

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dasatinib Teva, 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg dasatiniibi (monohüdraadina).

Tedaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 65,7 mg laktoosmonohüdraati ja 1,5 mg naatriumi.

INN. *Dasatinibum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Valge kuni valkjass ovaalne kaldservadega õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrikk „50“, mõõtudega ligikaudu 10,8 x 5,8 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Dasatiniib on näidustatud täiskasvanud patsientide raviks:

- esmaselt diagnoositud Philadelphia kromosoom-positiivse (Ph+) kroonilise müeloidse leukeemia (KML) kroonilises faasis.
- kroonilises, aktseleratsiooni või blastses faasis KML raviks, kui eelnev ravi (kaasa arvatud imatiniibmesilaat) ei ole andnud soovitud tulemusi või kui see ei olnud talutav.
- Ph+ ägeda lümfoblastleukeemia ja lümfoblastse KML raviks täiskasvanutel, kui eelnev ravi ei ole andnud soovitud tulemusi või kui see ei olnud talutav.

Dasatiniib on näidustatud laste raviks:

- esmaselt diagnoositud Ph+ KML kroonilises faasis või kui kroonilises faasis Ph+ KML eelnev ravi (kaasa arvatud imatiniib) ei ole andnud soovitud tulemusi või kui see ei olnud talutav.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi võib alustada arst, kellel on kogemused leukeemia diagnoosimises ja ravis.

Annustamine

Täiskasvanud patsiendid

KML kroonilises faasis (*chronic phase*, CP) on soovitatav algannus 100 mg dasatiniibi üks kord ööpäevas.

Soovitatav algannus aktseleratsiooni, müeloidse või blastse faasi (kaugelearenenud faasi) KML või Ph+ ALL korral on 140 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).

Lapsed (Ph+ KML-CP)

Lastele ja täiskasvanutele annustatakse ravimit vastavalt kehakaalule (vt tabel 1). Dasatiniibi manustatakse üks kord ööpäevas, kas Dasatinib Teva õhukese polümeerikattega tablettidena või suukaudse suspensiooni pulbrina. Annus tuleb ümber arvutada iga 3 kuu järel või vajadusel sagedamini vastavalt kehakaalu muutustele. Tablette ei soovitata kasutada vähem kui 10 kg kaaluvatel patsientidel; nendel patsientidel tuleb kasutada suukaudse suspensiooni pulbrit. Annuse suurendamine või vähendamine võib toimuda vastavalt patsiendi ravivastusele ja taluvusele. Puuduvad kogemused Dasatinib Teva kasutamise kohta alla 1 aasta vanustel lastel.

Dasatinib Teva õhukese polümeerikattega tabletid ja dasatiniibi suukaudse suspensiooni pulber ei ole bioekvivalentsed. Patsiendid, kes on võimelised neelama tablette ja kes soovivad dasatiniibi suukaudse suspensiooni pulbrilt minna üle Dasatinib Teva tablettidele, või patsiendid, kes ei ole võimelised neelama tablette ja soovivad tablettidelt üle minna suukaudsele suspensioonile, võivad seda teha, kui nad järgivad ravimvormile vastavaid annustamise juhiseid.

Dasatinib Teva tablettide soovitatav ööpäevane algannus lastele on toodud tabelis 1.

Tabel 1. Dasatinib Teva tablettide annus Ph+ KML-CP lastele

| Kehakaal (kg)^a | Ööpäevane annus (mg) |
|----------------------------------|-----------------------------|
| 10 kuni <20 kg | 40 mg |
| 20 kuni <30 kg | 60 mg |
| 30 kuni <45 kg | 70 mg |
| alates 45 kg | 100 mg |

^a Tablette ei soovitata kasutada alla 10 kg kaaluvatele patsientidele; nendel patsientidel tuleb kasutada suukaudse suspensiooni pulbrit.

Ravi kestus

Kliinilistes uuringutes jätkati ravi dasatiniibiga täiskasvanud patsientidel ja lastel kuni haiguse progresseerumiseni või seni, kuni patsient ravi enam ei talunud. Ravi lõpetamise tagajärgi haiguse kaugtulemusele pärast tsütogeneetilise ravivastuse [sealhulgas täieliku tsütogeneetilise ravivastuse (CCyR, *complete cytogenetic response*), olulise molekulaarse ravivastuse (MMR, *major molecular response*) ja MR4.5] saavutanud patsientidel ei ole uuritud.

Annuse suurendamine või vähendamine võib toimuda vastavalt patsiendi ravivastusele ja taluvusele.

Annuse suurendamine

Kliinilistes uuringutes osalenud KML ja Ph+ ALL täiskasvanud patsientidel, kellel soovitatud algannusega ei saavutatud hematoloogilist või tsütogeneetilist ravivastust, suurendati annust kuni 140 mg-ni üks kord ööpäevas (kroonilises faasis KML) või 180 mg-ni üks kord ööpäevas (kauglearenenud faasis KML või Ph+ ALL).

Tabelis 2 on toodud soovitatavad annuse suurendamise juhised lastele, kellel ei saavutata soovitud ajal ravijuhenditele vastavat hematoloogilist, tsütogeneetilist ja molekulaarset ravivastust.

Tabel 2. Annuse suurendamine lastel Ph+ KML-CP korral

| | Annus (maksimaalne ööpäevane annus) | |
|-----------------|--|---------------------|
| | Algannus | Suurendamine |
| Tabletid | 40 mg | 50 mg |
| | 60 mg | 70 mg |
| | 70 mg | 90 mg |
| | 100 mg | 120 mg |

Annuse reguleerimine kõrvaltoimete puhul

Müelosupressioon

Müelosupressiooni korral kliinilistes uuringutes ravi katkestati, vähendati annust või lõpetati ravi. Vastavalt vajadusele kasutati ka trombotsüütide ja erütrotsüütide ülekannet. Resistentse müelosupressiooniga patsientidel kasutati hematopoeesi kasvufaktorit. Annuse kohandamise juhised on kokku võetud tabelites 3 ja 4.

Tabel 3. Annuse kohandamine neutropeenia ja trombotsütopeenia korral täiskasvanutel

| | | |
|--|---|--|
| KML krooniline faas täiskasvanutel (algannus 100 mg üks kord ööpäevas) | ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l ja/või trombotsüüdid < 50 x 10 ⁹ /l | <ol style="list-style-type: none">1 Katkestada ravi, kuni ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l ja trombotsüüdid ≥ 50 x 10⁹/l.2 Jätkata ravi algannusega.3 Kui trombotsüüte on < 25 x 10⁹/l ja/või neutrofiilide absoluutarv korduvalt < 0,5 x 10⁹/l kauem kui 7 päeva, korrata punkti 1 ja jätkata ravi vähendatud annusega 80 mg üks kord ööpäevas teise episoodi jooksul. Kolmanda episoodi korral vähendada annust kuni 50 mg-ni üks kord ööpäevas (esmise diagnoosiga patsiendid) või katkestada ravi (varasema ravi, sh imatiniibi suhtes resistentsed või talumatusega patsiendid). |
| KML aktseleratsiooni ja blastne faas ning Ph+ ALL täiskasvanutel (algannus 140 mg üks kord ööpäevas) | ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l ja/või trombotsüüdid < 10 x 10 ⁹ /l | <ol style="list-style-type: none">1 Kontrollida, kas tsütopeenia on seotud leukeemiaga (luuüdi aspiraati või biopsia).2 Kui tsütopeenia ei ole leukeemiaga seotud, siis katkestada ravi, kuni ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l ja trombotsüüdid ≥ 20 x 10⁹/l ning jätkata seejärel algannusega.3 Kui tsütopeenia kordub, korrata punkti 1 ja jätkata ravi vähendatud annusega 100 mg üks kord ööpäevas (teine episood) või 80 mg üks kord ööpäevas (kolmas episood).4 Kui tsütopeenia on leukeemiaga seotud, kaaluda annuse suurendamist 180 mg-ni üks kord ööpäevas. |

ANC: neutrofiilide absoluutarv (ANC, *absolute neutrophil count*)

Tabel 4. Annuse kohandamine neutropeenia ja trombotsütopeenia korral lastel, kellel on Ph+ KML-CP.

| 1. Tsütopeenia püsimisel kauem kui 3 nädalat kontrollida, kas tsütopeenia on seotud leukeemiaga (luuüdi aspiraati või biopsia). | Annus (maksimaalne ööpäevane annus) | | | |
|--|-------------------------------------|-------------------|------------------------------|---------------------------------|
| | | Esialgne algannus | Ühekordne annuse vähendamine | Kahelikordne annuse vähendamine |
| 2. Kui tsütopeenia ei ole leukeemiaga seotud, siis katkestada ravi, kuni ANC* $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ja trombotsüüdid $\geq 75 \times 10^9/l$ ning jätkata seejärel algannusega või vähendatud annusega. | Tabletid | 40 mg | 20 mg | * |
| | | 60 mg | 40 mg | 20 mg |
| | | 70 mg | 60 mg | 50 mg |
| | | 100 mg | 80 mg | 70 mg |
| 3. Kui tsütopeenia kordub, korrata luuüdi aspiraati/biopsiat ning jätkata ravi vähendatud annusega. | | | | |

ANC: neutrofiilide absoluutarv

*väiksema annusega tablette ei ole saadaval

Kui Ph+ KML-CP lastel tekib ≥ 3 . astme neutropeenia või trombotsütopeenia täieliku hematoloogilise ravivastuse ajal (CHR), siis tuleb ravi Dasatinib Teva'ga katkestada ning võib hiljem taas alustada vähendatud annusega. Keskmise astme tsütopeenia ja ravivastuse esinemisel tuleb vajadusel rakendada ajutist annuse vähendamist.

Mittehematoloogilised kõrvaltoimed

Dasatiniibi kasutamisel mõõduka, 2. astme mittehmatoloogilise kõrvaltoime tekkimisel tuleb katkestada ravi kuni kõrvaltoime möödumiseni või ravieelsele tasemele taastumiseni. Esimese juhtumi korral jätkake ravi varasema annusega ning korduva kõrvaltoime korral vähendatud annusega. Kui dasatiniibi kasutamise ajal tekivad rasked 3. või 4. astme mittehmatoloogilised kõrvaltoimed, tuleb ravi kõrvaltoime möödumiseni peatada. Seejärel võib sobivusel ravi jätkata vähendatud annusega sõltuvalt kõrvaltoime esialgsest raskusest. Kroonilises faasis KML patsientidele, kes said 100 mg üks kord ööpäevas, on annuse vähendamisel soovitatavaks annuseks 80 mg üks kord ööpäevas ning vajadusel on soovitatav edasine vähendamine annuselt 80 mg üks kord ööpäevas kuni annuseni 50 mg üks kord ööpäevas. Kaugelearenenud KML või Ph+ ALL patsientidel, kes said 140 mg üks kord ööpäevas, on soovitatav annuse vähendamine annuseni 100 mg üks kord ööpäevas ning vajadusel hilisem vähendamine annuselt 100 mg üks kord ööpäevas kuni annuseni 50 mg üks kord ööpäevas. Mittehmatoloogiliste kõrvaltoimetega KML-CP lastel tuleb järgida ülaltoodud juhiseid annuse vähendamiseks hematoloogiliste kõrvaltoimete korral.

Pleura efusioon

Pleura efusiooni diagnoosimisel tuleb ravi dasatiniibiga katkestada, kuni patsienti on uuritud, sümptomite kadumiseni või algtaseme saavutamiseni. Kui ligikaudu ühe nädala jooksul seisund ei parane, tuleb kaaluda diureetikumide või kortikosteroidide kasutamist või nende koosmanustamist (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Pärast esimese episoodi möödumist võib ravi dasatiniibiga taas alustada sama annusega. Pärast järgmise episoodi möödumist kaaluge ravi dasatiniibiga taas alustamist üks aste madalamal tasemel. Raske (3. või 4. astme) episoodi lahenemise järgselt tuleb sõltuvalt kõrvaltoime raskusastmest taas alustada ravi madalama annusega.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Dasatiniibi ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ja noorukitel Ph+ ALL korral ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 5.1).

Eakad

Kliiniliselt olulisi vanusest sõltuvaid farmakokineetilisi erinevusi ei ole neil patsientidel avastatud. Erisoovitusi annustamiseks ei ole.

Maksakahjustus

Kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel võib kasutada soovitatud algannuseid. Sellele vaatamata tuleb maksakahjustusega patsientidel kasutada Dasatinib Teva't ettevaatusega (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole dasatiniibiga kliinilisi uuringuid läbi viidud (uuring esmaselt diagnoositud kroonilises faasis KML patsientidel ei hõlmanud patsiente, kelle kreatiniini kontsentratsioon seerumis oli > 3 korda kõrgem normi ülemisest piirist ning uuringud kroonilises faasis KML patsientidel varasema imatiniibravi resistentsuse või talumatusega ei hõlmanud patsiente, kelle kreatiniini kontsentratsioon seerumis oli > 1,5 korda kõrgem normi ülemisest piirist). Kuna dasatiniibi ja selle metaboliitide renaalne kliirens on < 4%, ei ole neerupuudulikkusega patsientide puhul oodata totaalse kliirensi langust.

Manustamisviis

Dasatinib Teva't tuleb manustada suukaudselt.

Nahaekspositsiooni riski vähendamiseks ei tohi õhukese polümeerikattega tablette purustada, lõigata ega närida, vaid tuleb neelata tervelt. Õhukese polümeerikattega tablette ei tohi lahustada, kuna patsientidel, kes võtavad lahustatud tableti, on ravimi ekspositsioon madalam võrreldes nendega, kes neelavad terve tableti. Dasatiniibi võib võtta koos toiduga või ilma ning tuleb võtta järjepidevalt kas hommikul või õhtul. Patsientidele, kes ei saa tablette neelata, on saadaval dasatiniibi suukaudse suspensiooni pulber. Dasatiniibi ei tohi võtta koos greibiga või greibimahlaga (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kliiniliselt olulised koostoimed

Dasatiniib on tsütokroom P450 (CYP) 3A4 substraat ja inhibiitor. Seetõttu on võimalikud koostoimed samaaegselt kasutatavate ravimitega, mis metaboliseeruvad eeskätt CYP3A4 kaudu või moduleerivad selle aktiivsust (vt lõik 4.5).

Dasatiniibi samaaegne kasutamine koos ravimite või ainete, mis tugevalt inhibeerivad CYP3A4 (nt ketokonasool, itrakonasool, erütromütsiin, klaritromütsiin, ritonaviir, telitromütsiin, greibimahl) võib suurendada dasatiniibi ekspositsiooni. Seetõttu ei ole dasatiniibi kasutatavatel patsientidel tugeva CYP3A4 inhibiitori samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Dasatiniibi ja CYP3A4 indutseerivate ravimpreparaatide (nt deksametasoon, fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal või lihtnaistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid) samaaegne kasutamine võib oluliselt vähendada dasatiniibi ekspositsiooni, mis võib suurendada ravi ebaõnnestumise riski. Seetõttu tuleb patsientidel, kelle raviks kasutatakse dasatiniibi, valida kaasuvaks raviks väiksema CYP3A4 induktsiooni potentsiaaliga ravimid (vt lõik 4.5).

Dasatiniibi kasutamine koos CYP3A4 substraadiga võib suurendada CYP3A4 substraadi toimet. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik, kui dasatiniibi kasutatakse koos kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraatidega, nagu astemisool, terfenadiin, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, bepridiil või tungaltera alkaloidid (ergotamiin, dihidroergotamiin) (vt lõik 4.5).

Dasatiniibi kasutamine koos histamiin-2 (H₂) antagonistiga (nt famotidiin), prootonpumba inhibiitori (nt omeprasool) või alumiiniumhüdrosiidi/magneesiumhüdrosiidiga võib vähendada dasatiniibi

ekspositsiooni. Seetõttu ei ole H₂-antagoniste ega prootonpumba inhibiitoreid soovitatav koos dasatiniibiga kasutada ning alumiiniumhüdroksiidi/magneesiumhüdroksiidi preparaate on soovitatav manustada kuni 2 tundi enne või pärast dasatiniibi (vt lõik 4.5).

Patsientide erirühmad

Ühekordse annuse farmakokineetika uuringu andmete põhjal võib kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel kasutada soovitatud algannuseid (vt lõik 5.2). Seoses selle kliinilise uuringu piiratusega on soovitatav ettevaatus dasatiniibi manustamisel maksakahjustusega patsientidele.

Olulised kõrvaltoimed

Müelosupressioon

Dasatiniibiga ravi on seostatud aneemia, neutropeenia ja trombotsütopeeniaga. Nende tekkimine on kaugelearenenud KML või Ph+ ALL puhul varasem ja sagedasem kui kroonilise KML puhul. Kaugelearenenud KML või Ph+ ALL patsientidel tuleb täielik vereanalüüs teha esimesel 2 ravikuul igal nädalal ning seejärel igakuiselt või vastavalt vajadusele. Kroonilises faasis müeloidse leukeemia (KML) patsientidel tuleb täielik vereanalüüs teha esimese 12 nädala jooksul iga kahe nädala järel, seejärel iga 3 kuu järel või vastavalt kliinilisele näidustusele. Müelosupressioon on olnud tavaliselt pöörduv ja on taandunud pärast dasatiniibravi ajutist katkestamist või annuse vähendamist (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Verejooksud

Kroonilises faasis KML patsientidest (n=548) esines viiel dasatiniibi saanud patsiendil (1%) 3. või 4. astme hemorraagia. Dasatiniibi soovitatavat annust saanud kaugelearenenud KML patsientidel (n=304) esines rasket kesknärvisüsteemi (KNS) hemorraagiat 1% patsientidest. Üks juht lõppes surmaga ning seda seostati *Common Toxicity Criteria* (CTC) järgi 4. astme trombotsütopeeniaga. Seedetrakti 3. või 4. astme verejooks esines 6%-l kaugelearenenud KML patsientidest, kes vajasisid tavaliselt ravimi ärajätmist ja vereülekannet. Muid 3. või 4. astme verejookse esines 2%-l kaugelearenenud KML patsientidest. Enamus verejooksuga kulgenud kõrvaltoimetest olid neil patsientidel seostatavad 3. või 4. astme trombotsütopeeniaga (vt lõik 4.8). Lisaks sellele võib trombotsüütide *in vitro* ja *in vivo* uuringutest järeldada, et dasatiniibravi mõju trombotsüütide aktivatsioonile on pöörduv.

Kui patsient peab võtma trombotsüütide funktsiooni inhibeerivat ravimit või antikoagulanti, tuleb rakendada ettevaatust.

Vedelikupeetus

Dasatiniibi seostatakse vedelikupeetuse tekkega. Kolmanda faasi kliinilises uuringus esmaselt diagnoositud kroonilises faasis KML patsientidel teatati vähemalt 60 kuud kestnud jälgimisel 3. või 4. astme vedelikupeetusest 13 patsiendil (5%) dasatiniibi harust ja 2 patsiendil (1%) imatiniibi harust (vt lõik 4.8). Kõigist KML kroonilises faasis dasatiniibiga ravi saanud patsientidest esines raske vedelikupeetus 32 patsiendil (6%), kes said dasatiniibi soovitatavas annuses (n=548). Dasatiniibi soovitatud annuses saanud kaugelearenenud KML patsientidel (n=304) teatati 3. või 4. astme vedelikupeetusest 8%-l patsientidest, sealhulgas esines 3. või 4. astme pleura ja perikardi efusioon vastavalt 7%-l ja 1%-l patsientidest. Nendest patsientidest registreeriti 3. või 4. astme kopsuturset 1%-l patsientidest.

Patsiente, kellel tekivad pleura efusioonile viitavad sümptomid, nagu hingeldus või kuiv köha, tuleb hinnata rindkere röntgenuuringu abil. Pleura efusiooni 3. või 4. astme puhul võib vajalikuks osutada torakotsenteesi ja hapnikravi. Vedelikupeetuse kõrvaltoimete korral kasutatakse üldiselt toetavaid ravimeetmeid, sh diureetikume ja lühiajalist ravi glükokortikosteroididega (vt lõigud 4.2 ja 4.8). 65-aastastel ja vanematel patsientidel esineb pleuraefusiooni, düspnoed, köha, perikardi efusiooni ja südame paispuudulikkust suurema tõenäosusega kui noorematel patsientidel ning neid patsiente tuleb hoolikamalt jälgida.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH)

Teatud on PAH (prekapillaarne pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, mis on kinnituse saanud südame parema poole kateteriseerimisel) juhtudest dasatiniibi kasutamisel (vt lõik 4.8). PAH juhtudest teatati pärast ravi alustamist dasatiniibiga, sealhulgas pärast rohkem kui üks aasta kestnud ravi.

Enne ravi alustamist dasatiniibiga tuleb patsiente uurida kardiopulmonaalse haiguse võimalike sümptomite suhtes. Ehhokardiograafia tuleb teha enne ravi alustamist igal patsiendil, kellel esineb südamehaiguse sümptomeid ja seda tuleb kaaluda patsientidel, kellel esinevad südame- või kopsuhaiguse riskitegurid. Patsiente, kellel pärast ravi alustamist tekib hingeldus ja väsimus, tuleb uurida haiguse tavapärase põhjuste suhtes, kaasa arvatud pleuraefusioon, kopsuturse, aneemia või kopsude infiltratsioon. Mittehematoloogiliste kõrvaltoimete käsitlemise soovitude kohaselt (vt lõik 4.2) tuleb vastavalt hinnangule kas vähendada dasatiniibi annuseid või katkestada ravi. Kui mingeid põhjusi ei leita ning kui annuse vähendamisel või ravi katkestamisel seisund ei parane, tuleb kaaluda PAH diagnoosi. Diagnoosimisel tuleb lähtuda tavapäraest ravijuhenditest. Kui PAH leiab kinnitust, tuleb ravi dasatiniibiga lõpetada. Edasine jälgimine peab toimuma vastavalt tavapäraest ravijuhenditele. Dasatiniibiga ravitud PAH patsientidel on täheldatud dasatiniibiga ravi lõpetamisel hemodünaamika ja kliiniliste näitajate paranemist.

QT pikenedamine

In vitro andmed osutavad dasatiniibi potentsiaalile pikendada südamevatsakese repolarisatsiooni (QT-intervall) (vt lõik 5.3). Kolmanda faasi uuringus esmaselt diagnoositud kroonilise KML 258-st dasatiniibiga ravi saanud ja 258-st imatiniibiga ravi saanud patsiendist esines vähemalt 60 kuud kestnud jälgimisel ühel patsiendil (< 1%) kummaski harus QTc pikenedamine, millest teatati kõrvaltoimena. Võrreldes ravieelsega oli QTcF pikenedamise mediaan 3,0 ms dasatiniibiga ravi saanud patsientidel ning 8,2 ms imatiniibiga ravi saanud patsientidel. Ühel patsiendil igast harust (< 1%) oli QTcF > 500 ms. Teise faasi kliinilistes uuringutes 865 leukeemia patsiendil, kelle raviks kasutati dasatiniibi, näidati Fridericia meetodit (QTcF) kasutades QTc intervalli keskmist muutust algväärtusest 4...6 ms, kusjuures ülemine 95% usaldusvahemik oli kõigi keskmiste muutuste korral < 7 ms (vt lõik 4.8).

Kliinilistes uuringutes dasatiniibi saanud 2182 varasema imatiniibiga ravi suhtes resistentsel või talumatusega patsiendil esines kõrvaltoimena teatatud QTc pikenedamist 15 patsiendil (1%). Nendest patsientidest 21-1 (1%) esines QTcF > 500 ms.

Dasatiniibi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on või võib tekkida QTc pikenedamine. Nende hulka kuuluvad hüpokaleemia ja hüpomagneseemia patsiendid; patsiendid, kellel on kaasasündinud pika QT sündroom; patsiendid, kes kasutavad arütmiaavastaseid ravimeid või muid ravimeid, mis võivad põhjustada QT pikenedamist ning kumulatiivse suurte annustega antratsükliinravi saavad patsiendid. Hüpokaleemia või hüpomagneseemia tuleb enne dasatiniibi manustamist korrigeerida.

Südame kõrvaltoimed

Dasatiniibi esmaselt diagnoositud kroonilises faasis KML randomiseeritud kliinilises uuringus osales 519 patsienti, nende hulgas olid ka varasema südamehaigusega patsiendid. Dasatiniibi saanud patsientidel teatati kardioloogilistest kõrvaltoimetest, nagu südame paispuudulikkus/kardiaalne düsfunktsioon, perikardi efusioon, arütmia, palpitatsioonid, QT-intervalli pikenedamine ning müokardiinfarkt (sealhulgas surmaga lõppenud). Sagedamini esines südame kõrvaltoimeid riskifaktorite või varasemate kardioloogiliste haigustega patsientidel. Riskifaktoritega (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, diabeet) või varasema südamehaigusega (nt varasem perkutaanne koronaarinterventsioon, koronaararterite dokumenteeritud haigus) patsiente tuleb hoolikalt jälgida kardiale düsfunktsiooni nähtude ja sümptomite osas, nagu valu rinnus, hingeldus ja diafoores.

Selliste kliiniliste nähtude ja sümptomite tekkimisel on arstidel soovitatav dasatiniibiga ravi katkestada. Pärast taastumist tuleb enne ravi taasalustamist hinnata patsiendi funktsionaalset seisundit. Dasatiniibi taasalustamisel võib nõrga/mõõduka kõrvaltoime (\leq aste 2) korral jätkata varasema annusega või raske kõrvaltoime korral (\geq aste 3) vähendatud annusega (vt lõik 4.2). Ravi jätkavaid patsiente tuleb perioodiliselt monitorida.

Nendes kliinilistes uuringutes ei osalenud kompenseerimata või raske kardiovaskulaarse haigusega patsiendid.

B-hepatiidi reaktivatsioon

Esinenud on B-hepatiidi reaktiveerumist kroonilistel viirusekandjatel pärast BCR-ABL-türosiinkinaasi inhibiitorite kasutamist. Mõnel juhul tekkis äge maksapuudulikkus või fulminantne hepatiit, mille tõttu tekkis maksasiirdamise vajadus või patsient suri.

Enne dasatiniibiga ravi alustamist tuleb patsienti uurida HBV-infektsiooni suhtes. Patsientidel, kellele leitakse positiivsed B-hepatiidi seroloogilised markerid (sh aktiivse haigusega patsiendid), tuleb enne ravi alustamist konsulteerida maksahaiguste ning B-hepatiidi ravi spetsialistidega. Patsientidel, kellele HBV-infektsiooni uuring on ravi ajal positiivne, tuleb samuti konsulteerida maksahaiguste ning B-hepatiidi ravi spetsialistidega. Dasatiniibiga ravi vajavaid HBV kandjaid tuleb hoolikalt jälgida aktiivse HBV-infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ravi ajal ning mitme kuu jooksul pärast ravi lõppu (vt lõik 4.8).

Laste kasvu ja arengut mõjutavad toimed

Dasatiniibiga laste uuringutes imatiniibi suhtes resistentsetel või seda mittetaluvaltel ning ravimata lastel teatati vähemalt 2 aastat kestnud ravi järgselt raviga seotud luude kasvu ja arenguga seotud kõrvaltoimetest 6-1 (4,6%) patsiendil, millest üks oli raske intensiivsusega (3. astme kasvu pidurdumine). Nende 6 juhu hulgas olid epifüüsi fusiooni hilinemine, osteopeenia, kasvu pidurdumine ja günekomastia (vt lõik 5.1). Neid tulemusi on kroonilise haiguse, nagu KML, kontekstis raske interpreteerida ning need vajavad pikemaajalist jälgimist.

Laktoos

Ravim sisaldab 131,3 mg laktoosmonohüdraati 100 mg ööpäevases annuses ja 183,8 mg laktoosmonohüdraati 140 mg ööpäevases annuses (kaks 70 mg tabletti). Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusesega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toimeained, mis võivad suurendada dasatiniibi kontsentratsiooni plasmas

In vitro uuringud näitavad, et dasatiniib on CYP3A4 substraat. Dasatiniibi kasutamine samaaegselt koos CYP3A4 inhibiitorite ravimite või toimeainetega (nt ketokonasool, itrakonasool, erütromütsiin, klaritromütsiin, ritonaviir, telitromütsiin, greibimahl) võib suurendada dasatiniibi ekspositsiooni. Seetõttu ei ole patsientidele, kes kasutavad dasatiniibi, soovitatav süsteemselt manustada tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid.

In vitro katsete põhjal seondub kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide korral plasmavalkudega ligikaudu 96% dasatiniibist. Uuringuid dasatiniibi koostoimete hindamiseks teiste verevalkudega seonduvate ravimitega ei ole teostatud. Väljatõrjumispotentsiaal ja selle kliiniline tähendus ei ole teada.

Toimeained, mis võivad vähendada dasatiniibi kontsentratsiooni plasmas

Kui dasatiniibi manustati pärast 8 päeva kestnud igaõhtust 600 mg rifampitsiini (tugev CYP3A4 indutseerija) manustamist, vähenes dasatiniibi AUC 82% võrra. Teised CYP3A4 aktiivsust indutseerivad ravimid (nt deksametasoon, fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või lihtnaistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid), võivad samuti suurendada dasatiniibi metabolismi ja langetada kontsentratsiooni vereplasmas. Seetõttu ei ole soovitatav kasutada tugevaid CYP3A4 indutseerijaid samaaegselt dasatiniibiga. Patsientidel, kellele on näidustatud rifampitsiin või mõni teine CYP3A4 indutseerija, tuleb kasutada vähem ensüüme indutseerivaid alternatiivseid ravimeid.

Histamiin-2 antagonistid ja prootonpumba inhibiitorid

Kestev maohappe sekretsiooni allasurumine H₂ antagonistide või prootonpumba inhibiitoritega (nt famotidiin ja omeprasool) vähendab tõenäoliselt dasatiniibi toimet. Ühekordse annuse uuringus tervetel uuritavatel vähendas famotidiini manustamine 10 tundi enne dasatiniibi ühekordset annust dasatiniibi ekspositsiooni 61% võrra. Uuringus 14-le tervele katsealusele dasatiniibi 100 mg annuse ühekordsel manustamisel 22 tundi pärast omeprasooli 40 mg annuse manustamist nelja päeva jooksul vähenesid püsikontsentratsioonid tingimustes dasatiniibi AUC 43% ja C_{max} 42%. Dasatiniibi kasutataval patsientidel tuleb kaaluda H₂ antagonistide või prootonpumba inhibiitorite asemel antatsiidide kasutamist (vt lõik 4.4).

Antatsiidid

Mittekliinilised andmed näitavad, et dasatiniibi lahustumine ei sõltu pH-st. Tervetel vabatahtlikel langetas alumiiniumhüdroksiid/magneesiumhüdroksiid-antatsiidi ja dasatiniibi ühekordse annuse samaaegne kasutamine dasatiniibi AUC-d 55% võrra ja C_{max} 58% võrra. Siiski kui antatsiidi manustati 2 tundi enne dasatiniibi ühekordset annust, ei leitud olulisi muutusi dasatiniibi kontsentratsioonides ega ekspositsioonis. Seega võib antatsiide manustada kuni 2 tundi enne või 2 tundi pärast dasatiniibi manustamist (vt lõik 4.4).

Toimeained, mille kontsentratsiooni plasmas võib dasatiniib mõjutada

Dasatiniibi ja CYP3A4 substraadi kooskasutamisel võib suurendada CYP3A4 substraadi toime. Uuringus tervetel katsealustel suurendas ühekordne 100 mg dasatiniibi annus simvastatiini, tuntud CYP3A4 substraadi, AUC-d ja C_{max} vastavalt 20 ja 37% võrra. Ei saa välistada, et dasatiniibi korduvate annuste manustamisel võib see toime olla ulatuslikum. Seetõttu tuleb teadaolevalt kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraate (nt astemisool, terfenadiin, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, bepridiil ja tungaltera alkaloidid [ergotamiin, dihydroergotamiin]) manustada dasatiniibi kasutavatele patsientidele ettevaatusega (vt lõik 4.4).

In vitro andmed viitavad võimalikule koostoime riskile CYP2C8 substraatidega, nagu glitasoonid.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Nii seksuaalselt aktiivsed mehed kui ka fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Inimuuringute põhjal võib dasatiniibi kasutamine raseduse ajal põhjustada kaasasündinud väärarenguid, sealhulgas neuraalsete defekte ning loodet kahjustavaid farmakoloogilisi toimeid.

Loomkatsetes on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Dasatinib Teva't ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi dasatiniibiga. Kui Dasatinib Teva't kasutatakse raseduse ajal, peab patsient olema informeeritud riskidest lootele.

Imetamine

Dasatiniibi eritumise kohta inimese või looma emapiima on andmed puudulikud ja ebapiisavad. Füüsikalised-keemilised ja olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed ei välista dasatiniibi eritumist rinnapiimaga ja ohtu imikule.

Rinnaga toitmine tuleb Dasatinib Teva-ga ravi ajaks lõpetada.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei mõjutanud ravi dasatiniibiga isaste ja emaste rottide fertiilsust (vt lõik 5.3). Arstid ja teised tervishoiutöötajad peavad vastavas eas meespatsiente nõustama Dasatinib Teva võimalikust toimest fertiilsusele ning sealhulgas võib arutada seemnerakkude säilitamise võimalust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Dasatiniib mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Patsiente tuleb hoiatada, et nad võivad tunda dasatiniibiga ravi ajal kõrvaltoimeid, nagu pearinglus või hägune nägemine. Sellepärast on soovitatav rakendada ettevaatust autojuhtimisel või masinate käsitlemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Allpool on toodud dasatiniibi kõikide annustega kliinilistes uuringutes osalenud 2900 patsiendi andmed, nende hulgas 324 täiskasvanud patsienti esmaselt diagnoositud kroonilises faasis KML, 2388 imatiniibile resistentse või intolerantse KML või Ph+ ALL täiskasvanud patsienti ja 188 last.

Kroonilises või kauglearenenud faasis KML või Ph+ ALL 2712 täiskasvanud patsiendil oli ravi kestuse mediaan 19,2 kuud (vahemik 0...93,2 kuud). Randomiseeritud uuringus esmaselt diagnoositud kroonilises faasis KML patsientidel oli ravi kestuse mediaan ligikaudu 60 kuud. Ravi kestuse mediaan 1618 kroonilises faasis KML täiskasvanud patsiendil oli 20 kuud (vahemik 0...92,9 kuud). Ravi kestuse mediaan 1094 kauglearenenud faasis KML või Ph+ ALL täiskasvanud patsiendil oli 6,2 kuud (vahemik 0,1...99,6 kuud). 188 lapsel oli ravi kestuse mediaan 26,3 kuud (vahemik 0...99,6 kuud). 130 kroonilises faasis KML dasatiniibiga ravitud lapsel oli ravi kestuse mediaan 42,3 kuud (vahemik 0,1...99,6 kuud).

Enamus dasatiniibiga ravitud patsientidest koges mingil ajahetkel kõrvaltoimeid. Kokku esines ravi katkestamist põhjustanud kõrvaltoimeid 520 patsiendil (19%) dasatiniibiga ravitud 2712 patsiendist. Üldine dasatiniibi ohutusprofiil lastel oli sarnane täiskasvanutega olenemata ravimvormist, välja arvatud see, et lastel ei teatud perikardi efusioonist, pleura efusioonist, kopsuturvest ega pulmonaalsest hüpertensioonist. 130-st dasatiniibiga ravitud KML-CP lapsest esines ravi katkestamist põhjustanud kõrvaltoimeid 2 lapsel (1,5%).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Dasatiniibiga kliinilistes uuringutes osalenud ning ravimit turuletulekujärgselt kasutanud patsientidel esinesid alljärgnevad kõrvaltoimed, välja arvatud kõrvalekalded laboruuringute tulemustes (tabel 5). Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemide kaupa ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedus defineeritakse: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate turuletulekujärgsete andmete põhjal).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 5. Kõrvaltoimete tabel

| Infektsioonid ja infestatsioonid | |
|---|--|
| <i>Väga sage</i> | infektsioon (sh bakteriaalne, viiruslik, seennakkus, täpsustamata) |
| <i>Sage</i> | kopsupõletik (sh bakteriaalne, viiruslik ja seennakkus), ülemiste hingamisteede infektsioon/põletik, herpesviiruse infektsioon (sh tsütomegaloviirus - CMV), enterokoliit, sepsis (sh aeg-ajalt esinenud letaalse lõppega juhud) |
| <i>Teadmata</i> | B-hepatiidi reaktivatsioon |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | |
| <i>Väga sage</i> | müelosupressioon (sh aneemia, neutropeenia, trombotsütopeenia) |
| <i>Sage</i> | febriilne neutropeenia |
| <i>Aeg-ajalt</i> | lümfadenopaatia, lümfopeenia |
| <i>Harv</i> | erütrotsüütide aplaasia |
| Immuunsüsteemi häired | |
| <i>Aeg-ajalt</i> | ülitundlikkus (sh nodoosne erüteem) |
| <i>Harv</i> | anafülaktiline šokk |
| Endokriinsüsteemi häired | |
| <i>Aeg-ajalt</i> | hüpotüreooos |

| | |
|---|---|
| <i>Harv</i> | hüpertürees, türoidiit |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | |
| <i>Sage</i> | söögiisu muutused ^a , hüperurikeemia |
| <i>Aeg-ajalt</i> | tuumori lüüsi sündroom, hüpoalbumineemia, hüperkolesteroleemia |
| <i>Harv</i> | suhkurtõbi |
| Pühhaatrilised häired | |
| <i>Sage</i> | depressioon, unetus |
| <i>Aeg-ajalt</i> | ärevus, segasusseisund, meeleolu labiilsus, libiido vähenemine |
| Närvisüsteemi häired | |
| <i>Väga sage</i> | peavalu |
| <i>Sage</i> | neuropaatia (sh perifeerne neuropaatia), pearinglus, maitsetundlikkuse häired, unisus |
| <i>Aeg-ajalt</i> | KNS hemorraagia* ^b , minestus, treemor, amneesia, tasakaaluhäired |
| <i>Harv</i> | tserebrovaskulaarne atakk, transitoorne isheemiline atakk, krambihood, nägemisnärv neuriiit, VII närv paralüüs, dementsus, ataksia |
| Silma kahjustused | |
| <i>Sage</i> | nägemishäired (sh nägemise häirumine, ähmane nägemine ja vähenenud nägemisteravus), silmade kuivus |
| <i>Aeg-ajalt</i> | nägemise kahjustus, konjunktiviit, fotofoobia, suurenenud pisaravool |
| Kõrva ja labürindi kahjustused | |
| <i>Sage</i> | tinnitus |
| <i>Aeg-ajalt</i> | kuulmislangus, vertiigo |
| Südame häired | |
| <i>Sage</i> | südame paispuudulikkus/kardiaalne düsfunktsioon* ^c , perikardi efusioon*, arütmia (sh tahhükardia), palpitatsioonid |
| <i>Aeg-ajalt</i> | müokardi infarkt (sh letaalse lõppega)*, EKG-s pikenenud QT-aeg*, perikardiit, ventrikulaarne arütmia (sh ventrikulaarne tahhükardia), stenokardia, kardiomegalia, T-saki muutused kardiogrammis, troponiinisalduse suurenemine |
| <i>Harv</i> | <i>cor pulmonale</i> , müokardiit, äge koronaarsündroom, südameseiskus, PR-intervalli pikenedamine kardiogrammis, südame isheemiatõbi, pleuroperikardiit |
| <i>Teadmata</i> | kodade virvendus/kodade laperdus |
| Vaskulaarsed häired | |
| <i>Väga sage</i> | hemorraagia* ^d |
| <i>Sage</i> | hüpertensioon, õhetus |
| <i>Aeg-ajalt</i> | hüpotensioon, tromboflebiit, tromboos |
| <i>Harv</i> | süvaveenide tromboos, emboolia, marmornahk |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | |
| <i>Väga sage</i> | pleura efusioon*, hingeldus |
| <i>Sage</i> | kopsuturse*, pulmonaalne hüpertensioon*, kopsu infiltratsioon, pneumoniit, köha |
| <i>Aeg-ajalt</i> | pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, bronhospasm, astma |
| <i>Harv</i> | pulmonaalne emboolia, äge respiratoorse distressi sündroom |
| <i>Teadmata</i> | interstitsiaalne kopsuhaigus |
| Seedetrakti häired | |
| <i>Väga sage</i> | kõhulahtisus, oksendamise, iiveldus, kõhuvalu |
| <i>Sage</i> | gastrointestinaalne verejooks*, koliit (sh neutropeeniline koliit), gastriit, limaskestast põletik (sh mukosiit/stomatiit), düspepsia, kõhupuhitus, kõhukinnisus, suu pehmete kudede häired |
| <i>Aeg-ajalt</i> | pankreatiit (sh äge pankreatiit), mao või kaksteistsõrmiku haavand, ösofagiit, astsiit*, päraikulõhe, düsfaagia, gastroösofageaalne reflukshaigus |
| <i>Harv</i> | valgukaotusega gastroenteropaatia, iileus, anaalfistul |
| <i>Teadmata</i> | letaalse lõppega gastrointestinaalne hemorraagia* |
| Maksa ja sapiteede häired | |
| <i>Aeg-ajalt</i> | hepatiit, koletsüstiit, kolestaas |

| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | |
|--|---|
| <i>Väga sage</i> | nahalööve ^e |
| <i>Sage</i> | alopeetsia, dermatiit (sh ekseem), kihelus, akne, naha kuivus, urtikaaria, hüperhidroos |
| <i>Aeg-ajalt</i> | neutrofiilne dermatoos, fotosensibilisatsiooni reaktsioon, pigmentatsiooni häired, pannikuliit, nahahaavand, villidega reaktsioonid, küünte kahjustused, palmaarplantaarse erütrodüsesteesia sündroom, juuste kahjustus |
| <i>Harv</i> | leukotsütoklastiline vaskuliit, naha fibroos |
| <i>Teadmata</i> | Stevensi-Johnsoni sündroom ^f |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | |
| <i>Väga sage</i> | luu- ja lihasvalu |
| <i>Sage</i> | artralgia, müalgia, lihasnõrkus, lihasjäikus, lihaskrambid |
| <i>Aeg-ajalt</i> | rabdomüolüüs, osteonekroos, lihaste põletik, tendiniit, artriit |
| <i>Harv</i> | hilinenud epifüüsi fusioon ^g , kasvu pidurdumine ^g |
| Neerude ja kuseteede häired | |
| <i>Aeg-ajalt</i> | neerukahjustus (sh neerupuudulikkus), sage urineerimine, proteiinuuria |
| <i>Teadmata</i> | nefrootiline sündroom |
| Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid | |
| <i>Harv</i> | abort |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | |
| <i>Aeg-ajalt</i> | günekomastia, menstruaaltsioonihäired |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | |
| <i>Väga sage</i> | perifeerne ödeem ^h , kurnatus, palavik, näoturse ⁱ |
| <i>Sage</i> | jõuetus, valud, valu rindkeres, generaliseerunud turse ^{*j} , külmavärinad |
| <i>Aeg-ajalt</i> | halb enesetunne, muud pindmised tursed ^k |
| <i>Harv</i> | kõnnaku häired |
| Uuringud | |
| <i>Sage</i> | kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine |
| <i>Aeg-ajalt</i> | vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine, gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine |
| Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused | |
| <i>Sage</i> | kontusioon |

a Hõlmab: isu vähenemine, varajane täiskõhutunne, isu suurenemine.

b Hõlmab: KNS hemorraagia, tserebraalne hematoom, tserebraalne hemorraagia, ekstraduraalne hematoom, intrakraniaalne hemorraagia, hemorraagiline insult, subarahnoidaalne hemorraagia, subduraalne hematoom ja subduraalne hemorraagia.

c Hõlmab: aju natriureetilise peptiidi tõus, ventrikulaarne düsfunktsioon, vasaku vatsakese düsfunktsioon, parema vatsakese düsfunktsioon, südamepuudulikkus, äge südamepuudulikkus, krooniline südamepuudulikkus, südame paispuudulikkus, kardiomiopaatia, kongestiivne kardiomiopaatia, diastoolne düsfunktsioon, vähenenud väljutusfraktsioon ja vatsakeste puudulikkus, vasaku vatsakese puudulikkus, parema vatsakese puudulikkus ja vatsakeste hüpokineesia.

d Välja arvatud: seedetrakti verejooks ja KNS hemorraagia - need kõrvaltoimed on esitatud vastavalt organklasside seedetrakti häired ja närvisüsteemi häired all.

e Hõlmab: ravimilööve, erüteem, multiformne erüteem, erütroos, eksfoliatiivne lööve, generaliseerunud erüteem, lööve genitaalidel, kuumalööve, milium, miliaarne lööve, pustuloosne psoriaas, lööve, erütematoosne lööve, follikulaarne lööve, generaliseerunud lööve, makuloosne lööve, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve, sügelev lööve, mädavilliline lööve, villiline lööve, naha irdumine, nahaärritus, toksiline nahalööve, villiline urtikaaria ja vaskuliitiline lööve.

f Turuletulekujärgselt on teatatud üksikutest Stevensi-Johnsoni sündroomi juhtudest. Ei ole võimalik kindlaks teha, kas need naha ja limaskestade kõrvaltoimed olid otseselt seotud dasatiniibi või samaaegselt kasutatavate ravimpreparaatidega.

g Laste uuringutes sageli teatatud.

h Gravitatsiooniline turse, lokaalne turse, perifeerne turse.

i Silma sidekesta turse, silma turse, silmade paistetus, silmalau turse, näo turse, huulte turse, maakuli turse, suu turse, silmakoopa turse, silmaümbruse turse, näo paistetus.

j Vedeliku ülekoormus, vedelikupeetus, seedetrakti turse, generaliseerunud turse, perifeersed tursed, turse, südamehaigusest põhjustatud turse, neeruümbrise efusioon, protseduurijärgne turse, vistseraalne turse.

k Genitaalide turse, lõikekoha turse, genitaalide ödeem, peenise turse, peenise paistetus, skrootumi turse, nahaturse, testise paistetus, vulvovaginaalne paistetus.

* Täiendava info saamiseks vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müelosupressioon

Dasatiniibiga ravi ajal on esinenud aneemiat, neutropeeniat ja trombotsütopeeniat. Selle esinemine on varasem ja sagedasem kaugelearenenud faasis KML või Ph+ ALL patsientidel võrreldes kroonilises faasis KML patsientidega (vt lõik 4.4).

Verejooksud

Dasatiniibi kasutanud patsientidel teatati verejooksudega seotud kõrvaltoimetest, alates petehhiatest ja ninaverejooksust kuni 3. või 4. astme gastrointestinaalse ja KNS hemorraagiani (vt lõik 4.4).

Vedelikupeetus

Erinevaid kõrvaltoimeid, nagu pleura efusioon, astsiit, kopsuturse ja perikardi efusioon kas koos pindmise tursega või ilma, võib ühise nimetajaga nimetada vedelikupeetuseks. Esmadiagnoosiga kroonilise KML uuringus teatati vähemalt 60 kuud kestnud jälgimisel dasatiniibiga seotud vedelikupeetuse kõrvaltoimetest, sealhulgas pleura efusioon (28%), pindmine turse (14%), pulmonaalne hüpertensioon (5%), generaliseerunud ödeem (4%) ja perikardi efusioon (4%). Südame paispuudulikkusest/kardiaalsest düsfunktsioonist, perikardi efusioonist, pulmonaalsest hüpertensioonist ja kopsutursest teatati < 2% patsientidest. Dasatiniibiga seotud pleura efusiooni kumulatiivne esinemissagedus (kõik raskusastmed) kogu aja jooksul oli 10% 12 kuu, 14% 24 kuu, 19% 36 kuu, 24% 48 kuu ja 28% 60 kuu järel. Dasatiniibiga ravitute 46 patsiendil esines pleura efusioon korduvalt. Seitsmeteistkümnel patsiendil esines kõrvaltoimet kahel eraldi korral, kuuel patsiendil 3 kõrvaltoimet, 18 patsiendil 4...8 kõrvaltoimet ning viiel üle 8 pleura efusiooni episoodi. Aja mediaan dasatiniibiga seotud pleura efusiooni astme 1 või 2 tekkeni oli 114 nädalat (vahemik 4...299 nädalat). Vähem kui 10% pleura efusiooniga patsientidest esines tõsine (aste 3 või 4) dasatiniibiga seotud pleura efusioon. Aja mediaan kuni esimese aste ≥ 3 dasatiniibiga seotud pleura efusiooni tekkeni oli 175 nädalat (vahemik 114...274 nädalat). Aja mediaan dasatiniibiga seotud pleura efusiooni (kõik astmed) tekkeni oli 283 päeva (ligikaudu 40 nädalat).

Pleura efusioon oli tavaliselt pöörduv ning ohjatatav dasatiniibiga ravi katkestamise ning diureetikumide kasutamise või muude vajalike abistavate ravimeetmete rakendamisega (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Dasatiniibiga seotud pleura efusiooni patsientidest (n=73) katkestasid ravi 45 (62%) ja annuseid vähendasid 30 (41%). Lisaks sellele said 34 (47%) diureetikume, 23 (32%) kortikosteroide ja 20 (27%) said nii kortikosteroide kui ka diureetikume. Üheksal patsiendil (12%) viidi läbi terapeutiline torakotsentees.

Kuus protsenti dasatiniibiga ravitud patsientidest lõpetas ravimiga seotud pleura efusiooni tõttu ravi. Pleura efusiooni esinemine ei mõjutanud ravivastuse saavutamist. Dasatiniibiga ravitud pleura efusiooniga patsientidest saavutasid 96% cCCyR, 82% MMR ja 50% saavutasid MR4.5 vaatamata ravi katkestamisele või annuse kohandamisele.

Täiendavat informatsiooni kroonilise KML ja kaugelearenenud KML või Ph+ ALL patsientide kohta vt lõik 4.4.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH)

Teatatud on PAH (prekapillaarne pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, mis on kinnituse saanud südame parema poole kateteriseerimisel) juhtudest dasatiniibi kasutamisel. PAH juhtudest teatati pärast ravi alustamist dasatiniibiga, sealhulgas pärast rohkem kui üks aasta kestnud ravi. PAH patsiendid olid teadete kohaselt dasatiniibiga ravi ajal kasutanud sageli ka teisi ravimeid või oli neil lisaks pahaloomulisele kasvujale teisi kaasuvaid haigusi. Dasatiniibiga ravi lõpetamisel on PAH patsientidel täheldatud hemodünaamika ja kliiniliste näitajate paranemist.

QT pikenemine

Kolmanda faasi uuringus kroonilises faasis KML esmadiagnoosiga patsientidel esines ühel dasatiniibiga ravi saanud patsiendil (< 1%) QTcF > 500 ms vähemalt 12 kuud kestnud jälgimisel (vt lõik 4.4). Vähemalt 60 kuud kestnud jälgimisel ei teatatud täiendavalt mitte ühelgi patsiendil QTcF > 500 ms.

Viies teise faasi uuringus varasema imatiniibiga ravi suhtes resistentsetel või talumatusega patsientidel korraldi ravieelset EKG-d etteantud ajahetkel ravi jooksul ning need andmed töödeldi tsentraalselt 865 dasatiniibi 70 mg kaks korda ööpäevas saanud patsiendi kohta. QT-intervalli korrigeeriti Fridericia meetodil vastavalt südame löögisagedusele. Annustamisjärgselt oli kaheksandal päeval QTcF

intervalli muutus algväärtusest keskmiselt 4...6 ms, kusjuures ülemine 95% usaldusvahemik oli kõigi keskmiste muutuste korral < 7 ms. Kõrvaltoimena teatati QTc pikenedes 15 patsiendil (1%) kliinilistes uuringutes dasatiniibi saanud varasema imatiniibiga ravi suhtes resistentsest või talumatusega 2182 patsiendist. Kahekümne ühel patsiendil (1%) oli QTcF > 500 ms (vt lõik 4.4).

Südame kõrvaltoimed

Varasema südamehaigusega või selle riskifaktoritega patsiente tuleb hoolikalt jälgida südamepuudulikkuse võimalike nähtude ja sümptomite osas ning vajadusel tagada uuringud ja asjakohane ravi (vt lõik 4.4).

B-hepatiidi reaktivatsioon

B-hepatiidi reaktivatsioonist on teatatud seoses BCR-ABL-i TKI-dega. Mõnel juhul tekkis äge maksapuudulikkus või fulminantne hepatiit, mille tõttu tekkis maksasiirdamise vajadus või patsient suri (vt lõik 4.4).

Kolmanda faasi annuse optimeerimise uuringus KML kroonilises faasis varasema imatiniibiga ravi suhtes resistentsetel või talumatusega patsientidel (ravi kestuse mediaan 30 kuud) oli pleura efusiooni ja südame paispuudulikkuse/kardiaalse düsfunktsiooni ilmumine väiksem patsientidel, keda raviti dasatiniibi annusega 100 mg üks kord ööpäevas võrreldes nendega, kes said dasatiniibi 70 mg kaks korda ööpäevas. Ka müelosupressioonist teatati harvem ravirühmas, kes said 100 mg üks kord ööpäevas (vt allpool toodud Laboratoorsete testide kõrvalekalded). Ravi kestuse mediaan ravirühmas, kes said 100 mg üks kord ööpäevas, oli 37 kuud (vahemik 1...91 kuud). Teatatud kõrvaltoimete kumulatiivsed määrad ravirühmas, kes said soovitatava algannusena 100 mg üks kord ööpäevas, on toodud tabelis 6a.

Tabel 6a. III faasi annuse optimeerimise uuringus teatatud kõrvaltoimed (imatiniibi suhtes intolerantne või resistentne krooniline KML)^a

| | Jälgimine vähemalt 2 aastat | | Jälgimine vähemalt 5 aastat | | Jälgimine vähemalt 7 aastat | |
|---------------------------|-----------------------------|----------|-----------------------------|----------|-----------------------------|----------|
| | Kõik astmed | Aste 3/4 | Kõik astmed | Aste 3/4 | Kõik astmed | Aste 3/4 |
| Eelistermin | Protsent (%) patsientidest | | | | | |
| Kõhulahtisus | 27 | 2 | 28 | 2 | 28 | 2 |
| Vedelikupeetus | 34 | 4 | 42 | 6 | 48 | 7 |
| Pindmine turse | 18 | 0 | 21 | 0 | 22 | 0 |
| Pleura efusioon | 18 | 2 | 24 | 4 | 28 | 5 |
| Generaliseerunud turse | 3 | 0 | 4 | 0 | 4 | 0 |
| Perikardi efusioon | 2 | 1 | 2 | 1 | 3 | 1 |
| Pulmonaalne hüpertensioon | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| Hemorraagia | 11 | 1 | 11 | 1 | 12 | 1 |
| Seedetrakti verejooks | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 |

a Teatatud 3. faasi annuse optimeerimise uuringu tulemustes soovitatava algannuse 100 mg üks kord ööpäevas populatsioon (n=165)

Kolmanda faasi annuse optimeerimise uuringus kaugelearenenud KML ja Ph+ ALL patsientidel oli ravi kestuse mediaan 14 kuud KML aktseleeratsioonifaasi, 3 kuud KML müeloblastse faasi, 4 kuud KML lümfoblastse faasi ja 3 kuud Ph+ALL korral. Soovitatava algannuse 140 mg üks kord ööpäevas kasutamisel teatatud kõrvaltoimed on toodud tabelis 6b. Uuriti ka annustamisskeemi 70 mg kaks korda ööpäevas. Annuse 140 mg üks kord ööpäevas efektiivsus oli võrreldav manustamisega 70 mg kaks korda ööpäevas, kuid soodsama ohutusprofiiliga.

Tabel 6b. III faasi annuse optimeerimise uuringus teatatud kõrvaltoimed: kauglearenenud KML ja Ph+ ALL^a

| Eelistermin | 140 mg üks kord ööpäevas n = 304 | |
|--|-------------------------------------|----------|
| | Kõik astmed | Aste 3/4 |
| | Protsent (%) patsientidest | |
| Kõhulahtisus | 28 | 3 |
| Vedelikupeetus | 33 | 7 |
| Pindmine turse | 15 | <1 |
| Pleura efusioon | 20 | 6 |
| Generaliseerunud turse | 2 | 0 |
| Südame paispuudulikkus/kardiaalne düsfunktsioon ^b | 1 | 0 |
| Perikardi efusioon | 2 | 1 |
| Pulmonaalne ödeem | 1 | 1 |
| Hemorraagia | 23 | 8 |
| Seedetrakti verejooks | 8 | 6 |

a Kolmanda faasi annuse optimeerimise uuringu tulemused algannusega 140 mg üks kord ööpäevas (n=304), populatsioon 2 aastat pärast uuringu lõppu.

b Hõlmab: ventrikulaarne düsfunktsioon, südamepuudulikkus, südame paispuudulikkus, kardiomiopaatia, kongestiivne kardiomiopaatia, diastoolne düsfunktsioon, vähenenud väljutusfraktsioon, vatsakeste puudulikkus.

Kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsid

Hematoloogia

Kolmanda faasi uuringus kroonilises faasis KML esmadiagnoosiga dasatiniibi saanud patsientidel teatati vähemalt 12 kuud kestnud jälgimisel järgmistest 3. või 4. astme laboratoorsete näitajate kõrvalkalletest: neutropeenia (21%), trombotsütopeenia (19%) ja aneemia (10%). Vähemalt 60 kuud kestnud jälgimisel oli kumulatiivne neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia esinemissagedus vastavalt 29%, 22% ja 13%.

Dasatiniibiga ravi saanud kroonilises faasis KML esmadiagnoosiga patsiendid, kellel esines 3. või 4. astme müelosupressioon, taastusid peamiselt pärast lühiaegset ravi katkestamist ja/või annuse vähendamist ning vähemalt 12 kuud kestnud jälgimisel lõpetas ravi 1,6% patsientidest. Vähemalt 60 kuud kestnud jälgimisel oli 3. või 4. astme müelosupressiooni tõttu ravi lõpetanud kumulatiivselt 2,3%.

Varasema imatiniibiga ravi suhtes resistentsete või talumatusega KML patsientide püsivaks leiuks oli tsütopeenia (trombotsütopeenia, neutropeenia ja aneemia). Tsütopeenia ilmnemine oli samas selgelt sõltuv haiguse staadiumist. Hematoloogiliste häirete 3. ja 4. astme sagedus on toodud tabelis 7.

Tabel 7. Kliinilistes uuringutes esinenud CTC 3. ja 4. astme hematoloogilised kõrvalkalded laboratoorsetes näitajates varasema imatiniibiga ravi suhtes resistentsetel või talumatusegal patsientidel^a

| Hematoloogiline parameeter | Krooniline faas (n= 165) ^b | Aktseleratsiooni faas (n= 157) ^c | Müeloblastne faas (n= 74) ^c | Lümfoblastne faas ja Ph+ ALL (n= 168) ^c |
|----------------------------|--|--|---|--|
| | Protsent (%) patsientidest | | | |
| Neutropeenia | 36 | 58 | 77 | 76 |
| Trombotsütopeenia | 23 | 63 | 78 | 74 |
| Aneemia | 13 | 47 | 74 | 44 |

a Kolmanda faasi annuse optimeerimise uuringu tulemused, millest on teatatud 2 aastat pärast uuringu lõppu

b Uuringu CA180-034 tulemused soovitatava algannuse 100 mg üks kord ööpäevas kasutamisel.

c Uuringu CA180-035 tulemused soovitatava algannuse 140 mg üks kord ööpäevas kasutamisel.

CTC astmed: neutropeenia (aste 3 $\geq 0,5 \dots < 1,0 \times 10^9/l$, aste 4 $< 0,5 \times 10^9/l$); trombotsütopeenia (aste 3 $\geq 25 \dots < 50 \times 10^9/l$, aste 4 $< 25 \times 10^9/l$); aneemia (hemoglobiin aste 3 $\geq 65 \dots < 80$ g/l, aste 4 < 65 g/l).

3. või 4. astme tsütopeeniate kumulatiivne esinemine patsientidel, keda raviti annusega 100 mg üks kord ööpäevas, oli sarnane aastatel 2 ja 5, sealhulgas: neutropeenia (35% vs. 36%), trombotsütopeenia (23% vs. 24%) ja aneemia (13% vs. 13%).

Patsientidel, kellel esines 3. või 4. astme müelosupressioon, toimus taastumine pärast lühikest ravi katkestamist ja/või vähendamist; püsivalt katkestati ravi 5%-l patsientidest. Enamus patsiente jätkas ravi, ilma et müelosupressioon oleks uuesti ilmnunud.

Biokeemia

Esmadiagnoosiga kroonilises faasis KML uuringus teatati vähemalt 12 kuud kestnud jälgimisel 3. või 4. astme hüpofosfateemiast 4% dasatiniibiga ravi saanud patsientidel ja $\leq 1\%$ patsientidel 3. või 4. astme transaminaaside, kreatiniini ja bilirubiini taseme suurenemisest. Vähemalt 60 kuud kestnud jälgimisel teatati kumulatiivselt 3. või 4. astme hüpofosfateemiast 7%, 3. või 4. astme kreatiniini ja bilirubiini taseme suurenemisest 1% ning transaminaaside 3. või 4. astme suurenemise sagedus jäi 1% piiresse. Dasatiniibiga ravi katkestamisi biokeemiliste laborinäitajate muutuste tõttu ei olnud.

Jälgimine 2 aastat

Transaminaaside või bilirubiini 3. või 4. astme suurenemist on kirjeldatud 1%-l patsientidest KML (imatiniibi suhtes resistentsed või esines talumatus) kroonilises faasis, kuid nende näitajate suurenemist täheldati sagedusega 1...7% patsientidest kaugelearenenud KML ja Ph+ ALL korral. Sel juhul vähendati tavaliselt annust või katkestati ravi. Kolmanda faasi annuse optimeerimise uuringus KML kroonilises faasis oli teateid transaminaaside või bilirubiini 3. või 4. astme suurenemisest $\leq 1\%$ patsientidest, samasugune madal esinemissagedus oli neljas ravigrupis. Kolmanda faasi annuse optimeerimise uuringus kaugelearenenud faasi KML ja Ph+ ALL korral oli teateid transaminaaside või bilirubiini 3. või 4. astme suurenemisest ravigruppides 1...5% patsientidest.

Ligikaudu 5% dasatiniibiga ravitud patsientidest, kellel oli ravi alguses normaalne kaltsiumitase, esines uuringu jooksul mõnikord 3. või 4. astme mööduv hüpokaltseemia. Üldiselt ei täheldatud kaltsiumi taseme languse seost kliiniliste sümptomitega. 3. või 4. astme hüpokaltseemiaga patsientidel taastus tase tihti suukaudse kaltsiumi asendamise järgselt.

3. või 4. astme hüpokaltseemiast, hüpokaleemiast ja hüpofosfateemiast teatati patsientidel KML kõikide faaside korral, kuid teateid oli sagedamini KML müeloplastse või lümfoplastse faasi ja Ph+ ALL patsientide kohta. 3. või 4. astme kreatiniini suurenemist on kirjeldatud $< 1\%$ kroonilises faasis KML patsientidest, selle sagedus suureneb 1...4% patsientidest kaugelearenenud KML faasides.

Lapsed

Ohutusprofiil lastel oli võrreldav ohutusprofiiliga täiskasvanutel. Kõrvaltoimete esinemise sagedus, tüüp ja raskusaste lastel on oodatavalt sarnane täiskasvanutega.

Laste KML uuringutes oli laboratoorsete kõrvalekallete esinemise määr sarnane teadaolevate andmetega laboratoorsete näitajate kohta täiskasvanutel.

Patsientide erirühmad

Kuigi dasatiniibi ohutusprofiil eakatel ja nooremal populatsioonil on sarnane, võib patsientidel vanuses 65 aastat ja üle selle esineda rohkem sagedamini esinenud kõrvaltoimeid, nagu väsimus, pleura efusioon, hingeldus, köha, seedetrakti alaosa verejooks ja söögiisu häired ning suurem tõenäosus kogeda harvem teatatud kõrvaltoimeid, nagu pingetunne kõhus, pearinglus, perikardi efusioon, südame paispuudulikkus ja kehakaalu langus, mistõttu neid tuleb täpsemalt jälgida (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kogemused üleannustamisest dasatiniibi kliinilistes uuringutes piirduvad üksikjuhtudega. Suurimat üleannustamist 280 mg ööpäevas ühe nädala jooksul on kirjeldatud kahel patsiendil, mõlemal kirjeldati olulist trombotsüütide arvu langust. Kuna dasatiniibi on seostatud 3. või 4. astme müelosupressiooniga (vt lõik 4.4) patsiendil, kes kasutas soovitatust suuremaid annuseid, tuleb üleannustamise korral patsienti jälgida ja rakendada asjakohast toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC kood: L01XE06

Farmakodünaamika

Dasatiniib pidurdab BCR-ABL kinaasi ja SRC perekonna kinaaside aktiivsust koos paljude teiste onkogeensete kinaasidega, sh c-KIT, efrin (EPH)-retseptori kinaasid ja PDGF β retseptor. Dasatiniib on tugev BCR-ABL kinaasi subnanomolaarne inhibiitor toimega kontsentratsioonil 0,6...0,8 nM. See seostub nii BCR-ABL ensüümi aktiivse kui ka inaktiivse konformatsiooniga.

Toimemehhanism

In vitro on dasatiniib aktiivne leukeemia rakuliinidel, mille seas on imatiniibtundlike ja -resistentseid variante. Need mittekliinilised uuringud näitavad, et dasatiniib võib ületada imatiniibiresistentsuse, mis on tingitud BCR-ABL tugevast ekspressioonist, BCR-ABL kinaasi domeeni mutatsioonidest, alternatiivse signaali ülekandete aktiveerumisest, mis haarab SRC perekonna kinaasid (LYN, HCK), ja mitme ravimi suhtes resistentsuse geeni tugevast ekspressioonist. Lisaks sellele inhibeerib dasatiniib SRC perekonna kinaase subnanomolaarses kontsentratsioonis.

Erinevates *in vivo* katsetes KML hiirte mudelil takistas dasatiniib kroonilise KML progresseerumist blastsesse faasi ja pikendas elulemust hiirtel, kes kandsid patsientidelt saadud, erinevates kohtades, sh kesknärvisüsteemis, kasvanud KML rakuliine.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

I faasi uuringus jälgiti hematoloogilist ja tsütogeneetilist ravivastust KML kõigis faasides ja Ph+ ALL korral 84 esimesel ravitud patsiendil, keda jälgiti kuni 27 kuud. Ravivastus oli püsiv kõigis KML faasides ja Ph+ ALL korral.

Teostati neli ühe haruga mittevõrdlevat avatud II faasi kliinilist uuringut, et hinnata dasatiniibi ohutust ja efektiivsust KML kroonilises, progresseerivas või müeloblastses faasis patsientidel, kes olid kas resistentsed või esines talumatus imatiniibi suhtes. Üks randomiseeritud mittevõrdlev uuring viidi läbi kroonilises faasis patsientidel, kellel oli ebaõnnestunud esialgne ravi 400 või 600 mg imatiniibiga. Dasatiniibi algannus oli 70 mg kaks korda ööpäevas. Annuse muutmise oli lubatud, et suurendada ravimi aktiivsust või vähendada toksilisust (vt lõik 4.2).

Kahes randomiseeritud, avatud kolmanda faasi uuringus hinnati dasatiniibi efektiivsust manustamisel üks kord ööpäevas võrreldes dasatiniibi manustamisega kaks korda ööpäevas. Lisaks sellele viidi läbi üks randomiseeritud, avatud võrdlev kolmanda faasi uuring esmaselt diagnoositud kroonilises faasis KML täiskasvanud patsientidel.

Dasatiniibi efektiivsust hinnati hematoloogilise ja tsütogeneetilise ravivastuse alusel.

Ravivastuse kestus ja hinnangulise elulemuse määrad kinnitavad täiendavalt dasatiniibi kliinilist kasu.

Kliinilistes uuringutes hinnati kokku 2712 patsienti; neist 23% olid vanuses ≥ 65 aastat ja 5% olid vanuses ≥ 75 aastat.

KML krooniline faas - esmaselt diagnoositud

Rahvusvaheline avatud, mitmekeskuseline, randomiseeritud, võrdlev kolmanda faasi uuring viidi läbi esmaselt diagnoositud kroonilises faasis KML täiskasvanud patsientidel. Patsiendid randomiseeriti saama kas dasatiniibi 100 mg üks kord ööpäevas või imatiniibi 400 mg üks kord ööpäevas. Esmaseks

tulemusnäitajaks oli kinnitunud täieliku tsütogeneetilise ravivastuse (cCCyR) määr 12 kuu jooksul. Teisene tulemusnäitaja hõlmas cCCyR kestust (ravivastuse kestuse näitaja), aega kuni cCCyR saavutamiseni, olulise molekulaarse ravivastuse (MMR) määra, aega kuni MMR saavutamiseni, progressioonivaba elulemust (PFS) ning üldist elulemust (OS). Teised olulised efektiivsusnäitajad hõlmasid CCyR ja täieliku molekulaarse ravivastuse (CMR) määrad. Uuring jätkub.

Kokku randomiseeriti ravirühmadesse 519 patsienti, nesit 259 said dasatiniibi ja 260 imatiniibi. Ravielselt olid kahe ravigrupi üldandmed hästi tasakaalustatud, nii vanus (keskmine vanus dasatiniibi rühmas 46 aastat ja 49 aastat imatiniibi rühmas, millest vastavalt 10% ja 11% patsientidest olid vanuses 65 aastat või vanemad), sugu (naisi vastavalt 44% ja 37%) ja rass (vastavalt euroopiidne rass 51% ja 55%; aasia rass 42% ja 37%). Ravielselt oli jaotus Hasford'i riski skoori põhjal sarnane nii dasatiniibi kui ka imatiniibi ravirühmas (vastavalt madal risk: 33% ja 34%; keskmine risk 48% ja 47%; kõrge risk: 19% ja 19%).

Vähemalt 12 kuud kestnud jälgimise järel said esmast ravi 85% dasatiniibi ja 81% imatiniibi rühma randomiseeritud patsientidest. Haiguse progressiooni tõttu katkestasid 12 kuu jooksul ravi 3% dasatiniibi ja 5% imatiniibi saanud patsientidest.

Vähemalt 60 kuud kestnud jälgimise järel said jätkuvalt esmast ravi 60% dasatiniibi ja 63% imatiniibi rühma randomiseeritud patsientidest. Haiguse progressiooni tõttu katkestasid 60 kuu jooksul ravi 11% dasatiniibi ja 14% imatiniibi saanud patsientidest.

Efektiivsuse näitajad on toodud tabelis 8. Esimese 12 ravikuu jooksul saavutas cCCyR statistiliselt oluliselt suurem hulk patsiente dasatiniibi rühmas võrreldes imatiniibi rühmaga. Dasatiniibi efektiivsus ilmnes püsivalt erinevates alarühmades, sealhulgas vanuse, soo ja ravielse Hasford'i riski skoori põhjal.

Tabel 8. Efektiivsuse andmed kolmanda faasi uuringust esmaselt diagnoositud kroonilises faasis KML patsientidel

| | dasatiniib n= 259 | imatiniib n= 260 | p-väärtus |
|--|----------------------|---------------------|-------------|
| Ravivastuse määr (95% CI) | | | |
| Tsütogeneetiline ravivastus | | | |
| 12 kuu jooksul | | | |
| cCCyR ^a | 76,8% (71,2...81,8) | 66,2% (60,1...71,9) | p< 0,007* |
| CCyR ^b | 85,3% (80,4...89,4) | 73,5% (67,7...78,7) | – |
| 24 kuu jooksul | | | |
| cCCyR ^a | 80,3% | 74,2% | – |
| CCyR ^b | 87,3% | 82,3% | – |
| 36 kuu jooksul | | | |
| cCCyR ^a | 82,6% | 77,3% | – |
| CCyR ^b | 88,0% | 83,5% | – |
| 48 kuu jooksul | | | |
| cCCyR ^a | 82,6% | 78,5% | – |
| CCyR ^b | 87,6% | 83,8% | – |
| 60 kuu jooksul | | | |
| cCCyR ^a | 83,0% | 78,5% | – |
| CCyR ^b | 88,0% | 83,8% | – |
| Oluline molekulaarne ravivastus^c | | | |
| 12 kuu jooksul | 52,1% (45,9...58,3) | 33,8% (28,1...39,9) | p< 0,00003* |
| 24 kuu jooksul | 64,5% (58,3...70,3) | 50% (43,8...56,2) | – |
| 36 kuu jooksul | 69,1% (63,1...74,7) | 56,2% (49,9...62,3) | – |
| 48 kuu jooksul | 75,7% (70,0...80,8) | 62,7% (56,5...68,6) | – |
| 60 kuu jooksul | 76,4% (70,8...81,5) | 64,2% (58,1...70,1) | p=0,0021 |

| Riski määr | | |
|-----------------------------------|--------------------|------------|
| 12 kuu jooksul (99,99% CI) | | |
| Aeg kuni cCCyR | 1,55 (1,0...2,3) | p< 0,0001* |
| Aeg kuni MMR | 2,01 (1,2...3,4) | p< 0,0001* |
| cCCyR kestus | 0,7 (0,4...1,4) | p< 0,035 |
| 24 kuu jooksul (95% CI) | | |
| Aeg kuni cCCyR | 1,49 (1,22...1,82) | – |
| Aeg kuni MMR | 1,69 (1,34...2,12) | – |
| cCCyR kestus | 0,77 (0,55...1,10) | – |
| 36 kuu jooksul (95% CI) | | |
| Aeg kuni cCCyR | 1,48 (1,22...1,80) | – |
| Aeg kuni MMR | 1,59 (1,28...1,99) | – |
| cCCyR kestus | 0,77 (0,53...1,11) | – |
| 48 kuu jooksul (95% CI) | | |
| Aeg kuni cCCyR | 1,45 (1,20...1,77) | – |
| Aeg kuni MMR | 1,55 (1,26...1,91) | – |
| cCCyR kestus | 0,81 (0,56...1,17) | – |
| 60 kuu jooksul (95% CI) | | |
| Aeg kuni cCCyR | 1,46 (1,20...1,77) | p=0,0001 |
| Aeg kuni MMR | 1,54 (1,25...1,89) | p<0,0001 |
| cCCyR kestus | 0,79 (0,55...1,13) | p=0,1983 |

a Kinnitunud täielik tsütogeneetiline ravivastus (cCCyR) on defineeritud kui ravivastus, mida täheldati kahel järjestikusel korral (vähemalt 28 päeva järel).

b Täielik tsütogeneetiline ravivastus (CCyR) põhineb ühekordsel luuüdi tsütogeneetilisel analüüsil.

c Oluline molekulaarne ravivastus (sõltumata ajast) defineeriti kui BCR-ABL määr $\leq 0,1\%$, mõõdetuna RQ-PCR meetodil perifeerse vere proovis, standardiseerituna vastavalt Rahvusvahelisele skaalale. Need kumulatiivsed määrad moodustuvad jälgimise minimaalsetest ajavahemikest.

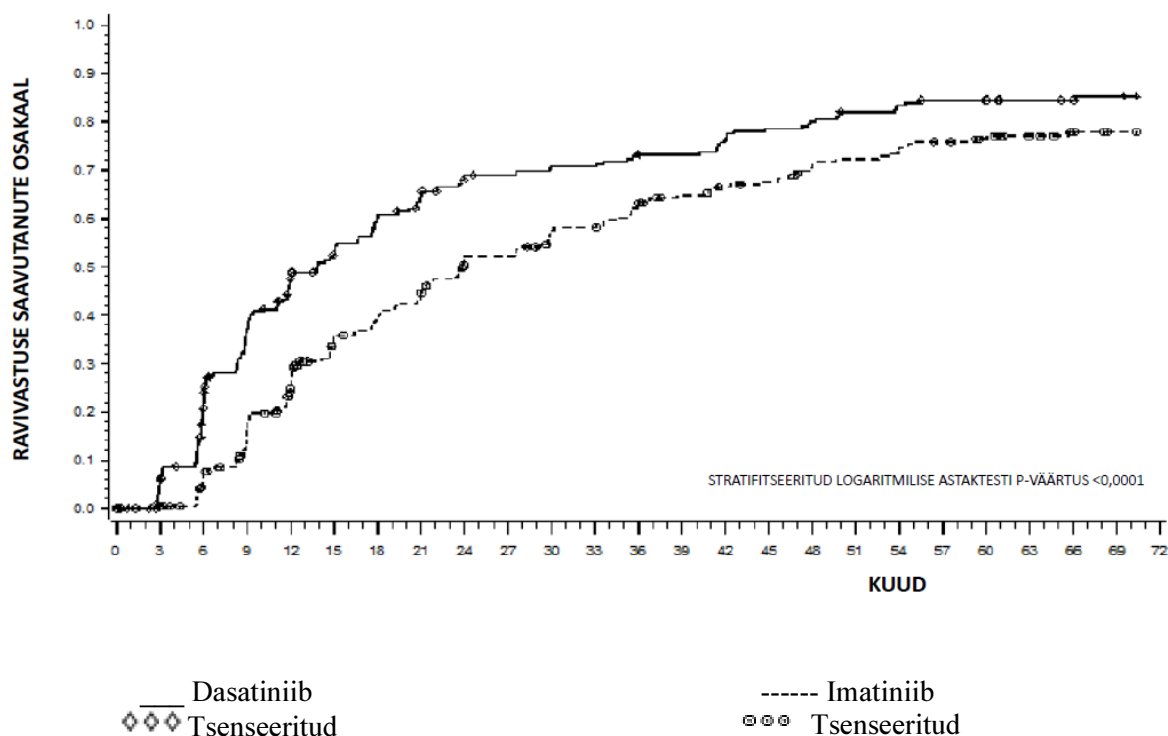
* Kohandatud vastavalt Hasford'i riski skoorile ning märkis statistiliselt olulist eelnevalt määratletud nominaalset tähtsusastet.

CI = usaldusvahemik

Pärast 60 kuud kestnud jälgimist oli mediaanne aeg cCCyR saavutamiseni kinnitunud CCyR patsientidel 3,1 kuud dasatiniibi rühmas ja 5,8 kuud imatiniibi rühmas. Mediaanne aeg MMR saavutamiseni oli MMR patsientidel pärast 60-kuulist jälgimist 9,3 kuud dasatiniibi rühmas ja 15,0 kuud imatiniibi rühmas. Need tulemused on kooskõlas sellega, mis saadi 12, 24 ja 36 kuu jooksul.

Aeg kuni MMR saavutamiseni on esitatud graafiliselt joonisel 1. Aeg MMR saavutamiseni oli püsivalt lühem dasatiniibiga ravitud patsientide rühmas võrreldes imatiniibiga ravitud patsientidega.

Joonis 1. Aeg kuni olulise molekulaarse ravivastuseni (MMR) Kaplan-Meieri hinnangufunktsiooni põhjal



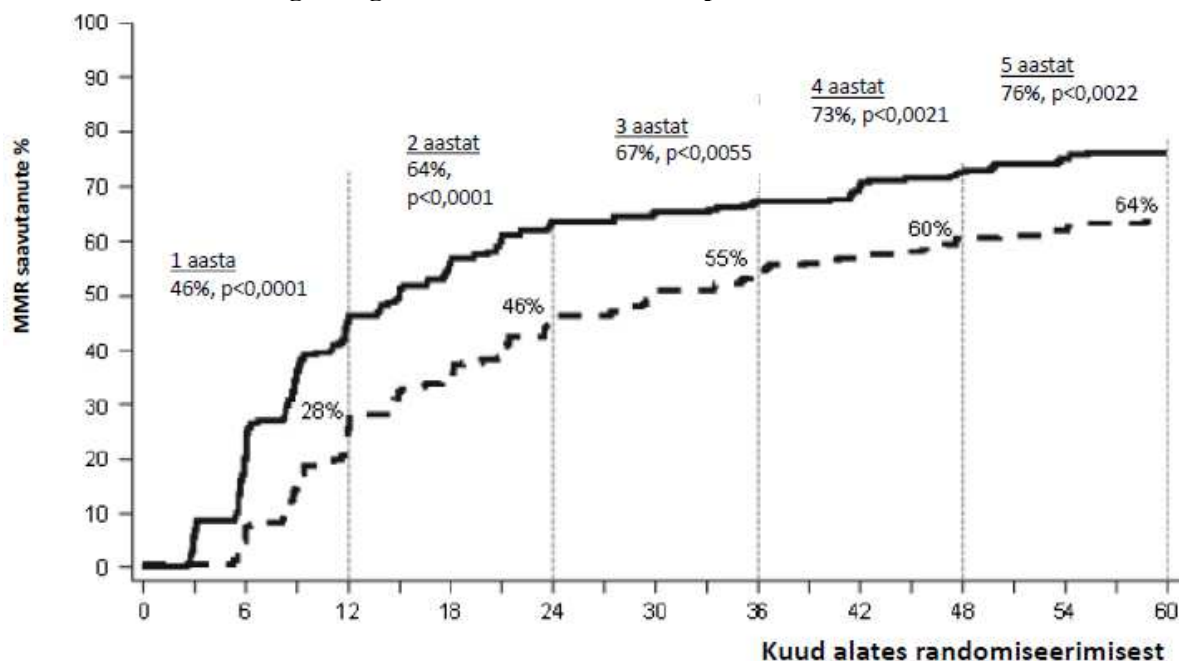
| RÜHM | # RAVIVASTUSE SAAVUTANUD / # RANDOMISEERITUD | RISKITIHEDUSTE SUHE (95% CI) |
|------------------------------|---|---------------------------------|
| Dasatiniib | 198/259 | |
| Imatiniib | 167/260 | |
| Dasatiniib ületab imatiniibi | | 1,54 (1,25...1,89) |

Saavutatud cCCyR määrad dasatiniibi ja imatiniibiga ravi saanute rühmades olid 3. kuul (54% ja 30%), 6. kuul (70% ja 56%), 9. kuul (75% ja 63%), 24. kuul (80% ja 74%) ning 36. kuul (83% ja 77%), 48. kuul (83% ja 79%) ja 60. kuul (83% ja 79%) kooskõlas esmase tulemusnäitajaga.

Saavutatud MMR määr dasatiniibi ja imatiniibiga ravi saanute rühmades olid 3. kuul (8% ja 0,4%), 6. kuul (27% ja 8%), 9. kuul (39% ja 18%), 12. kuul (46% ja 28%), 24. kuul (64% ja 46%) ning 36. kuul (67% ja 55%), 48. kuul (73% ja 60%) ja 60. kuul (76% ja 64%) samuti kooskõlas esmase tulemusnäitajaga.

MMR määrad kindlates ajapunktides on kujutatud joonisel 2. Dasatiniibi saanud patsientidel olid MMR määrad püsivalt suuremad kui imatiniibi saanud patsientidel.

Joonis 2. MMR määrad aja jooksul - kõik kolmanda faasi uuringusse randomiseeritud esmase diagnoosiga kroonilises faasis KML patsiendid

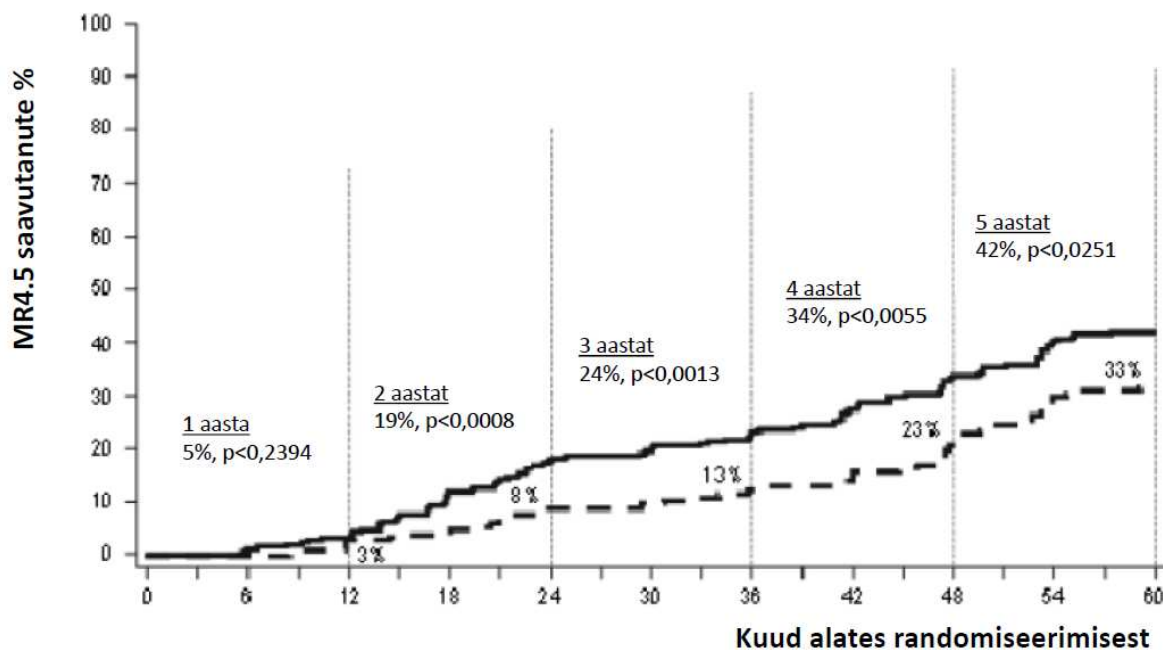


| | <u>N</u> |
|--|----------|
| ———— Dasatiniib 100 mg üks kord ööpäevas | 259 |
| ----- Imatiniib 400 mg üks kord ööpäevas | 260 |

Patsientide osakaal, kes saavutasid BCR-ABL määra $\leq 0,01\%$ (4-log vähenemise) igal ajahetkel, oli suurem dasatiniibi rühmas võrreldes imatiniibi rühmaga (vastavalt 54,1% ja 45%). Patsientide osakaal, kes saavutasid BCR-ABL määra $\leq 0,0032\%$ (4,5-log vähenemise) igal ajahetkel, oli suurem dasatiniibi rühmas võrreldes imatiniibi rühmaga (vastavalt 44% ja 34%).

MR4.5 määrad erinevatel ajahetkedel on esitatud graafiliselt joonisel 3. Dasatiniibi saanud patsientidel olid MR4.5 määrad püsivalt suuremad kui imatiniibi saanud patsientidel.

Joonis 3. MR4.5 aja jooksul - kõik kolmanda faasi uuringusse randomiseeritud esmase diagnoosiga kroonilises faasis KML patsiendid



| | | |
|-------|-------------------------------------|-----------------|
| _____ | Dasatiniib 100 mg üks kord ööpäevas | $\frac{N}{259}$ |
| ----- | Imatiniib 400 mg üks kord ööpäevas | 260 |

MMR määr oli vastavalt Hasford'i riski skoorile igal ajahetkel kõikides riskirühmades kõrgem dasatiniibi rühmas võrreldes imatiniibi rühmaga (vastavalt madal risk: 90% ja 69%; keskmine risk: 71% ja 65%; kõrge risk: 67% ja 54%).

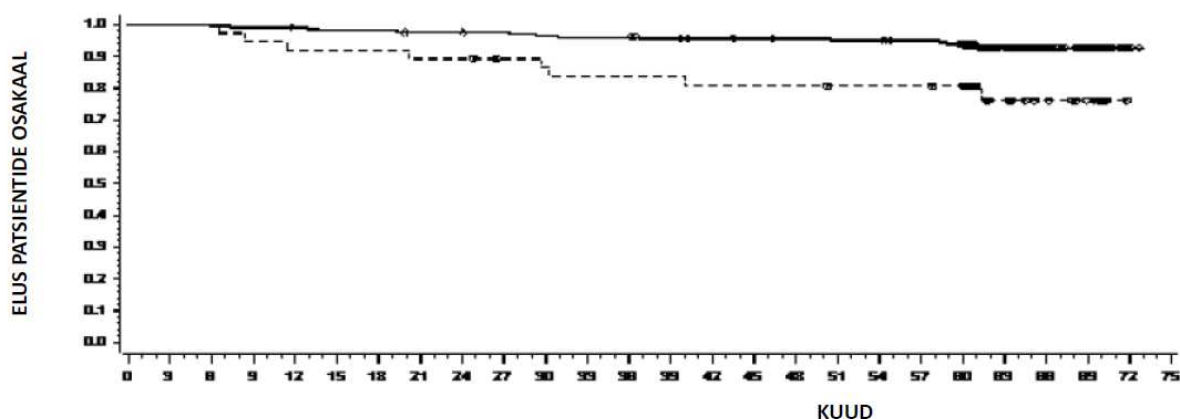
Täiendavas analüüsis saavutasid varase molekulaarse ravivastuse rohkem dasatiniibi saanud patsiendid (84%) (defineeritud kui BCR-ABL tase $\leq 10\%$ 3. kuul) võrreldes imatiniibi saanud patsientidega (64%). Nagu on näha tabelis 9, oli varase molekulaarse ravivastuse saanutel väiksem transformatsiooni risk, kõrgem progressioonivaba elulemuse (PFS) määr ning kõrgem üldise elulemuse (OS) määr.

Tabel 9. Dasatiniibi saanud patsiendid, kellel BCR-ABL $\leq 10\%$ ja $> 10\%$ 3. kuul

| Dasatiniib N = 235 | Patsiendid, kellel 3. kuul oli BCR-ABL $\leq 10\%$ | Patsiendid, kellel 3. kuul oli BCR-ABL $> 10\%$ |
|------------------------------------|--|--|
| Patsientide arv (%) | 198 (84,3) | 37 (15,7) |
| Transformatsioon 60. kuul, n/N (%) | 6/198 (3,0) | 5/37 (13,5) |
| PFS määr 60. kuul (95% CI) | 92,0% (89,6; 95,2) | 73,8% (52,0; 86,8) |
| OS määr 60. kuul (95% CI) | 93,8% (89,3; 96,4) | 80,6% (63,5; 90,2) |

Üldise elulemuse (OS) määr erinevates ajapunktides on toodud graafiliselt joonisel 4. Dasatiniibi saanud patsientide seas oli OS püsivalt kõrgem neil, kes saavutasid BCR-ABL taseme $\leq 10\%$ kolmandaks kuuks, võrreldes nendega, kes ei saavutanud.

Joonis 4. 3. faasi uuringu esmase diagnoosiga kroonilise faasi KML patsientide üldise elulemuse diagramm vastavalt BCR-ABL tasemele ($\leq 10\%$ või $> 10\%$) kolmandaks kuuks



Riskipatsiendid

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|
| $\leq 10\%$ | 198 | 198 | 197 | 196 | 195 | 193 | 193 | 191 | 191 | 190 | 188 | 187 | 187 | 184 | 182 | 181 | 180 | 179 | 179 | 177 | 171 | 96 | 54 | 29 | 3 | 0 |
| $>10\%$ | 37 | 37 | 37 | 36 | 34 | 34 | 34 | 33 | 33 | 31 | 30 | 29 | 29 | 29 | 28 | 28 | 28 | 27 | 27 | 27 | 26 | 15 | 10 | 6 | 0 | 0 |

— $\leq 10\%$
 ◆◆◆ Tsenseeritud

----- $>10\%$
 ⊗⊗⊗ Tsenseeritud

| RÜHM | # SURMAD / # Patsiendid | MEDIAAN (95% CI) | RISKITIHDUSTE SUHE (95% CI) |
|-------------|-------------------------|------------------|-----------------------------|
| $\leq 10\%$ | 14/198 | .(. - .) | |
| $>10\%$ | 8/37 | .(. - .) | 0,29 (0,12...0,69) |

Haiguse progressioonina defineeriti leukotsüütide arvu suurenemine vaatamata asjakohasele ravile, CHR kadumine, osaline CyR või CCyR, progressioon aktseleeratsioonifaasi või blastsesse faasi või surm. Eeldatav 60 kuu PFS määr oli 88,9% (CI: 84%...92,4%) nii dasatiniibi kui ka imatiniibi ravirühmades. Transformatsiooni aktseleeratsioonifaasi või blastsesse faasi 60. kuul esines harvem dasatiniibravi saanud patsientidel (n=8; 3%) võrreldes imatiniibravi saanud patsientidega (n=15; 5,8%). Hinnanguline 60-kuuline elulemuse määr dasatiniibi ja imatiniibi saanud patsientidel oli vastavalt 90,9% (CI: 86,6%...93,8%) ja 89,6% (CI: 85,2%...92,8%). Dasatiniibi ja imatiniibi vahel puudusid erinevused üldises elulemuses (HR 1,01, 95% CI: 0,58...1,73, p = 0,9800) ja PFS määrades (HR 1,00, 95% CI: 0,58...1,72, p = 0,9998).

Patsientidel, kellel teatati haiguse progressioonist või dasatiniibi või imatiniibiga ravi katkestamisest, teostati võimalusel BCR-ABL järjestamine vereproovist. Mõlemas ravirühmas oli mutatsioonide esinemise määr sarnane. Dasatiniibiga ravi saanud patsientidel leitud mutatsioonid olid T315I, F317I/L ja V299L. Imatiniibravi saanud patsientidel leiti sellest erinevaid mutatsioone. *In vitro* andmete põhjal ei ole dasatiniib toimiv T315I mutatsiooni korral.

Kroonilises faasis KML - resistentsus varasema imatiniibiga ravi suhtes või selle talumatus

Kaks kliinilist uuringut viidi läbi patsientidel, kes olid resistentsed või esines talumatus imatiniibi suhtes; nende uuringute esmaseks tulemusnäitajaks oli oluline tsütogeneetiline ravivastus (MCyR).

1. uuring

Patsientidega, kellel esialgne ravi imatiniibi annustega 400 mg või 600 mg oli ebaõnnestunud, viidi läbi avatud randomiseeritud mittevõrdlev mitmekeskuseline uuring. Nad randomiseeriti (2:1) kas dasatiniibi (70 mg 2 korda ööpäevas) või imatiniibi (400 mg 2 korda ööpäevas) rühma. Üleminek alternatiivsesse raviharusse oli lubatud, kui patsientidel ilmnes haiguse progresseerumine või ravimi talumatus, mida ei saanud reguleerida annuse kohandamisega. Esmaseks tulemusnäitajaks oli MCyR nädalal 12. Olemas on 150 patsiendi tulemused: 101 randomiseeriti dasatiniibi rühma ja 49 imatiniibi

rühma (kõik resistentsed imatiniibi suhtes). Diagnoosimisest kuni randomiseerimiseni kulunud aja mediaan oli 64 kuud dasatiniibi rühmas ja 52 kuud imatiniibi rühmas. Kõiki patsiente oli eelnevalt intensiivselt ravitud. Eelnev täielik hematoloogiline ravivastus (CHR) imatiniibile oli saadud 93%-l kõigist patsientidest. Eelnev oluline tsütogeneetiline ravivastus (MCyR) oli saadud 28%-l ja 29%-l patsientidest vastavalt dasatiniibi ja imatiniibi rühmas.

Ravi kestuse mediaan oli 23 kuud dasatiniibi rühmas (44% patsientidest raviti > 24 kuust kuni tänaseni) ja 3 kuud imatiniibi rühmas (10% patsientidest raviti > 24 kuust kuni tänaseni). Dasatiniibi rühmas said 93% patsientidest ja imatiniibi rühmas 82% patsientidest täieliku hematoloogilise ravivastuse enne üleminekut.

Kolmandal kuul saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus sagedamini dasatiniibi rühmas (36%) kui imatiniibi rühmas (29%). Märkimisväärne on, et 22%-l patsientidest täheldati täielikku tsütogeneetilist ravivastust dasatiniibi rühmas, samal ajal kui ainult 8%-l saadi täielik tsütogeneetiline ravivastus imatiniibi rühmas. Kestvama ravi ning jätkuravi korral (mediaan 24 kuud) saavutati MCyR enne üleminekut dasatiniibi rühmas 53% (CCyR 44%) ja imatiniibiga ravitud patsientidel 33% (CCyR 18%). Nendel patsientidel, kes enne uuringusse värbamist said 400 mg imatiniibi, saavutati MCyR 61% dasatiniibi ja 50% imatiniibi saanute rühmas.

Kaplan-Meieri hinnangufunktsiooni põhjal oli nende patsientide osakaal, kellel MCyR püsis ühe aasta, 92% (95% CI: [85%...100%]) dasatiniibi (CCyR 97%, 95% CI: [92%...100%]) ja 74% (95% CI: [49%...100%]) imatiniibi rühmas (CCyR 100%). Patsientide osakaal, kellel MCyR püsis 18 kuud, oli 90% (95% CI: [82%...98%]) dasatiniibi (CCyR 94%, 95% CI: [87%...100%]) ja 74% (95% CI: [49%...100%]) imatiniibi rühmas (CCyR 100%).

Kaplan-Meieri hinnangufunktsiooni põhjal oli progressioonivaba elulemusega (PFS) patsientide osakaal 1 aasta jooksul 91% (95% CI: [85%...97%]) dasatiniibi ja 73% (95% CI: [54%...91%]) imatiniibi rühmas. PFS-i 2 aastat saavutanud patsientide osakaal oli 86% (95% CI: [78%...93%]) dasatiniibi ja 65% (95% CI: [43%...87%]) imatiniibi rühmas.

Ravi ebaõnnestus kokku 43%-l patsientidest dasatiniibi rühmas ja 82%-l imatiniibi rühmas; ebaõnnestumine määratleti haiguse progresseerumisena või vajadusena minna üle teisele ravile (ravivastuse puudumine, uuringuravimi talumatus jne).

Olulise molekulaarse ravivastuse määr enne üleminekut oli dasatiniibi rühmas 29% ja imatiniibi rühmas 12% (määratletud kui BCR-ABL/kontroll transkriptsioonid $\leq 0,1\%$, mõõdetuna RQ-PCR meetodil perifeerse vere proovis).

2. uuring

Imatiniibi suhtes resistentsete või talumatusega patsientidega viidi läbi avatud, ühe haruga mitmekeskuseline uuring (patsiendid, kellel esines ravi ajal imatiniibiga märkimisväärne toksilisus, välistades edasise ravi).

Kokku said 70 mg dasatiniibi kaks korda ööpäevas 387 patsienti (288 resistentset ja 99 talumatusega). Aja mediaan haiguse diagnoosimisest ravi alustamiseni oli 61 kuud. Suurem osa patsientidest (53%) oli saanud eelnevat ravi imatiniibiga enam kui 3 aasta jooksul. Enamus resistentsetest patsientidest (72%) oli saanud > 600 mg imatiniibi. Lisaks imatiniibile oli 35% patsientidest saanud tsütotoksilist kemoterapiat, 65% oli saanud enne interferooni ja 10% tüvirakkude transplantaadi. 38%-l patsientidest esinesid enne ravi mutatsioonid, mis viitasid resistentsusele imatiniibi suhtes. Dasatiniibiga ravi kestuse mediaan oli 24 kuud, kusjuures 51% patsientidest raviti > 24 kuud kuni tänaseni. Ravi efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 10. MCyR saavutasid 55% imatiniibile resistentset ja 82% imatiniibi mittetalunud patsientidest. Minimaalselt 24-kuulise jälgimise jooksul progresseerus haigus ainult 21-l patsiendil 240-st, kellel oli saavutatud oluline tsütogeneetiline ravivastus ja kellel ei saavutatud mediaanset MCyR kestust.

Kaplan-Meieri hinnangufunktsiooni põhjal püsis 95% (95% CI: [92%...98%]) patsientidest MCyR 1 aasta ja 88% (95% CI: [83%...93%]) püsis MCyR 2 aastat. Patsientide osakaal, kes saavutasid CCyR üheks aastaks, oli 97% (95% CI: [94%...99%]) ja kaheks aastaks 90% (95% CI: [86%...95%]). Imatiniibile resistentsetest patsientidest ilma varasema MCyR-ta imatiniibile saavutas 42% (n=188) MCyR dasatiniibi kasutamisel.

38%-l sellesse uuringusse kaasatud patsientidest esines 45 erinevat BCR-ABL mutatsiooni. Täielik hematoloogiline ravivastus või MCyR saavutati erinevate imatiniibile resistentseks peetavate BCR-ABL mutatsioonidega patsientidel, välja arvatud T315I. MCyR määr 2. aastal oli sarnane vaatamata sellele, kas enne ravi esines BCR-ABL mutatsioon, P-loop mutatsioon või mutatsiooni ei esinenud (vastavalt 63%, 61% ja 62%).

Imatiniibile resistentsete patsientide hulgas oli hinnanguline PFS määr esimeseks aastaks 88% (95% CI: [84%...92%]) ja teiseks aastaks 75% (95% CI: [69%...81%]). Imatiniibi talumatusega patsientide hinnanguline PFS määr oli esimeseks aastaks 98% (95% CI: [95%...100%]) ja teiseks aastaks 94% (95% CI: [88%...99%]).

Oluline molekulaarne ravivastus oli 24. kuul 45% (35% imatiniibile resistentsetel patsientidel ja 74% imatiniibi mittetalunud patsientidel).

KML aktseleratsiooni faas

Patsientidel, kellel esines talumatus või resistentsus imatiniibi suhtes, viidi läbi avatud, ühe haruga mitmekeskuseline uuring. Kokku said 70 mg dasatiniibi 2 korda ööpäevas 174 patsienti (161 resistentset ja 13 imatiniibi suhtes intolerantset). Aja mediaan haiguse diagnoosimisest ravi alustamiseni oli 82 kuud. Dasatiniibiga ravi kestuse mediaan oli 14 kuud, kusjuures 31% patsientidest raviti > 24 kuud kuni tänaseni. Olulise molekulaarse ravivastuse määr (hinnatud CCyR saavutanud 41 patsiendil) oli 24. kuul 46%. Ravi efektiivsuse edasised tulemused on toodud tabelis 10.

KML müeloplastne faas

Patsientidel, kellel esines talumatus või resistentsus imatiniibi suhtes, viidi läbi avatud, ühe haruga mitmekeskuseline uuring. Kokku said 70 mg dasatiniibi kaks korda ööpäevas 109 patsienti (99 resistentset ja 10 imatiniibi suhtes intolerantset). Aja mediaan haiguse diagnoosimisest ravi alustamiseni oli 48 kuud. Dasatiniibiga ravi kestuse mediaan oli 3,5 kuud, kusjuures 12% patsientidest raviti > 24 kuud kuni tänaseni. Olulise molekulaarse ravivastuse määr (hinnati CCyR saavutanud 19 patsiendil) oli 24. kuul 68%. Ravi efektiivsuse edasised tulemused on toodud tabelis 10.

KML lümfoblastse faasis ja Ph+ ALL korral

KML lümfoblastse faasi või Ph+ ALL-ga patsientidel, kellel esines resistentsus või talumatus eelneva imatiniibiga ravi suhtes, viidi läbi avatud, ühe rühmaga mitmekeskuseline uuring. Kokku said 70 mg dasatiniibi 2 korda ööpäevas 48 lümfoblastse KML-ga patsienti (42 resistentset ja 6 talumatusega imatiniibi suhtes). Aja mediaan haiguse diagnoosimisest ravi alustamiseni oli 28 kuud. Dasatiniibiga ravi kestuse mediaan oli 3 kuud, kusjuures 2% patsientidest raviti > 24 kuud kuni tänaseni. Olulise molekulaarse ravivastuse määr (kõik ravitud CCyR saavutanud 22 patsienti) oli 24. kuul 50%. Lisaks said 70 mg dasatiniibi 2 korda ööpäevas 46 patsienti Ph+ ALL-ga (44 resistentset ja 2 talumatusega imatiniibi suhtes). Aja mediaan haiguse diagnoosimisest ravi alustamiseni oli 18 kuud. Dasatiniibiga ravi kestuse mediaan oli 3 kuud, kusjuures 7% patsientidest raviti > 24 kuud kuni tänaseni. Olulise molekulaarse ravivastuse määr (kõik ravitud CCyR saavutanud 25 patsienti) oli 24. kuul 52%. Ravi efektiivsuse edasised tulemused on toodud tabelis 10. Tuleb märkida, et oluline hematoloogiline ravivastus (MaHR) saavutati kiiresti (enamasti 35 päeva jooksul pärast esimest dasatiniibi manustamist lümfoblastse KML-ga patsientidel ja 55 päeva jooksul Ph+ ALL-ga patsientidel).

Tabel 10. Dasatiniibi efektiivsus II faasi ühe haruga kliinilistes uuringutes^a

| | Krooniline (n=387) | Aktseleratsioon (n=174) | Müeloplastne (n=109) | Lümfoblastne (n=48) | Ph+ ALL (n=46) |
|--|-------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Hematoloogilise ravivastuse määr^b (%) | | | | | |
| MaHR (95% CI) | n/a | 64% (57...72) | 33% (24...43) | 35% (22...51) | 41% (27...57) |
| CHR (95% CI) | 91% (88...94) | 50% (42...58) | 26% (18...35) | 29% (17...44) | 35% (21...50) |
| NEL (95% CI) | n/a | 14% (10...21) | 7% (3...14) | 6% (1...17) | 7% (1...18) |
| MaHR kestus (%; Kaplan-Meieri hinnangufunktsioon) | | | | | |
| 1 aasta | n/a | 79% (71...87) | 71% (55...87) | 29% (3...56) | 32% (8...56) |
| 2 aastat | n/a | 60% (50...70) | 41% (21...60) | 10% (0...28) | 24% (2...47) |

| Tsütogeneetiline ravivastus^c (%) | | | | | |
|---|----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| MCyR (95% CI) | 62% (57...67) | 40% (33...48) | 34% (25...44) | 52% (37...67) | 57% (41...71) |
| CCyR (95% CI) | 54% (48...59) | 33% (26...41) | 27% (19...36) | 46% (31...61) | 54% (39...69) |
| Elulemus (%; Kaplan-Meieri hinnangufunktsioon) | | | | | |
| Progressioonivaba | | | | | |
| 1 aasta | 91% (88...94) | 64% (57...72) | 35% (25...45) | 14% (3...25) | 21% (9...34) |
| 2 aastat | 80% (75...84) | 46% (38...54) | 20% (11...29) | 5% (0...13) | 12% (2...23) |
| Üldine | | | | | |
| 1 aasta | 97% (95...99) | 83% (77...89) | 48% (38...59) | 30% (14...47) | 35% (20...51) |
| 2 aastat | 94% (91...97) | 72% (64...79) | 38% (27...50) | 26% (10...42) | 31% (16...47) |

Tabelis on toodud andmed uuringutest, kus kasutati algannust 70 mg kaks korda ööpäevas. Soovitatavate algannuste kohta vt lõik 4.2.

a Rasvases kirjas on esmase tulemusnäitaja väärtused.

b Hematoloogilise ravivastuse kriteeriumid (kõik pärast 4 nädalat kinnitatud ravivastused): üldine hematoloogiline ravivastus: (MaHR) = täielik hematoloogiline ravivastus (CHR) + leukeemia tunnused puuduvad (NEL).

CHR (krooniline KML): leukotsüüdid \leq kehtestatud ULN, trombotsüüdid $< 450\ 000/\text{mm}^3$, blastid või promüelotsüüdid puuduvad perifeerses veres, $< 5\%$ müelotsüüte + metamüelotsüüte perifeerses veres, $< 20\%$ basofiile perifeerses veres ja puudub ekstramedullaarne haaratus.

CHR (progresseeruv KML/ Ph+ ALL): leukotsüüdid \leq kehtestatud ULN, neutrofiile $\geq 1000/\text{mm}^3$, trombotsüüdid $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, blastid ja promüelotsüüdid puuduvad perifeerses veres, luuüdis blaste $\leq 5\%$, $< 5\%$ müelotsüüte pluss metamüelotsüüte perifeerses veres, basofiile perifeerses veres $< 20\%$ ning puudub ekstramedullaarne haaratus.

NEL: samad kriteeriumid nagu CHR korral, kuid neutrofiile $\geq 500/\text{mm}^3$ ja $< 1000/\text{mm}^3$ ja/või trombotsüüte $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ ja $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$.

c Tsütogeneetilise ravivastuse kriteeriumid: täielik (0% Ph+ metafaasid) või osaline ($> 0\% \dots 35\%$). Oluline tsütogeneetiline ravivastus (MCyR) (0%...35%) ühendab täieliku ja osalise ravivastuse.

n/a = ei ole kohaldatav; CI = usaldusvahemik; ULN = normväärtuse ülemine piir.

Luuüditransplantatsiooni tulemusi dasatiniibi kasutamise järgselt ei ole patsientidel põhjalikumalt hinnatud.

III faasi kliinilised uuringud KML kroonilises, aktseleratsiooni või müeloblastses faasis ja Ph+ ALL patsientidel, kellel esines resistentsus või talumatus imatiniibi suhtes

Dasatiniibi efektiivsuse uurimiseks manustamisel üks kord ööpäevas võrreldes dasatiniibi manustamisega kaks korda ööpäevas viidi läbi kaks randomiseeritud, avatud uuringut. Allpool on esitatud andmed vähemalt 2-aastase ja 7-aastase jälgimisaja kohta pärast ravi alustamist dasatiniibiga.

1. uuring

KML kroonilise faasi uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks imatiniibile resistentsete patsientide MCyR. Teiseks peamiseks tulemusnäitajaks oli MCyR vastavalt imatiniibile resistentsetele patsientidele manustatud ööpäevasele annusele. Muud sekundaarsed tulemusnäitajad hõlmasid MCyR kestust, progressioonivaba elulemust ja üldist elulemust. Kokku 670 patsienti, kellest 497 olid imatiniibile resistentsed, randomiseeriti vastavalt dasatiniibi annustele 100 mg üks kord ööpäevas, 140 mg üks kord ööpäevas, 50 mg kaks korda ööpäevas või 70 mg kaks korda ööpäevas. Ravi kestuse mediaan oli kõigil ravi jätkavatel vähemalt 5-aastase jälgimisega patsientidel (n=205) 59 kuud (vahemik 28...66 kuud). Ravi kestuse mediaan patsientidele jälgimisega 7 aastat oli 29,8 kuud (vahemik $< 1 \dots 92,9$ kuud).

Efektiivsus saavutati kõikides dasatiniibiga ravi gruppides, manustamisel üks kord ööpäevas oli efektiivsus võrreldav (mittehalvemus) esmase tulemusnäitaja puhul manustamisega kaks korda ööpäevas (MCyR erinevus 1,9%, 95% usaldusvahemik [-6,8%...10,6%]); siiski oli annustamine 100 mg üks kord ööpäevas parema ohutuse ja taluvusega. Efektiivsusandmed on esitatud tabelites 11 ja 12.

Tabel 11. Dasatiniibi efektiivsus III faasi annuse optimeerimise uuringus: imatiniibile resistentne või talumatusega KML krooniline faas (2 aasta tulemused)^a

| | |
|--|---------------|
| Kõik patsiendid | n=167 |
| Imatiniibile resistentset patsiendid | n=124 |
| Hematoloogilise ravivastuse määr^b (%) (95% CI) | |
| CHR | 92% (86...95) |
| Tsütogeneetiline ravivastus^c (%) (95% CI) | |
| MCyR | |
| Kõik patsiendid | 63% (56...71) |
| Imatiniibile resistentset patsiendid | 59% (50...68) |
| CCyR | |
| Kõik patsiendid | 50% (42...58) |
| Imatiniibile resistentset patsiendid | 44% (35...53) |
| Oluline molekulaarne ravivastus CCyR^d (%) (95% CI) saavutanud patsientidel | |
| Kõik patsiendid | 69% (58...79) |
| Imatiniibile resistentset patsiendid | 72% (58...83) |

a Tulemused on teatatud soovitatava algannuse 100 mg üks kord ööpäevas kasutamisel.

b Hematoloogilise ravivastuse kriteeriumid (kõik ravivastused on kinnitunud pärast 4 nädalat): CHR (*complete haematologic response*, täielik hematoloogiline ravivastus) (krooniline KML): leukotsüüte \leq ravivastuse normi ülemise piiri, trombotsüüte $< 450\,000/\text{mm}^3$, perifeerses veres ei ole blaste ega promüelotsüüte, $< 5\%$ müelotsüüte pluss metamüelotsüüte perifeerses veres, basofiile perifeerses veres $< 20\%$ ning puudub ekstramedullaarne haaratus.

c Tsütogeneetilise ravivastuse kriteeriumid: täielik (0% Ph+ metafaase) või osaline ($> 0\% \dots 35\%$). MCyR (0%...35%) hõlmab täielikku ja osalist ravivastust.

d Olulise molekulaarse ravivastuse kriteeriumid: defineeritud kui BCR-ABL/kontroll transkriptsiooni perifeerse vere proovis $\leq 0,1\%$ RQ-PCR analüüsis

Tabel 12. Dasatiniibi pikaajaline efektiivsus III faasi annuse optimeerimise uuringus: imatiniibile resistentne või talumatusega KML krooniline faas^a

| | Minimaalne jälgimisperiod | | | |
|---|---------------------------|---------------|--------------|--------------|
| | 1 aasta | 2 aastat | 5 aastat | 7 aastat |
| Oluline molekulaarne ravivastus | | | | |
| Kõik patsiendid | NA | 37% (57/154) | 44% (71/160) | 46% (73/160) |
| Imatiniibile resistentset patsiendid | NA | 35% (41/117) | 42% (50/120) | 43% (51/120) |
| Imatiniibi talumatusega patsiendid | NA | 43% (16/37) | 53% (21/40) | 55% (22/40) |
| Progressioonivaba elulemus^b | | | | |
| Kõik patsiendid | 90% (86; 95) | 80% (73; 87) | 51% (41; 60) | 42% (33; 51) |
| Imatiniibile resistentset patsiendid | 88% (82; 94) | 77% (68; 85) | 49% (39; 59) | 39% (29; 49) |
| Imatiniibi talumatusega patsiendid | 97% (92; 100) | 87% (76; 99) | 56% (37; 76) | 51% (32; 67) |
| Üldine elulemus | | | | |
| Kõik patsiendid | 96% (93; 99) | 91% (86; 96) | 78% (72; 85) | 65% (56; 72) |
| Imatiniibile resistentset patsiendid | 94% (90; 98) | 89% (84; 95) | 77% (69; 85) | 63% (53; 71) |
| Imatiniibi talumatusega patsiendid | 100% (100; 100) | 95% (88; 100) | 82% (70; 94) | 70% (52; 82) |

a Tulemused on teatatud soovitatava algannuse 100 mg üks kord ööpäevas kasutamisel.

b Progressioon määratleti kui leukotsüütide arvu suuremine, CHR või MCyR kadu, Ph+ suuremine $\geq 30\%$ metafaasis, kinnitunud AP/BP või surm. PFS analüüs teostati ravikavatsuse põhimõttel ning patsiente jälgiti kuni vastava ajapunktini, kaasa arvatud järgnev ravi.

Kaplan-Meieri hinnangufunktsiooni järgi oli 18 kuu jooksul MCyR säilitanud dasatiniibi 100 mg üks kord ööpäevas saanud patsientide osakaal 93% (95% CI: [88%...98%]).

Efektiivsust hinnati ka imatiniibi talumatusegapatsientidel. Selles patsientide populatsioonis saavutasid MCyR 77% ja CCyR 67% patsientidest, kes said 100 mg dasatiniibi üks kord ööpäevas.

2. uuring

Kaugelearenenud KML ja Ph+ ALL uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks MaHR. Uuringus osalenud 611 patsienti randomiseeriti rühmadesse, kus dasatiniibi manustati kas 140 mg üks kord ööpäevas või 70 mg kaks korda ööpäevas. Ravi kestuse mediaan oli 6 kuud (vahemik 0,03...31 kuud).

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja (MaHR erinevus 0,8%, 95% usaldusvahemik [-7,1%...8,7%]) kohaselt oli manustamisel üks kord ööpäevas efektiivsus võrreldav (mittehalvumus) manustamisega kaks korda ööpäevas; siiski oli annustamine 140 mg üks kord ööpäevas parema ohutuse ja talutavusega.

Ravivastuse määrad on esitatud tabelis 13.

Tabel 13. Dasatiniibi efektiivsus III faasi annuse optimeerimise uuringus: kaugelearenenud faasis KML ja Ph+ ALL (kahe aasta tulemused)^a

| | Aktseleeratsioon (n= 158) | Müeloblastne (n= 75) | Lümfoblastne (n= 33) | Ph+ALL (n= 40) |
|-------------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|
| MaHR^b | 66% | 28% | 42% | 38% |
| (95% CI) | (59...74) | (18...40) | (26...61) | (23...54) |
| CHR ^b | 47% | 17% | 21% | 33% |
| (95% CI) | (40...56) | (10...28) | (9...39) | (19...49) |
| NEL ^b | 19% | 11% | 21% | 5% |
| (95% CI) | (13...26) | (5...20) | (9...39) | (1...17) |
| MCyR^c | 39% | 28% | 52% | 70% |
| (95% CI) | (31...47) | (18...40) | (34...69) | (54...83) |
| CCyR | 32% | 17% | 39% | 50% |
| (95% CI) | (25...40) | (10...28) | (23...58) | (34...66) |

a Tulemused soovitatava algannuse 140 mg üks kord ööpäevas kasutamisel (vt lõik 4.2).

b Hematoloogilise ravivastuse kriteeriumid (kõik ravivastused on kinnitunud pärast 4 nädalat): oluline hematoloogiline ravivastus (MaHR) = täielik hematoloogiline ravivastus (CHR, *complete haematologic response*) + leukeemia tunnuste puudumine (NEL, *no evidence of leukemia*).

CHR: leukotsüüte ≤ raviasutuse normi ülemise piiri, neutrofiile ≥ 1000/mm³, trombotsüüte ≥ 100 000/mm³, perifeerses veres ei ole blaste või promüelotsüüte, luuüdis blaste ≤ 5%, < 5% müelotsüüte + metamüelotsüüte perifeerses veres, basofiile perifeerses veres < 20% ning puudub ekstramedullaarne haaratus.

NEL: samad kriteeriumid nagu CHR korral, kuid neutrofiile ≥ 500/mm³ ja < 1000/mm³ või trombotsüüte ≥ 20 000/mm³ ja ≤ 100 000/mm³.

c Oluline tsütogeneetiline ravivastus (MCyR) hõlmab täielikku (0% Ph+ metafaasid) ja osalist (> 0%...35%) ravivastust.

CI = usaldusvahemik; ULN= normväärtuse ülemine piir.

Aktseleeratsioonifaasis KML patsientidel, kes said ravi annusega 140 mg üks kord ööpäevas, ei saavutatud MaHR kestuse mediaani ja üldise elulemuse mediaani ning progressioonivaba elulemuse mediaan oli 25 kuud.

Müeloblastses kriisis KML patsientidel, kes said ravi annusega 140 mg üks kord ööpäevas, oli MaHR kestuse mediaan 8 kuud, progressioonivaba elulemuse mediaan 4 kuud ja üldise elulemuse mediaan oli 8 kuud. Lümfoblastses kriisis KML patsientidel, kes said ravi annusega 140 mg üks kord ööpäevas, oli MaHR kestuse mediaan 5 kuud, progressioonivaba elulemuse mediaan 5 kuud ja üldise elulemuse mediaan oli 11 kuud.

Ph+ ALL patsientidel, kes said ravi annusega 140 mg üks kord ööpäevas, oli MaHR kestuse mediaan 5 kuud, progressioonivaba elulemuse mediaan 4 kuud ja üldise elulemuse mediaan oli 7 kuud.

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada dasatiniibi sisaldava viidatava ravimiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta Philadelphia kromosoomi (BCR-ABL translokatsioon)-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemia korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

KML-iga lapsed

130 kroonilise faasi KML (KML-CP) patsiendi seas, keda raviti kahes laste uuringus (I faasi avatud mitterandomiseeritud annuse optimeerimise uuring ja II faasi avatud mitterandomiseeritud uuring), olid 84 patsienti (kõik II faasi uuringust) esmaselt diagnoositud KML-CP ja 46 patsienti (17 I faasi uuringust ja 29 II faasi uuringust) eelneva imatiniibiga ravi suhtes resistentsed või talumatusega. Üheksakümmend seitse 130-st KML-CP patsiendist said dasatiniibi tablette 60 mg/m² üks kord ööpäevas (maksimaalne annus 100 mg üks kord ööpäevas kõrge BSA-ga patsientidele). Patsiente raviti haiguse progressiooni või talumatu toksilisuse tekkeni.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid järgmised: täielik tsütogeneetiline ravivastus (CCyR), oluline tsütogeneetiline ravivastus (MCyR) ja oluline molekulaarne ravivastus (MMR). Ravi efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 14.

Tabel 14. Dasatiniibi efektiivsus KML-CP lastel
Kumulatiivne ravivastus aja jooksul minimaalse jälgimisperiodiga

| | 3 kuud | 6 kuud | 12 kuud | 24 kuud |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| CCyR (95% CI) | | | | |
| Esmaselt diagnoositud (n = 51) ^a | 43,1% (29,3; 57,8) | 66,7% (52,1; 79,2) | 96,1% (86,5; 99,5) | 96,1% (86,5; 99,5) |
| Eelnev imatiniib (n = 46) ^b | 45,7% (30,9; 61,0) | 71,7% (56,5; 84,0) | 78,3% (63,6; 89,1) | 82,6% (68,6; 92,2) |
| MCyR (95% CI) | | | | |
| Esmaselt diagnoositud (n = 51) ^a | 60,8% (46,1; 74,2) | 90,2% (78,6; 96,7) | 98,0% (89,6; 100) | 98,0% (89,6; 100) |
| Eelnev imatiniib (n = 46) ^b | 60,9% (45,4; 74,9) | 82,6% (68,6; 92,2) | 89,1% (76,4; 96,4) | 89,1% (76,4; 96,4) |
| MMR (95% CI) | | | | |
| Esmaselt diagnoositud (n = 51) ^a | 7,8% (2,2; 18,9) | 31,4% (19,1; 45,9) | 56,9% (42,2; 70,7) | 74,5% (60,4; 85,7) |
| Eelnev imatiniib (n = 46) ^b | 15,2% (6,3; 28,9) | 26,1% (14,3; 41,1) | 39,1% (25,1; 54,6) | 52,2% (36,9; 67,1) |

a Esmaselt diagnoositud KML-CP patsiendid II faasi laste uuringust, kes said suukaudseid tablette

b Imatiniibi suhtes resistentsed või talumatusega KML-CP patsiendid I ja II faasi laste uuringutest, kes said suukaudseid tablette

I faasi laste uuringus oli pärast minimaalselt 7 aastat kestnud jälgimist 17-l imatiniibi suhtes resistentsel või talumatusega KML-CP patsiendil progressioonivaba elulemuse mediaan 53,6 kuud ja üldise elulemuse määr 82,4%.

II faasi laste uuringus, kus manustati tablette, oli hinnatud 24 kuu progressioonivaba elulemuse määr 51-l esmaselt diagnoositud KML-CP patsiendil 94,0% (82,6; 98,0) ning 81,7% (61,4; 92,0) 29-l imatiniibile resistentsel/talumatusel KML-CP patsiendil. Pärast 24 kuud kestnud jälgimist oli esmaselt diagnoositud patsientide OS 100% ning imatiniibi suhtes resistentsel või talumatusega patsientidel 96,6%.

II faasi laste uuringus progresseerus KML blastssesse faasi 1 esmaselt diagnoositud ning 2 imatiniibi suhtes resistentsel või talumatusega patsiendil.

Uuringus osales 33 esmaselt diagnoositud KML-CP patsienti, kes said dasatiniibi suukaudse suspensiooni pulbrit annuses 72 mg/m². See annus on 30% madalam kui soovitud annus (vt dasatiniibi suukaudse suspensiooni pulbri ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 5.2). Neil patsientidel oli 12. kuu CCyR ja MMR vastavalt: CCyR: 87,9% [95% CI: (71,8...96,6)] ja MMR: 45,5% [95% CI: (28,1...63,6)].

Dasatiniibiga ravitud KML-CP lastel, keda oli varasemalt ravitud imatiniibiga, leiti ravi lõppedes järgnevad mutatsioonid: T315A, E255K ja F317L. Siiski leiti E255K ja F317L ka ravieelselt. Esmaselt diagnoositud KML-CP patsientidel ravi lõppedes mutatsioone ei tuvastatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Dasatiniibi farmakokineetikat hinnati 229 tervel täiskasvanul ja 84 patsiendil.

Imendumine

Dasatiniib imendub kiiresti pärast suukaudset manustamist ja maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 0,5...3 tunni pärast. Pärast suukaudset manustamist annustevahemikus 25...120 mg kaks korda ööpäevas on ekspositsiooni (AUC) keskmine suurenemine ligikaudu proportsionaalne annuse suurendamisega. Dasatiniibi keskmine lõplik poolväärtusaeg on patsientidel ligikaudu 5...6 tundi.

Tervetel katsealustel, kellele manustati ühekordselt 100 mg dasatiniibi 30 minutit pärast kõrge rasvasisaldusega toitu, suurenes dasatiniibi keskmine AUC 14%. Väheses rasvasisaldusega toit 30 minutit enne dasatiniibi manustamist põhjustas dasatiniibi keskmise AUC suurenemise 21%. Täheldatud toidumõjud ei esinda kliiniliselt olulisi muutusi ekspositsioonis.

Jaotumine

Dasatiniibi suur jaotusruumala patsientidel (2505 l) viitab sellele, et ravim jaotub ulatuslikult ekstravaskulaarses ruumis. *In vitro* uuringute alusel seondub dasatiniib kliiniliselt kasutatavate kontsentratsioonide korral ligikaudu 96% ulatuses plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Inimestel metaboliseerub dasatiniib ulatuslikult mitmete ensüümide toimele, mis osalevad metaboliitide moodustumisel. Tervetel isikutel, kellele manustati 100 mg [¹⁴C]-märgistatud dasatiniibi, moodustas muutumatu dasatiniib 29% plasmas ringlevast radioaktiivsusest. Plasmakontsentratsioon ja *in vitro* määratud aktiivsus osutavad, et dasatiniibi metaboliidid ei oma tõenäoliselt olulist farmakoloogilist aktiivsust. CYP3A4 on kõige olulisem ensüüm dasatiniibi metabolismis.

Eritumine

Eritumine toimub peamiselt väljaheite kaudu, enamasti metaboliitidena. Pärast ühekordset suukaudset [¹⁴C]-märgistatud dasatiniibi annust eritatakse ligikaudu 89% annusest 10 päeva jooksul, kusjuures 4% on tuvastatav uriinis ja 85% väljaheites. Muutumatu dasatiniib moodustas vastavalt 0,1% ja 19% annusest uriinis ja väljaheites, ülejäänud osa annusest eritus metaboliitidena.

Maksa- ja neerukahjustus

Maksakahjustuse mõju selgitamiseks ühekordse annuse farmakokineetikale manustati dasatiniibi kaheksale mõõduka maksakahjustusega isikule annuses 50 mg ja viiele raske maksakahjustusega isikule annuses 20 mg, võrreldes vastavalt tervetele isikutele manustatud 70 mg dasatiniibi annusega. Dasatiniibi annusele 70 mg kohandatud keskmised C_{max} ja AUC vähenesid mõõduka maksakahjustusega isikutel vastavalt 47% ja 8% võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega. Raske maksakahjustusega isikutel vähenesid dasatiniibi annusele 70 mg kohandatud keskmised C_{max} ja AUC vastavalt 43% ja 28% võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Dasatiniibi ja selle metaboliitide eritumine neerude kaudu on minimaalne.

Lapsed

Dasatiniibi farmakokineetikat on hinnatud 104-l leukeemia või soliidtuumoriga lapsel (72 said tablette ja 32 said dasatiniibi suukaudse suspensiooni pulbrit).

Tableti farmakokineetikat hinnati 72-l korduva või refraktoorse leukeemiaga või soliidtuumoriga lapsel suukaudsete annustega 60...120 mg/m² üks kord ööpäevas ja 50...110 mg/m² kaks korda ööpäevas. Koondatud andmed kahest uuringust näitasid, et dasatiniib imendub kiiresti. Keskmine T_{max} saabus 0,5 ja 6 tunni vahel ning keskmine poolväärtusaeg oli vahemikus 2...5 tundi kõikide annuste puhul igas vanusegrupis. Dasatiniibi farmakokineetika lastel näitas ravimi ekspositsiooni suurenemist proportsionaalselt annuse suurendamisega. Olulist erinevust dasatiniibi farmakokineetikas lastel ja noorukitel ei täheldatud. Tavapärasel annusel dasatiniibi C_{max}, AUC (0-T) ja AUC (INF) geomeetrilised keskmised olid lastel ja noorukitel erinevate annuste juures sarnased. Farmakokineetilisel mudelil põhineva simulatsiooni kohaselt annab kehakaalule vastav tabletiannus, mida on kirjeldatud lõigus 4.2, samaväärse ekspositsiooni kui tableti annus 60 mg/m². Neid andmeid tuleb pidada silmas patsientide üleviimisel tablettidelt dasatiniibi suukaudse suspensiooni pulbrile ja vastupidi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Dasatiniibi mittekliinilist ohutust hinnati *in vitro* ja *in vivo* uuringute kompleksis hiirtel, rottidel, ahvidel ja küülikutel.

Esmane toksilisus ilmnes gastrointestinaalses, hematopoeetilises ja lümfisüsteemis. Gastrointestinaalne toksilisus osutus annust piiravaks rottidel ja ahvidel, kuna soolestik oli pidevas kokkupuutes. Rottidel kaasnesid erütrotsüütide parameetrite minimaalsele kuni vähele langusele luuüdi muutused; samasugused muutused ilmnesid ahvidel, kuid madalama esinemissagedusega. Lümfisüsteemi toksilisus rottidel väljendus lümfisüsteemi rakkude vähenemisenähtetena lümfisõlmedes, põrnas ja tüümuses ning lümfoidsete elundite kaalu langusena. Muutused gastrointestinaalses, hematopoeetilises ja lümfisüsteemis olid pöörduvad ja taastusid ravi lõpetamisel.

Muutused neerudes ahvidel kuni 9-kuulise ravi järgselt piirdusid neeru mineralisatsiooni suurenemisega. Nahahemorraagiaid täheldati ägeda, ühekordse suukaudse manustamise uuringul ahvidel, aga neid ei täheldatud korduval manustamisel ei ahvidel ega rottidel. Rottidel pidurdas dasatiniib trombotsüütide agregatsiooni *in vitro* ja pikendas kutiikula veritsusaega *in vivo*, aga ei põhjustanud spontaanseid hemorraagiaid.

Dasatiniibi aktiivsuse hindamine *in vitro* katsetes hERG ja Purkinje kiududel viitas võimalikule südamevatsakeste repolarisatsiooni (QT-intervall) pikenemisele. Samas *in vivo* ühekordse annuse uuringus teadvusel telemeetriga ahvidel ei leitud QT-intervalli ega EKG sakkide muutusi.

Dasatiniib ei olnud mutageenne *in vitro* bakteriraku katsetes (Ames'i test) ega olnud genotoksiline *in vivo* roti mikrotoomade uuringus. Dasatiniib oli klastogeneenne *in vitro*, põhjustades Hiina hamstri munasarja rakkude jagunemise.

Tavapärasel fertiilsuuringus rottidel ja varajase embrüonaalse arengu uuringus ei mõjutanud dasatiniib isas- ja emasloomade fertiilsust, kuid põhjustas loote surma ligikaudu samaväärse annuse manustamisel, mis tagab inimesel kliinilise ekspositsiooni. Embrüofetaalse arengu uuringutes põhjustas dasatiniib rottidel loote surma, millega kaasnes ka pesakonna suuruse vähenemine, samuti nii rottide kui ka küülikute loodetel skeletimuutusi. Need toimed ilmnesid annuste korral, mis ei avaldanud toksilist toimet emasloomale ning näitavad, et dasatiniib on selektiivselt toksiline reproduktiivsusele alates implantatsioonist kuni organogeneesi lõpuni.

Hiirtel kutsus dasatiniib esile immunosupressiooni, mis sõltus annusest ja oli efektiivselt reguleeritav annuse vähendamise ja/või annustamisskeemi muutmisega. Neutraalpunase omastamise katses fototoksilisuse hindamiseks *in vitro* hiire fibroblastidel ilmnes dasatiniibil fototoksiline potentsiaal. Inimesele soovitatava terapeutilise annuse manustamisel saavutatavat ekspositsiooni (AUC põhjal)

kolm korda ületava ühekordse suukaudse annuse manustamisel emastele karvadeta hiirtele osutus dasatiniib *in vivo* mitte-fototoksiliseks.

Kaheaastases kartsinogeensusuuringus rottidel manustati dasatiniibi suukaudselt annustes 0,3, 1 ja 3 mg/kg/ööpäevas. Suurima annuse korral oli ekspositsiooni tase plasmas (AUC) üldiselt võrdväärne ekspositsiooniga inimesel soovitatavate algannuste vahemiku 100 mg kuni 140 mg ööpäevas kasutamisel. Statistiliselt olulist emaka ja emakakaela lamerakulise kartsinoomi ning papilloomi kombineeritud juhtude esinemissageduse suurenemist täheldati emasloomadel suure annuse kasutamisel ja isasloomadel prostata adenoomi esinemissageduse suurenemist väikese annuse kasutamisel. Rottidel läbi viidud kartsinogeensusuuringu leidude tähendus inimesele ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos (E460(i))
Hüdrosüpropüültselluloos (E463)
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Triatsetiin (E1518)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Blister. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Pudel. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA/alumiinium/PVC//alumiinium blistrid

Pakendi suurused: 30 ja 60 õhukese polümeerikattega tabletti blistrites või 56 x 1 ja 60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti perforereeritud üksikannuselistes blistrites.

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid, milles on silikageelist desikant ja mis on suletud polüpropüleenist (PP) lastekindla korgiga.

Pakendi suurused: 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Õhukese polümeerikattega tabletid koosnevad tableti tuumast, mis on ümbritsetud õhukese polümeerikattega, et vältida meditsiinitöötajate kokkupuudet toimeainega. Kogemata muljutud või murdunud tablettide hävitamisel peavad tervishoiutöötajad kasutama sobivaid ühekordseid keemiaravi kindaid, et vähendada nahaga kokkupuute riski.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva B.V.
Swensweg 5
Haarlem 2031GA
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

980419

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.03.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

märts 2019