olivat resistenttejä tai intolerantteja imatinibille

Avoimissa satunnaistetuissa tutkimuksissa verrattiin kerran vuorokaudessa annetun dasatinibihoidon tehoa kahdesti vuorokaudessa annetun dasatinibihoidon tehoon. Alla esitetyt tulokset perustuvat vähintään 2 vuoden ja 7 vuoden seuranta-aikaan dasatinibihoidon alkamisesta lukien.

Tutkimuksessa, jossa oli mukana muun muassa 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 %). Hoidon turvallisuus ja siedettävyys osoitettiin kuitenkin paremmaksi annostuksella 140 mg:lla kerran vuorokaudessa. Hoitovasteet esitellään **taulukossa 5**.



**Taulukko 5: Dasatinibihoidon teho annoksen optimointia koskeneessa vaiheen III tutkimuksessa: Ph+ ALL (2 vuoden tulokset)<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Tulokset raportoitu suositellulla aloitusannoksella 140 mg kerran vuorokaudessa (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: valkosoluja  $\leq$  normaalin yläraja (ULN), absoluuttinen neutrofiilien määrä  $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ , verihytaleita  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ , ei blasteja tai promyelosyyttejä ääreisverenkierrassa, blasteja luuytimessä  $\leq 5\%$ ,  $< 5\%$  myelosyyttejä + metamyelosyyttejä ääreisverenkierrassa, basofiileja ääreisverenkierrassa  $< 20\%$ , 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 verihytaleita  $\geq 20\,000/\text{mm}^3$  ja  $\leq 100\,000/\text{mm}^3$

<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).

Ph+ ALL -potilailla, joiden hoitoannos oli 140 mg kerran vuorokaudessa, merkittävän hematologisen vasteen (MaHR) mediaanikesto oli 5 kuukautta, mediaani elinaika ilman taudin etenemistä 4 kuukautta ja eloonjäämisen kokonaisvasteen mediaani 7 kuukautta.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset dasatinibin 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 ( $AUC\tau$ ) on suunnilleen suhteessa annoslisäyksiin, kun annos on 25–120 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Dasatinibin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika potilailla on noin 5–6 tuntia.

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

### 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 merkittävinä pitoisuuksina.

#### Biotransformaatio

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

#### Eliminaatio

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 % päättyi virtsaan ja 85 % ulosteeseen. Virtsaan erittyneestä annoksesta 0,1 % ja ulosteeseen erittyneestä annoksesta 19 % oli muuttumatonta dasatinibia ja loput metaboliitteja.

#### Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

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

Dasatinibi ja sen metaboliitit erittyvät vähäisessä määrin munuaisten kautta.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

Dasatinibin aktiivisuus *in vitro* hERG- ja Purkinjen säikeillä suoritetuissa tutkimuksissa viittasi siihen, että sydänkammion repolarisaation piteneminen (QT-aika) on mahdollista. Kuitenkaan *in vivo* -kertaannostutkimuksissa 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 hedelmällisyystutkimuksissa ja varhaisen vaiheen sikiön kehitystä koskevissa tutkimuksissa, mutta indusoi alkionkuolleisuutta annostasoilla, jotka vastasivat suurin piirtein kliinistä altistusta ihmisillä. Alkion- ja sikiönkehitystä koskevissa tutkimuksissa dasatinibi samoin indusoi alkionkuolleisuutta, johon liittyi rottapoikueen koon pienenemistä sekä sikiön luuston muutoksia rotilla ja kaneilla. Nämä muutokset ilmenivät annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet toksisuutta emolle, mikä viittaa siihen, että dasatinibi on selektiivinen organogeneesin aikana vaikuttava lisääntymistoksinen yhdiste.

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Tabletin ydin:*

Mikrokiteinen selluloosa (E460)  
Laktoosimonohydraatti  
Kroskarmelloosinatrium  
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)  
Magnesiumstearaatti (E470b)

*Kalvopäällyste*

Polyvinyylialkoholi (E1203)  
Titaanidioksidi (E171)  
Talkki (E553b)  
Glyseryylimonostearaatti (E471)  
Natriumlauryylisulfaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Dasatinib Stada 20 mg, 50 mg, 70 mg kalvopäällysteiset tabletit

Alumiini-OPA/Alu/PVC läpipainopakkaukset (perforoidut yksittäispakatut läpipainopakkaukset).  
HDPE-purkki (polyeteeni), jossa polypropyleeninen turvasuljin ja sisällä silikageeliä sisältävä muovinen HDPE-kapseli.

Pahvipakkaus, jossa 60 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Pahvipakkaus, jossa 60 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä purkki.

Dasatinib Stada 80 mg, 100 mg, 140 mg kalvopäällysteiset tabletit

Alumiini-OPA/Alu/PVC läpipainopakkaukset (perforoidut yksittäispakatut läpipainopakkaukset).  
HDPE-purkki (polyeteeni), jossa polypropyleeninen turvasuljin ja sisällä silikageeliä sisältävä muovinen HDPE-kapseli.

Pahvipakkaus, jossa 30 x 1, 60 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Pahvipakkaus, jossa 30 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä purkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

## 8. MYYNTILUVAN NUMEROT

20 mg: 35045  
50 mg: 35046  
70 mg: 35047  
80 mg: 35048  
100 mg: 35049  
140 mg: 35050

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.1.2019

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.11.2018