

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dasatinib Accordpharma 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Dasatinib Accordpharma 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Dasatinib Accordpharma 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Dasatinib Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Dasatinib Accordpharma 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Dasatinib Accordpharma 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Dasatinib Accordpharma 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg dasatiniibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 27 mg laktoosi (monohüdraadina).

Dasatinib Accordpharma 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg dasatiniibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 67,5 mg laktoosi (monohüdraadina).

Dasatinib Accordpharma 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 70 mg dasatiniibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 94,5 mg laktoosi (monohüdraadina).

Dasatinib Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg dasatiniibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 108 mg laktoosi (monohüdraadina).

Dasatinib Accordpharma 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg dasatiniibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 135,0 mg laktoosi (monohüdraadina).

Dasatinib Accordpharma 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 140 mg dasatiniibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 189 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Dasatinib Accordpharma 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valged või peaaegu valged, ümmargused 5,6 mm läbimõõduga kaetud tabletid, mille ühel küljel on pimestruktuur „DAS“ ja teisel küljel „20“.

Dasatinib Accordpharma 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valged või peaaegu valged, ovaalsed 5,7 x 10,6 mm kaetud tabletid, mille ühel küljel on pimestruktuur „DAS“ ja teisel küljel „50“.

Dasatinib Accordpharma 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valged või peaaegu valged, ümmargused 8,7 mm läbimõõduga kaetud tabletid, mille ühel küljel on pimestruktuur „DAS“ ja teisel küljel „70“.

Dasatinib Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valged või peaaegu valged, kolmnurkse kujuga 9,9 x 10,2 mm kaetud tabletid, mille ühel küljel on pimestruktuur „DAS“ ja teisel küljel „80“.

Dasatinib Accordpharma 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valged või peaaegu valged, ovaalsed 7,1 x 14,5 mm kaetud tabletid, mille ühel küljel on pimestruktuur „DAS“ ja teisel küljel „100“.

Dasatinib Accordpharma 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valged või peaaegu valged, ümmargused 11 mm läbimõõduga kaetud tabletid, mille ühel küljel on pimestruktuur „DAS“ ja teisel küljel „140“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Dasatinib Accordpharma on näidustatud täiskasvanud patsientidele:

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

Dasatinib Accordpharma on näidustatud lastele:

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

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 ja Ph⁺ ALL)

Lastele ja täiskasvanutele annustatakse vastavalt kehakaalule (vt tabel 1). Dasatiniibi manustatakse üks kord ööpäevas, kas Dasatinib Accordpharma õhukese polümeerikattega tablettidena või dasatiniibi

suukaudse suspensiooni pulbrina. Annus tuleb ümber arvutada iga 3 kuu järel või vajadusel sagedamini vastavalt kehakaalu muutustele. Tablette ei soovitata kasutada alla 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 Accordpharma kasutamise kohta alla 1 aasta vanustel lastel.

Dasatinib Accordpharma 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 Accordpharma 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 Accordpharma tablettide soovitatav ööpäevane algannus lastele on ära toodud tabelis 1.

Tabel 1: Dasatinib Accordpharma tablettide annus Ph+ KML-CP või Ph+ ALL lastele

Kehakaal (kg)^a	Ööpäevane annus (mg)
10 kuni vähem kui 20 kg	40 mg
20 kuni vähem kui 30 kg	60 mg
30 kuni vähem kui 45 kg	70 mg
alates 45 kg	100 mg

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

Ravi kestus

Kliinilistes uuringutes jätkati ravi dasatiniibiga täiskasvanutel, kellel oli Ph+ KML-CP, aktseleeratsiooni, müeloidses või lümfooidses blastses faasis (kaugelearenenud faasis) KML või Ph+ ALL, ning lastel, kellel oli Ph+ KML-CP, kuni haiguse progresseerumise või talumatuse tekkimiseni. Ravi lõpetamise tagajärgi haiguse kaugtulemusele pärast tsütogeneetilise või molekulaarse ravivastuse [sealhulgas täielik tsütogeneetiline ravivastus (CCyR, *complete cytogenetic resp*), oluline molekulaarne ravivastus (MMR, *major molecular response*) ja MR4.5] saavutanud patsientidel ei ole uuritud.

Kliinilistes uuringutes manustati Ph+ ALL lastele dasatiniibravi pidevalt, lisatuna järjestikustele kemoterapia tsüklitele, maksimaalselt kahe aasta jooksul. Patsientidele, kellele tehakse järgnev tüvirakkude siirdamine, võib dasatiniibi manustada veel ühe aasta jooksul pärast siirdamist.

Vajaliku annuse manustamiseks on saadaval Dasatinib Accordpharma 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg ja 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid. 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 üks kord ööpäevas (kroonilises faasis KML) või 180 mg üks kord ööpäevas (kaugelearenenud faasis KML või Ph+ ALL).

Tabelis 2 on toodud soovitatavad annuse suurendamise juhised Ph+ KML-CP lastele, kellel ei saavutata soovitud ajal ravijuhenditele vastavat hematoloogilist, tsütogeneetilist ja molekulaarset ravivastust ning kes taluvad ravi.

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 suurendamine ei ole soovitatav Ph+ ALL lastel, sest nendel patsientidel manustatakse Dasatinib Accordpharma't kombinatsioonis kemoterapiaga.

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.

Tabelis 3 on kokku võetud annuse muutmise juhised täiskasvanutel ja tabelis 4 Ph+ KML-CP lastel. Juhised Ph+ ALL laste puhul, kes saavad ravi kombinatsioonis kemoterapiaga, on toodud tabelitele järgnevas eraldi lõigus.

Tabel 3: Annuse kohandamine neutropeenia ja trombotsütopeenia korral täiskasvanutel

KML krooniline faas täiskasvanutel (algannus 100 mg üks kord ööpäevas)	neutrofiilid $< 0,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüdid $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1 Katkestada ravi kuni neutrofiilid $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ja trombotsüüdid $\geq 50 \times 10^9/l$. 2 Jätkata ravi algannusega. 3 Kui trombotsüüte on $< 25 \times 10^9/l$ ja/või neutrofiile korduvalt $< 0,5 \times 10^9/l$ kauem kui 7 päeva, korrata punkt 1 ja jätkata ravi vähendatud annusega 80 mg üks kord ööpäevas teise episoodi jooksul. Kolmanda episoodi korral vähendada annust kuni 50 mg üks kord ööpäevas (esmasel diagnoosiga patsiendid) või katkestage ravi (varasema ravi, sh imatiniibi suhtes resistentsed või intolerantsed patsiendid).
KML aktseleratsiooni ja blastne faas ning Ph+ ALL täiskasvanutel (algannus 140 mg üks kord ööpäevas)	neutrofiilid $< 0,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüdid $< 10 \times 10^9/l$	<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 neutrofiilid $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ja trombotsüüdid $\geq 20 \times 10^9/l$ ning jätkata seejärel algannusega. 3 Kui tsütopeenia kordub, korrata 1. punkti 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 üks kord ööpäevas.

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

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

*väiksema annusega tablette ei ole saadaval

Kui Ph+ KML-CP lastel tekib ≥ 3 . astme neutropeenia või trombotsütopeenia täieliku hematoloogilise ravivastuse ajal (*complete haematologic response*, CHR), siis tuleb dasatiniibravi katkestada ning seda võib hiljem taas alustada vähendatud annusega. Keskmise astme tsütopeenia ja ravivastuse esinemisel tuleb vajadusel rakendada ajutist annuse vähendamist.

Ph+ ALL lastel ei ole annuse muutmine soovitatav 1...4. astme hematoloogiliste kõrvaltoimete esinemise korral. Kui neutropeenia ja/või trombotsütopeenia tõttu lükatakse järgmine ravitsükkel edasi rohkem kui 14 päeva, tuleb dasatiniibravi katkestada ja seda võib taas alustada sama annusetaseme juures siis, kui alustatakse järgmist ravitsükli. Kui neutropeenia ja/või trombotsütopeenia püsivad ning järgmine ravitsükkel lükatakse edasi veel 7 päeva, tuleb teha luuüdi uuring tsellulaarsuse ja blastide protsendi määramiseks. Kui luuüdi tsellulaarsus on $< 10\%$, tuleb ravi dasatiniibiga katkestada kuni on saavutatud ANC $> 500/\mu l$ ($0,5 \times 10^9/l$), seejärel võib ravi taas alustada täisannusega. Kui luuüdi tsellulaarsus on $> 10\%$, võib kaaluda dasatiniibravi taas alustamist.

Mittehematoloogilised kõrvaltoimed

Dasatiniibi kasutamisel mõõduka, 2. astme mittehematoloogilise kõrvaltoime tekkimisel tuleb katkestada ravi kuni kõrvaltoime möödumiseni või raviselise 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 mittehematoloogilised kõrvaltoimed, siis 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 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. Mittehematoloogiliste kõrvaltoimete KML-CP lastel tuleb järgida ülaltoodud juhiseid annuse vähendamiseks hematoloogiliste kõrvaltoimete korral. Mittehematoloogiliste kõrvaltoimete Ph+ ALL lastel tuleb vajadusel vähendada annust ühe taseme võrra vastavalt ülaltoodud annuse vähendamise juhistele hematoloogiliste kõrvaltoimete korral.

Pleura efusioon

Pleura efusiooni diagnoosimisel tuleb dasatiniibiga ravi katkestada kuni patsienti on uuritud, sümptomite kadumiseni või algtaseme saavutamiseni. Kui umbes 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 dasatiniibi taas alustada sama annusega.

Pärast järgmise episoodi möödumist kaaluge ravi dasatiniibiga taaslustamist üks aste madalamal tasemel. Raske (3. või 4. astme) episoodi lahenemise järgselt tuleb sõltuvalt kõrvaltoime raskusastmest taaslustada ravi madalama annusega.

Annuse vähendamine tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegse kasutamise korral

Vältida tuleb tugevate CYP3A4 inhibiitorite ja greibimahla kasutamist koos Dasatinib Accordpharma'ga (vt lõik 4.5). Võimalusel tuleb valida mõni teine samaaegselt kasutatav ravim, millel puudub või on minimaalne ensüüme inhibeeriv toime. Kui Dasatinib Accordpharma't peab manustama koos tugeva CYP3A4 inhibiitoriga, kaaluda annuse vähendamist:

- 40 mg-ni ööpäevas patsientidel, kes saavad Dasatinib Accordpharma't 140 mg tableti ööpäevas.
- 20 mg-ni ööpäevas patsientidel, kes saavad Dasatinib Accordpharma't 100 mg tableti ööpäevas.
- 20 mg-ni ööpäevas patsientidel, kes saavad Dasatinib Accordpharma't 70 mg tableti ööpäevas.

Patsientidel, kes saavad Dasatinib Accordpharma't annuses 60 mg või 40 mg ööpäevas, tuleb kaaluda ravi katkestamist Dasatinib Accordpharma'ga kuni CYP3A4 inhibiitoriga ravi lõpetamiseni või üleminekut väiksemale annusele, kasutades dasatiniibi suukaudse suspensiooni pulbri ravimvormi (vt dasatiniibi suukaudse suspensiooni pulbri ravimi omaduste kokkuvõtte). Pärast inhibiitori ärajätmist ja enne ravi taaslustamist Dasatinib Accordpharma'ga peab aset leidma umbes 1-nädalane inhibiitori organismist eritumise periood.

Dasatinib Accordpharma väiksemate annuste puhul on oodata kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) väärtusi vahemikus, mida täheldatakse ilma CYP3A4 inhibiitoriteta; samas puuduvad annuse kohandamise kliinilised andmed tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid saavate patsientide kohta. Kui Dasatinib Accordpharma ei ole pärast annuse vähendamist talutav, tuleb kas lõpetada ravi tugeva CYP3A4 inhibiitoriga või katkestada ravi Dasatinib Accordpharma'ga kuni inhibiitoriga ravi lõpetamiseni. Pärast inhibiitori ärajätmist ja enne Dasatinib Accordpharma annuse suurendamist peab aset leidma umbes 1-nädalane inhibiitori organismist eritumise periood.

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Maksakahjustus

Kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel võib kasutada soovitatud algannuseid. Sellele vaatamata tuleb maksakahjustusega patsientidel kasutada Dasatinib Accordpharma'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 kogu keha kliirensi langust.

Manustamisviis

Dasatinib Accordpharma'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. Ph+ KML-CP ja Ph+ ALL laste ning täiskasvanud KML-CP patsientide jaoks, kes ei saa tablette neelata, on saadaval ka dasatiniibi suukaudse suspensiooni pulber. Dasatinib Accordpharma't võib võtta koos toiduga või ilma ning tuleb võtta järjepidevalt, kas hommikul või õhtul (vt lõik 5.2). Dasatinib Accordpharma't ei tohi võtta koos greipfruudiga või greipfruudi mahlaga (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine 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 substantsidega, mis tugevalt inhibeerivad CYP3A4 (nt ketokonasool, itrakonasool, erütromütsiin, klaritromütsiin, ritonaviir, telitromütsiin, greipfruudimahl), võib tugevdada dasatiniibi toimet. Seetõttu ei ole dasatiniibi kasutamisel patsientidel tugeva CYP3A4 inhibiitori samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Dasatiniibi ja CYP3A4 indutseerivate preparaatide (deksametasoon, fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal või lihtnaistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid) samaaegne kasutamine võib oluliselt vähendada dasatiniibi toimet, 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 inhibiitoriga (nt omeprasool) või alumiiniumhüdroksiidi/magneesiumhüdroksiidiga võib vähendada dasatiniibi toimet. Seetõttu ei ole H₂-antagonistide ega prootonpumba inhibiitoride 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 piiratud andmetega on soovitatav ettevaatus dasatiniibi manustamisel maksakahjustusega patsientidele.

Olulised kõrvaltoimed

Müelosupressioon

Dasatiniibravi on seotud aneemia, neutropeenia ja trombotsütopeeniaga. Nende tekkimine on varasem ja sagedasem kaugelearenenud KML või Ph+ ALL kui kroonilise KML puhul. Kaugelearenenud KML või Ph+ ALL täiskasvanud patsientidel, kes saavad dasatiniibi monoterapiaga, tuleb täielik vereanalüüs teha esimesel 2 ravikuul igal nädalal ning seejärel kord kuus või vastavalt vajadusele. Kroonilises faasis KML täiskasvanud patsientidel ja lastel tuleb täielik vereanalüüs teha 12 nädala jooksul iga 2 nädala järel, seejärel iga 3 kuu järel või vastavalt kliinilisele näidustusele. Ph+ ALL lastel, kes saavad dasatiniibi kombinatsioonis kemoterapiaga, tuleb täielik vereanalüüs teha enne iga kemoterapia tsükli algust ja vastavalt kliinilisele näidustusele. Kemoterapia konsolideeriva ravi tsüklite ajal tuleb täielik vereanalüüs teha iga 2 päeva järel kuni taastumiseni (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Müelosupressioon on üldiselt pöörduv ja taandub tavaliselt pärast dasatiniibiga ravi ajutist katkestamist või annuse vähendamist.

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 juhtum lõppes surmaga ning see seostati toksilisuse üldiste kriteeriumite (*Common Toxicity Criteria, CTC*) 4. astme trombotsütopeeniaga. Seedetrakti CTC 3. või 4. astme verejooks esines 6%-l kaugelearenenud KML patsiendil, kes vajasis tavaliselt ravimi ärajätmist ja vereülekannet. Muid CTC 3. või 4. astme verejookse esines 2%-l kaugelearenenud KML patsiendil. Enamus verejooksuga kulgenud kõrvaltoimetest olid neil patsientidel seostatavad CTC 3. või 4. astme trombotsütopeeniaga (vt lõik 4.8). Lisaks sellele võib trombotsüütide *in vitro* ja *in vivo* uuringust järeldada, et dasatiniibi mõju trombotsüütide aktivatsioonile on pöörduv.

Ettevaatus on vajalik, kui patsient peab võtma trombotsüütide funktsiooni inhibeerivat ravimit või antikoagulanti.

Vedelikupeetus

Dasatiniib võib esile kutsuda vedelikupeetust. Kolmanda faasi kliinilises uuringus esmaselt diagnoositud kroonilises faasis KML patsientidel teatati vähemalt 60 kuud kestnud jälgimisel 3. või 4. astme vedelikupeetusest dasatiniibi rühmas 13 patsiendil (5%) ja imatiniibi rühmas 2 patsiendil (1%) (vt lõik 4.8). Kõigist KML kroonilises faasis dasatiniibiga ravitud patsientidest esines raske vedelikupeetus 32 patsiendil (6%), kes said dasatiniibi soovitatavas annuses (n=548). Kliinilistes uuringutes dasatiniibi soovitatud annuses saanud kaugelearenenud KML või Ph+ ALL 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. Nendel patsientidel teatati CTC 3. või 4. astme kopsutursest ja pulmonaalsest hüpertensioonist 1%-l patsientidest.

Patsiente, kellel tekivad pleura efusioonile viitavad sümptomid nagu hingeldus ja kuiv köha, tuleb hinnata rindkere röntgenuuringu abil. Pleura efusiooni 3. või 4. astme puhul võib vajalikuks osutada torakotsentees ja hapnikravi. Vedelikupeetuse kõrvaltoimete korral kasutati 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 tõenäoliselt sagedamini kui noorematel patsientidel ning neid tuleb hoolikalt jälgida. Pleura efusiooniga patsientidel on teatatud ka külotooraksi juhtudest (vt lõik 4.8).

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH)

Teatatud on PAH (pre-kapillaarne 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 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 sümptomaatika ja seda tuleks kaaluda patsientidel, kellel esinevad südame- või kopsuhaiguse riskitegurid. Patsiente, kellel pärast ravi alustamist tekib hingeldus ja väsimus, tuleb uurida haiguse tavapäraste 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, tuleks kaaluda PAH diagnoosi. Diagnoosimisel tuleb lähtuda tavapärastest ravijuhenditest. Kui PAH leiab kinnitust, tuleb ravi dasatiniibiga lõpetada. Edasine jälgimine peab toimuma vastavalt tavapärastele ravijuhenditele. Dasatiniibiga ravitud PAH patsientidel on täheldatud dasatiniibravi lõpetamisel hemodünaamika ja kliiniliste näitajate paranemist.

QT pikenemine

In vitro andmed osutavad dasatiniibi potentsiaalile pikendada südamevatsakese repolarisatsiooni (QT intervalli) (vt lõik 5.3). Kolmanda faasi uuringus esmaselt diagnoositud kroonilise KML 258 dasatiniibiga ravitud ja 258 imatiniibiga ravitud patsiendil teatati QTc piknemisest kõrvaltoimena mõlema rühma ühel patsiendil (< 1%) pärast vähemalt 60 kuud kestnud jälgimist. Võrreldes ravieelsega oli QTcF piknemise mediaan 3,0 ms dasatiniibiga ravitud patsientidel ning 8,2 ms imatiniibiga ravitud patsientidel. Ühel patsiendil (< 1%) mõlemast rühmast oli QTcF > 500 ms. Teise faasi kliinilises uuringus 865 leukeemia patsiendil, keda raviti dasatiniibiga, näitasid Fridericia'i

meetodit (QTcF) kasutades QTc intervalli keskmist muutust algväärtusest 4...6 ms, kusjuures ülemine 95% usaldusvahemik kõigi keskmiste muutuste korral võrreldes algväärtusega oli alla 7 ms (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes dasatiniibi saanud 2182 varasema imatiniibravi suhtes resistentset või intolerantset patsiendil esines kõrvaltoimena teatatud QTc pikenedust 15 patsiendil (1%). QTcF > 500 ms esines 21 patsiendil (1%).

Dasatiniibi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on või võib tekkida QTc pikenedus. Nende hulka kuuluvad hüpokaleemia ja hüpomagneseemia patsiendid; patsiendid, kellel on kaasasündinud pika QT sündroom; patsiendid, kes tarvitavad arütmiaavastaseid ravimeid või muid ravimeid, mis põhjustavad QT pikenedust 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 pikenedus ning müokardiinfarkt (sealhulgas letaalse lõppega). 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 kardiaalse düsfunktsiooni nähtude ja sümptomite osas, nagu valu rinnus, hingeldus ja diafoores.

Selliste kliiniliste nähtude ja sümptomite tekkimisel on arstidel soovitatav katkestada ravi dasatiniibiga ja kaaluda alternatiivset KML spetsiifilist ravi. Pärast taastumist tuleb enne ravi taasalgust hinnata patsiendi funktsionaalset seisundit. Dasatiniibi taasalgustamisel 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 monitoorida.

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

Trombootiline mikroangiopaatia (TMA)

BCR-ABL türosiinkinaasi inhibiitoreid on seostatud trombootilise mikroangiopaatia (TMA) tekkega, sealhulgas on seda täheldatud ka dasatiniibi kasutajatel (vt lõik 4.8). Kui dasatiniibravi saaval patsiendil tekivad TMA-ga seotud laboratoorsed või kliinilised leiud, tuleb ravi dasatiniibiga lõpetada ning teostada põhjalik hindamine TMA suhtes, sealhulgas ADAMTS13 aktiivsuse ja ADAMTS13 vastaste antikehade määramine. Kui ADAMTS13 vastaste antikehade tase on tõusnud ja ADAMTS13 aktiivsus on madal, ei tohi ravi dasatiniibiga jätkata.

B-hepatiidi reaktiivsus

Esinenud on B-hepatiidi reaktiivsetel viirust krooniliselt kandvatel patsientidel pärast BCR-ABL-türosiinkinaasiinhibiitorite 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, kellel leitakse positiivsed B-hepatiidi seroloogilised markerid (sh aktiivse haigusega patsiendid), tuleb enne ravi alustamist konsulteerida maksahaiguste ning B-hepatiidi ravi spetsialistidega. Patsiente, kellel on ravi ajal HBV-infektsiooni uuring 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

Dasatiniibi lasteuuringutes imatiniibi suhtes resistentsetel või seda mittetaluvatel Ph+ KML-CP lastel ning ravimata Ph+ KML-CP lastel teatati vähemalt 2 aastat kestnud ravi järgselt ravist tingitud luude kasvu ja arenguga seotud kõrvaltoimetest 6-l (4,6%) patsiendil, millest üks juhtum oli raske (kasvu pidurdumise 3. aste). 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.

Dasatiniibi ja kemoterapia kombinatsiooni lasteuuringutes esmaselt diagnoositud Ph+ ALL lastel teatati maksimaalselt 2 aastat kestnud ravi järgselt ravist tingitud luude kasvu ja arenguga seotud kõrvaltoimetest 1-1 (0,6%) patsiendil. See juhtum oli 1. astme osteopeenia.

Kliinilistes uuringutes on dasatiniibiga ravitud lastel täheldatud kasvu pidurdumist (vt lõik 4.8). Lastel on soovitatav jälgida luude kasvu ja arengut.

Abiained

Laktoos

Ravim sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasi puudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Isopropüülalkohol

Ravim sisaldab isopropüülalkoholi tootmisprotsessi käigus tekkinud jäägina.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toimeained, mis võivad tõsta dasatiniibi kontsentratsiooni plasmas

In vitro uuringud näitasid, et dasatiniib on CYP3A4 substraat. Dasatiniibi ja CYP3A4 tugevalt inhibeerivate ravimite või ainete (nagu ketokonasool, itrakonasool, erütromütsiin, klaritromütsiin, ritonavir, telitromütsiin, greipfruudimahli) samaaegne kasutamine võib tugevdada dasatiniibi toimet. Seetõttu ei ole dasatiniibi kasutataval patsientidel tugeva CYP3A4 inhibiitori süsteemne manustamine soovitatav (vt lõik 4.2).

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

Toimeained, mis võivad langetada dasatiniibi kontsentratsiooni plasmas

Kui dasatiniibi manustati pärast 8 päeva väldanud igaõhtust 600 mg rifampitsiini (tugev CYP3A4 indutseerija) manustamist, vähenes dasatiniibi AUC 82% võrra. Teised CYP3A4 aktiivsust indutseerivad ravimid (nagu deksametasoon, fenütoin, karbamasepiin, fenobarbitaal või lihtnaistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid), võivad samuti suurendada ja langetada dasatiniibi kontsentratsiooni plasmas. Sellepärast ei ole soovitatav kasutada samaaegselt tugevaid CYP3A4 indutseerijaid ja dasatiniibi. Patsientidel, kellele on näidustatud rifampitsiin või mõni teine CYP3A4 indutseerija, tuleb kasutada vähem ensüüme indutseerivaid alternatiivseid ravimeid. Nõrga CYP3A4 indutseerija deksametasooni samaaegne manustamine koos dasatiniibiga on lubatud; deksametasooni samaaegsel kasutamisel on oodata dasatiniibi AUC ligikaudu 25% suurenemist, mis ei ole tõenäoliselt kliiniliselt oluline.

Histamiin-2 antagonistid ja prootonpumba inhibiitorid

Kestev maohappe sekretsiooni allasurumine H2 antagonistide või prootonpumba inhibiitoritega (nagu 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 tasakaalukontsentratsiooni tingimustes dasatiniibi AUC 43% ja C_{max} 42%. Dasatiniibi kasutataval patsientidel tuleks 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 antatsiidide alumiiniumhüdroksiidi/magneesiumhüdroksiidi ja dasatiniibi ühekordse annuse samaaegne kasutamine dasatiniibiga AUC-d 55% võrra ja C_{max} 58% võrra. Kui antatsiidi manustati

2 tundi enne dasatiniibi ühekordset annust, ei leitud olulisi muutusi dasatiniibi kontsentratsioonis 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 suurenedas 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. Seega tuleb teadaolevalt kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraate (nt. astemisool, terfenadiin, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, bepridiil ja tungaltera alkaloidid [ergotamiin, dihidroergotamiin]), 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. Loomakatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt. lõik 5.3).

Dasatiniibi ei tohi kasutada raseduse ajal väljaarvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi dasatiniibiga. Kui dasatiniibi kasutatakse raseduse ajal, peab patsient olema informeeritud riskidest lootele.

Imetamine

Dasatiniibi eritumise kohta inimese või looma emapiima on andmed puudulikud/ebapiisavad. Füüsilis-keemilised ja olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed ei välista dasatiniibi eritumist rinnapiimaga ja ohtu imikule. Imetamine tuleb dasatiniibiga ravimise ajaks lõpetada.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Dasatiniib mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiente tuleb hoiatada, et nad võivad tunda dasatiniibravi ajal kõrvalnähte nagu peeringlus ja nägemise hägunemine. Sellepärast peab olema ettevaatlik autojuhtimisel või masinate käsitsemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Allpool on toodud dasatiniibi monoterapia kõigi annuste kliinilistes uuringutes osalenud 2900 patsiendi andmed, nende hulgas 324 esmaselt diagnoositud kroonilises faasis KML täiskasvanud patsienti, 2388 imatiniibi suhtes resistentse või selle talumatusega kroonilises või kaugelarenenud faasis 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 29 kuud (vahemik 0...92,9 kuud). Ravi kestuse mediaan 1094 KML või Ph+ ALL täiskasvanud patsiendil oli 6,2 kuud (vahemik 0...93,2 kuud). 188 patsiendil lasteuuringutes oli ravi kestuse mediaan 26,3 kuud (vahemik 0...99,6 kuud). 130 kroonilises faasis KML dasatiniibiga ravitud laste algarupis oli ravi kestuse mediaan 42,3 kuud (vahemik 0,1...99,6 kuud).

Enamus dasatiniibiga ravitud patsientidest koges mingil ajal kõrvaltoimeid. Kokku esines ravi katkestamist põhjustanud kõrvaltoimeid 520 patsiendil (19%) dasatiniibiga ravitud 2712 täiskasvanud patsiendist.

Dasatiniibi üldine ohutusprofiil Ph+ KML-CP lastel oli sarnane täiskasvanutel täheldatuga hoolimata ravimvormist, välja arvatud see, et lastel ei teatatud perikardi efusioonist, pleura efusioonist, kopsutursest ega pulmonaalsest hüpertensioonist. 130-st dasatiniibiga ravitud KML-CP lapsest esines ravi katkestamist põhjustanud kõrvaltoimeid 2-1 (1,5%).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt dasatiniibi monoterapiat saanud patsientidel esinesid järgmised kõrvaltoimed, välja arvatud kõrvalekalded laborianalüüside 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 (nii bakteriaalne, viiruslik kui seennakkus), ülemiste hingamisteede infektsioon/põletik, herpesviiruse infektsioon (sh tsütomegaloviiruse (CMV) infektsioon), enterokoliit, sepsis (sh aeg-ajalt esinenud letaalse lõppega juhud)
<i>Teadmata</i>	B-hepatiidi reaktivatsioon
Vere- ja lümfisüsteemi häired	
<i>Väga sage</i>	müelosupressioon (sealhulgas aneemia, neutropeenia, trombotsütopeenia)
<i>Sage</i>	febrilne neutropeenia
<i>Aeg-ajalt</i>	lümfadenopaatia, lümfopeenia
<i>Harv</i>	erütrotsüütide aplaasia
Immuunsüsteemi häired	
<i>Aeg-ajalt</i>	ülitundlikkus (sh <i>erythema nodosum</i>)
<i>Harv</i>	anafülaktiline šokk
Endokriinsüsteemi häired	
<i>Aeg-ajalt</i>	hüpotüroidism
<i>Harv</i>	hüpertüroidism, türoidiit
Ainevahetuse ja toitumishäired	
<i>Sage</i>	isu muutused ^a , hüperurikeemia
<i>Aeg-ajalt</i>	tuumori lüüsi sündroom, hüpoalbumineemia, hüperkolesteroleemia
<i>Harv</i>	suhkurtõbi
Psühhiaatrilised 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, maitsehäired, unisus
<i>Aeg-ajalt</i>	KNS hemorraagia* ^b , minestus, treemor, amneesia, tasakaaluhäired
<i>Harv</i>	tserebrovaskulaarne atakk, transitoorne isheemiline atakk, krambid, nägemisnärvineuriit, VII närviparalüüs, dementsus, ataksia
Silma kahjustused	
<i>Sage</i>	nägemishäired (sealhulgas 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>	kuulmislangu, vertiigo
Südame häired	
<i>Sage</i>	südame paispuudulikkus / kardialne düsfunktsioon* ^c , perikardi efusioon*, arütmia (sh tahhükardia), palpitatsioonid
<i>Aeg-ajalt</i>	müokardi infarkt (sh letaalse lõppega)*, EKGs pikenenud QT aeg*, perikardiit, ventrikulaarne arütmia (sh ventrikulaarne tahhükardia), rinnaangiin, 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
<i>Teadmata</i>	trombootiline mikroangiopaatia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
<i>Väga sage</i>	pleura efusioon*, hingeldus
<i>Sage</i>	kopsuturse*, pulmonaalne hüpertensioon*, kopsu infiltratsioon, pneumoniit, kõha
<i>Aeg-ajalt</i>	pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, bronhospasm, astma, külotooraks*
<i>Harv</i>	pulmonaalne emboolia, äge respiratoorne distress-sündroom
<i>Teadmata</i>	interstitsiaalne kopsuhaigus
Seedetrakti häired	
<i>Väga sage</i>	kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu
<i>Sage</i>	gastrointestinaalne verejooks*, koliit (kaasaarvatud neutropeeniline koliit), gastriit, katarr (sh mukosiit / stomatiit), düspepsia, kõhupuhitus, kõhukinnisus, suu pehmete kudede häired
<i>Aeg-ajalt</i>	pankreatiit (sealhulgas äge pankreatiit), mao- või kaksteistsõrmiksoole haavand, ösofagiit, astsiit*, pärakulõhe, 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), pruritus, akne, kuiv nahk, urtikaaria, hüperhidroos
<i>Aeg-ajalt</i>	neutrofiilne dermatoos, fotosensibilisatsiooni reaktsioon, pigmentatsiooni häired, pannikuliit, nahahaavand, villidega reaktsioonid, küünte kahjustused, palmaar-plantaar-erütrodüsesteesia sündroom, juuste väljalangemine
<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 ^g
<i>Sage</i>	artralgia, müalgia, lihasnõrkus, lihasjäikus, lihaskrambid
<i>Aeg-ajalt</i>	rabdomüolüüs, osteonekroos, lihaste põletik, tendiniit, artriit
<i>Harv</i>	hilinenud epifüüsi fusioon, ^h kasvu pidurdumine ^h
Neerude ja kuseteede häired	
<i>Aeg-ajalt</i>	neerukahjustus (sealhulgas 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, menstruatsioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
<i>Väga sage</i>	perifeerne ödeem ⁱ , kurnatus, palavik, näoturse ^j
<i>Sage</i>	jõuetus, valud, valu rindkeres, generaliseerunud turse ^{*k} , külmavärinad
<i>Aeg-ajalt</i>	halb enesetunne, muud pindmised tursed ^l
<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, kardiomüopaatia, dilatatiivne kardiomüopaatia, diastoolne düsfunktsioon, vähenenud väljutusfraktsioon, 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 lõikudes seedetrakti häired ja närvisüsteemi häired.

^e Hõlmab: ravimilööve, erüteem, multiformne erüteem, erütroos, eksfoliatiivne lööve, generaliseerunud erüteem, lööve genitaalidel, kuumalööve, miilium, miliaarne lööve, pustulaarne psoriaas, lööve, erütematoosne lööve, follikulaarne lööve, generaliseerunud lööve, makulaarne lööve, makulo-papuloosne lööve, papuloosne lööve, sügelev lööve, mädavilliline lööve, villiline lööve, eksfoliatsioon, nahaärritus, toksiline nahalööve, villiline urtikaaria ja vaskuliitne lööve.

^f Turuletuleku järgselt on teatatud üksikutest Stevens-Johnsoni sündroomi juhtudest. Ei ole võimalik kindlaks teha, kas need naha ja limaskestade kõrvaltoimed olid otseselt seotud dasatiniibi või teiste ravimpreparaatidega.

^g Luu- ja lihasvalu on kirjeldatud ravi ajal või pärast ravi lõpetamist.

^h Lasteuringutes sageli teatatud.

ⁱ Gravitatsiooniline turse, lokaalne turse, perifeerne turse.

^j Silma sidekesta turse, silma turse, silmade paistetus, silmalau turse, näo turse, huulte turse, maakula turse, suu turse, silmaümbruse turse, silmakooa ümbruse turse, näo paistetus.

^k Vedeliku ülekoormus, vedelikupeetus, seedetrakti turse, generaliseerunud turse, turse, südamehaigusest põhjustatud turse, neeruümbrise efusioon, protseduurijärgne turse, vistseraalne turse.

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

* Täiendava info saamiseks vaata lõiku Valitud kõrvaltoimete kirjeldus.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müelosupressioon

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

Verejooksud

Dasatiniibi kasutanud patsientidel teatati verejooksudega seotud kõrvaltoimetest alates petehhiast 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 või ilma pindmise turseta, 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 ja kopsutursest teatati < 2% patsientidest.

Dasatiniibiga seotud pleura efusiooni kumulatiivne esinemissagedus (kõik raskusastmed) kogu aja jooksul oli 10% 12 kuul, 14% 24 kuul, 19% 36 kuul, 24% 48 kuul ja 28% 60 kuul. Dasatiniibiga ravitustest 46 patsiendil esines pleura efusioon korduvalt. Seitsmeteistkümmel patsiendil esines kaks eraldi kõrvaltoimet, kuuel patsiendil 3 kõrvaltoimet, 18 patsiendil 4...8 kõrvaltoimet ning viiel üle 8 pleura efusiooni juhu.

Aja mediaan dasatiniibiga seotud 1 või 2 astme pleura efusiooni tekkeni oli 114 nädalat (vahemik 4...299 nädalat). Vähem kui 10% pleura efusiooniga patsientidest esines tõsine (3. või 4. aste) dasatiniibiga seotud pleura efusioon. Aja mediaan kuni esimese ≥ 3 . astme 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 dasatiniibravi 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 lõigus 4.4. Pleura efusiooniga patsientidel on teatatud külotooraksi juhtudest. Mõned külotooraksi juhud lahenesid dasatiniibiga ravi lõpetamisel, katkestamisel või annuse vähendamisel, kuid enamikel juhtudel tuli kasutada ka lisaravi.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH)

Teatud on PAH (pre-kapillaarne 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 ravimise ajal kasutanud sageli ka muid ravimeid või oli neil lisaks pahaloomulisele kasvajale teisi kaasuvaid haigusi. Dasatiniibravi lõpetamisel on PAH patsientidel täheldatud hemodünaamika ja kliiniliste näitajate paranemist.

QT pikenemine

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

Viies teise faasi uuringus varasema imatiniibravi suhtes resistentsetel või intolerantsetel patsientidel korraldati 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 kõigi keskmiste muutuste korral võrreldes algväärtusega oli < 7 ms. Kõrvaltoimena teatati QTc pikenemisest 15 patsiendil (1%) kõigist kliinilistes uuringutes dasatiniibi saanud varasema imatiniibravi suhtes resistentsetest või intolerantsetest 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 teatud 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 imatiniibravi suhtes resistentsetel või intolerantsetel patsientidel (ravi kestvuse mediaan 30 kuud) oli pleura efusiooni ja südame paispuudulikkuse/kardiaalse düsfunktsiooni ilmumine väiksem patsientidel, keda raviti dasatiniibi annusega 100 mg üks kord ööpäevas võrrelduna nendega, kes said dasatiniibi 70 mg kaks korda ööpäevas (Tabel 3a). Ka müelosupressiooni teatati harvem ravirühmas, kes said 100 mg üks kord ööpäevas (vt allpool toodud „Kõrvalekalded laboratoorses analüüsid“). Ravi kestuse mediaan ravirühmas, kes said 100 mg üks kord ööpäevas oli 37 kuud (vahemik 1...91 kuud). Teatud kõrvaltoimete kumulatiivsed määrad ravirühmas, kes said soovitatava algannusena 100 mg üks kord ööpäevas, on toodud tabelis 6a.

Tabel 6a: III faasi annuse optimeerimise uuringus teatud valitud kõrvaltoimed (imatiniibi suhtes intolerantne või resistentne kroonilises faasis 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
Kõrvaltoime	Patsiente %					
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

Perikardiaalne 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 kauglearenenud KML ja Ph+ ALL patsientidel oli ravi kestvuse 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 faasi KML ja Ph+ ALL^a

Kõrvaltoime	140 mg üks kord ööpäevas n = 304	
	Kõik astmed	Aste 3/4
	Patsiente %	
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
Perikardiaalne efusioon	2	1
Pulmonaalne hüpertensioon	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, dilatatiivne kardiomiopaatia, diastoolne düsfunktsioon, vähenenud väljutusfraktsioon, vatsakeste puudulikkus.

Lisaks on aset leidnud kaks uuringut, kus osales kokku 161 Ph+ ALL last ning kus dasatiniibi manustati kombinatsioonis kemoterapiaga. Keskmes uuringus said 106 last dasatiniibi kombinatsioonis kemoterapiaga pideva annustamisskeemi alusel. Toetavas uuringus said 35 last 55-st dasatiniibi kombinatsioonis kemoterapiaga vahelduva annustamisskeemi alusel (kahenädalane ravi, millele järgnes 1...2-nädalane ravivaba periood) ning 20 last said dasatiniibi kombinatsioonis kemoterapiaga pideva annustamisskeemi alusel. 126 Ph+ ALL lapse seas, keda raviti dasatiniibiga pideva annustamisskeemi alusel, oli ravi kestuse mediaan 23,6 kuud (vahemik 1,4...33 kuud).

126 Ph+ ALL lapsest, keda raviti pideva annustamisskeemi alusel, 2-l (1,6%) tekkisid ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed. Tabelis 7 on toodud kõrvaltoimed, millest teatati nendes kahes laste uuringus esinemissagedusega $\geq 10\%$ pideva annustamisskeemi alusel ravitud patsientidel. Selles rühmas teatati pleura efusioonist 7-l patsiendil (5,6%), mistõttu seda ei lisatud tabelisse.

Tabel 7: Kõrvaltoimed, millest teatati $\geq 10\%$ -l Ph+ ALL lastest, keda raviti dasatiniibiga pideva annustamisskeemi alusel kombinatsioonis kemoterapiaga (N=126)^a

Patsientide protsent (%)

Kõrvaltoime	Kõik astmed	Aste 3/4
Febriline neutropeenia	27,0	26,2
Iiveldus	20,6	5,6
Oksendamise	20,6	4,8
Kõhuvalu	14,3	3,2
Kõhulahtisus	12,7	4,8
Palavik	12,7	5,6
Peavalu	11,1	4,8
Söögiisu vähenemine	10,3	4,8
Väsimus	10,3	0

^a Kesktes uuringus said kokku 106 patsendist 24 vähemalt ühe korra suukaudse suspensiooni pulbrit ning nendest 8 said ainult suukaudse suspensiooni pulbri ravimvormi.

Kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsides

Hematoloogia

Kolmanda faasi uuringus kroonilises faasis KML esmadiagnoosiga dasatiniibi saanud patsientidel teatati vähemalt 12 kuud kestnud jälgimisel järgmistest 3. või 4. astme laboratoorsete näitajate kõrvalekalletest: 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 ravitud kroonilises faasis KML esmadiagnoosiga patsiendid, kellel esines 3. või 4. astme müelosupressioon, taastusid üldiselt pärast lühiaegset ravi katkestamist ja/või annuse vähendamist ning 1,6% patsientidest lõpetas ravi pärast vähemalt 12 kuud kestnud jälgimiset. Vähemalt 60 kuud kestnud jälgimisel oli 3. või 4. astme müelosupressiooni tõttu ravi lõpetanud kumulatiivselt 2,3%.

Varasema imatiniibravi suhtes resistentsete või intolerantsete KML patsientide püsivaks leiuks oli tsütopeenia (trombotsütopeenia, neutropeenia ja aneemia). Tsütopeenia ilmnemine oli selgelt sõltuv haiguse staadiumist. Hematoloogiliste häirete 3. ja 4. astme sagedus on toodud tabelis 8.

Tabel 8: Kliinilistes uuringutes esinenud CTC 3. ja 4. astme hematoloogilised kõrvalekalded laboratoorsetes näitajates varasema imatiniibravi suhtes resistentsetel või intolerantsetel patsientidel^a

	Krooniline faas (n= 165) ^b	Aktseleeratsiooni-faas (n= 157) ^c	Müeloblastne faas (n= 74) ^c	Lümfoblastne faas Ph+ ALL (n= 168) ^c
Protsent (%) patsientidest				
Hematoloogiline parameeter				
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 tsütopeenia 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%).

Haigetel, kellel esines 3. või 4. astme müelosupressioon, toimus taastumine pärast lühikest ravi katkestamist ja/või vähendamist; püsivalt lõpetati ravi 5%-l haigetest. Enamus haigeid jätkas ravi ilma et müelosupressioon oleks uuesti ilmnenud.

Biokeemia

Esmadiagnoosiga kroonilises faasis KML uuringus teatati vähemalt 12 kuud kestnud jälgimisel 3. või 4. astme hüpofosfateemiat 4% dasatiniibi saanud patsientidel ja $\leq 1\%$ patsientidel 3. või 4. astme transaminaaside, kreatiniini ja bilirubiini aktiivsuse suurenemist. Vähemalt 60 kuud kestnud jälgimisel teatati kumulatiivselt 3. või 4. astme hüpofosfateemiat 7%, 3. või 4. astme kreatiniini ja bilirubiini aktiivsuse suurenemist 1% ning transaminaaside 3. või 4. astme aktiivsuse suurenemine jäi 1%. Dasatiniibravi katkestamisi biokeemiliste laborinäitajate muutuste tõttu ei olnud.

Jälgimine 2 aastat

Transaminaaside või bilirubiini 3. või 4. astme suurenemist on kirjeldatud 1% haigetest KML (imatiniibi suhtes resistentsed või intolerantsed) kroonilises faasis, kuid nende näitajate suurenemist täheldati sagedusega 1...7% 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 vältel mõnikord 3. või 4. astme mööduv hüpokaltseemia. Üldiselt ei täheldatud kaltsiumi taseme languse seost kliiniliste sümptomitega. 3. või 4. astme hüpokaltseemiaga patsientidel taastus tase sageli suukaudse kaltsiumi asendamise järgselt. 3. või 4. astme hüpokaltseemia, hüpokaleemia ja hüpofosfateemia esines 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% kaugelearenenud KML faasides.

Lapsed

Monoteraapiana manustatud dasatiniibi ohutusprofiil Ph+ KML-CP lastel oli võrreldav täiskasvanutel täheldatud ohutusprofiiliga. Koos kemoteraapiaga manustatud dasatiniibi ohutusprofiil Ph+ ALL lastel oli kooskõlas dasatiniibi teadaoleva ohutusprofiiliga täiskasvanutel ja kemoteraapia oodatavate toimetega, erandiks väiksem pleura efusiooni esinemissagedus lastel võrreldes täiskasvanutega.

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

Laste ALL uuringutes oli laboratoorsete kõrvalekallete esinemissagedus sarnane teadaolevate andmetega laboratoorsete näitajate kohta täiskasvanutel, kes said ägeda leukeemia raviks lisaks kemoteraapiat.

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, pleuraefusioon, hingeldus, köha, seedetrakti alaosa verejooks ja söögiisu häired ning suurem tõenäolisus kogeda harvem esinenud kõrvaltoimeid nagu pingetunne kõhus, pearinglus, perikardi efusioon, südame paispuudulikkus ja kehakaalu langus, mistõttu seda tuleks täpsemalt jälgida (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#))* 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 vastavat toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajatevastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC kood: L01EA02.

Farmakodünaamilised toimed

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

Toimemehhanism

In vitro on dasatiniib aktiivne leukeemia rakuliinidel, mille seas on imatiniibile tundlikke 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 mitte-võrdlevat avatud II faasi kliinilist uuringut, et hinnata dasatiniibi ohutust ja efektiivsust haigetel KML kroonilises, progresseeruvast või müeloblastses faasis, kes olid resistentsed või intolerantsed imatiniibi suhtes. Üks randomiseeritud mittevõrdlev uuring viidi läbi haigetel kroonilises faasis, kellel oli ebaõnnestunud esialgne ravi 400 või 600 mg imatiniibiga. Dasatiniibi algannus oli 70 mg kaks korda ööpäevas. Annuse muutmine 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 võrrelduna 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 kestvus ja hinnanguline elulemus 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 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 kinnitatud täieliku tsütogeneetilise ravivastuse (*confirmed complete cytogenetic response*, cCCyR) määr 12 kuu jooksul. Teisene tulemusnäitaja hõlmas cCCyR kestvust (ravivastuse kestvuse näitaja), aega kuni cCCyR saavutamiseni, olulise molekulaarse ravivastuse (*major molecular response*, MMR) määra, aega kuni MMR saavutamiseni, progressioonivaba elulemust (*progression free survival*, PFS) ning üldist elulemust (*overall survival*, OS). Muud olulised efektiivsusnäitajad hõlmasid CCyR ja täieliku molekulaarse ravivastuse (*complete molecular response*, CMR) määrad. Uuring jätkub.

Kokku randomiseeriti ravirühmadesse 519 patsienti: 259 saama dasatiniibi ja 260 imatiniibi. Raveelselt olid kahe ravigrupi üldandmed hästi tasakaalustatud, nii oli vanus (vanuse mediaan 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 europiidset rassi 51% ja 55%; aasia rassi 42% ja 37%). Raveelselt oli jaotus Hasford'i riski skoori põhjal sarnane nii dasatiniibi kui 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 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 9. Esimese 12 ravikuu jooksul saavutas cCCyR statistiliselt oluliselt suurem hulk patsiente dasatiniibi rühmas võrrelduna imatiniibi rühmaga. Dasatiniibi efektiivsus ilmnis püsivalt erinevates alarühmades, sealhulgas nii vanuse, soo ja raveelse Hasford'i riski skoori põhjal.

Tabel 9: Efektiivsuse andmed kolmanda faasi uuringust esmaselt diagnoositud kroonilises faasis KML patsientidel

	Dasatinib Accordpharma 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 kestvus	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 kestvus	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 kestvus	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 kestvus	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 analüüsil.

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

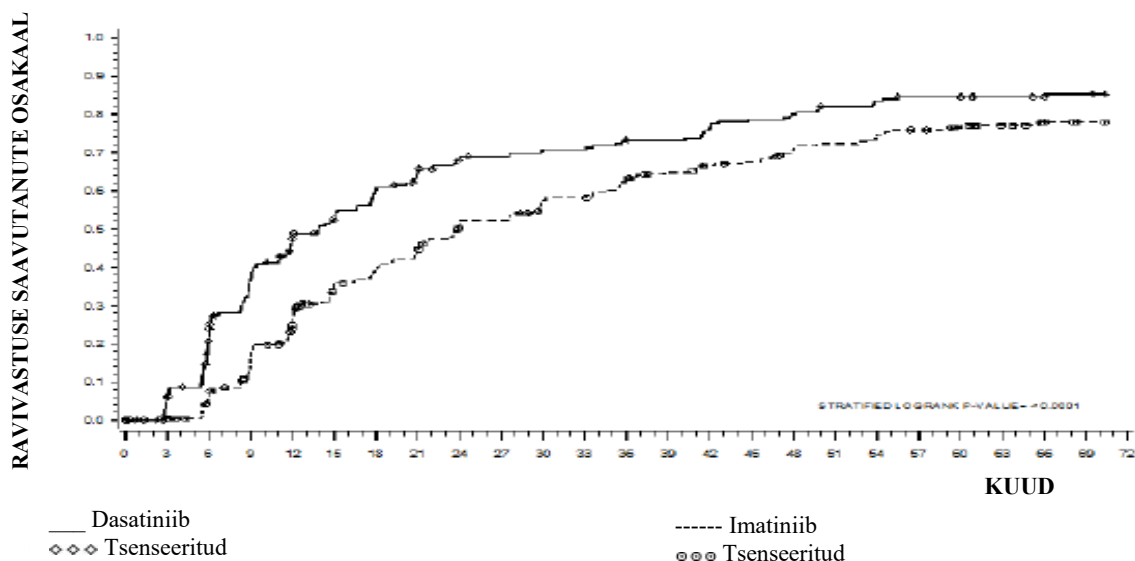
* Kohandatud vastavalt Hasford'i riski skoorile ning märkis statistiliselt olulist eelnevalt määratletud nominaalset tähtsusastet.

CI = usaldusvahemik

Pärast 60 kuud kestnud jälgimist oli aja mediaan cCCyR saavutamiseni kinnitatud CCyR patsientidel 3,1 kuud dasatiniibi rühmas ja 5,8 kuud imatiniibi rühmas. Aja mediaan MMR saavutamiseni oli MMR patsientidel pärast 60 kuulist jälgimist 9,3 kuud dasatiniibi rühmas ja 15 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-Meier'i hinnangufunktsiooni põhjal

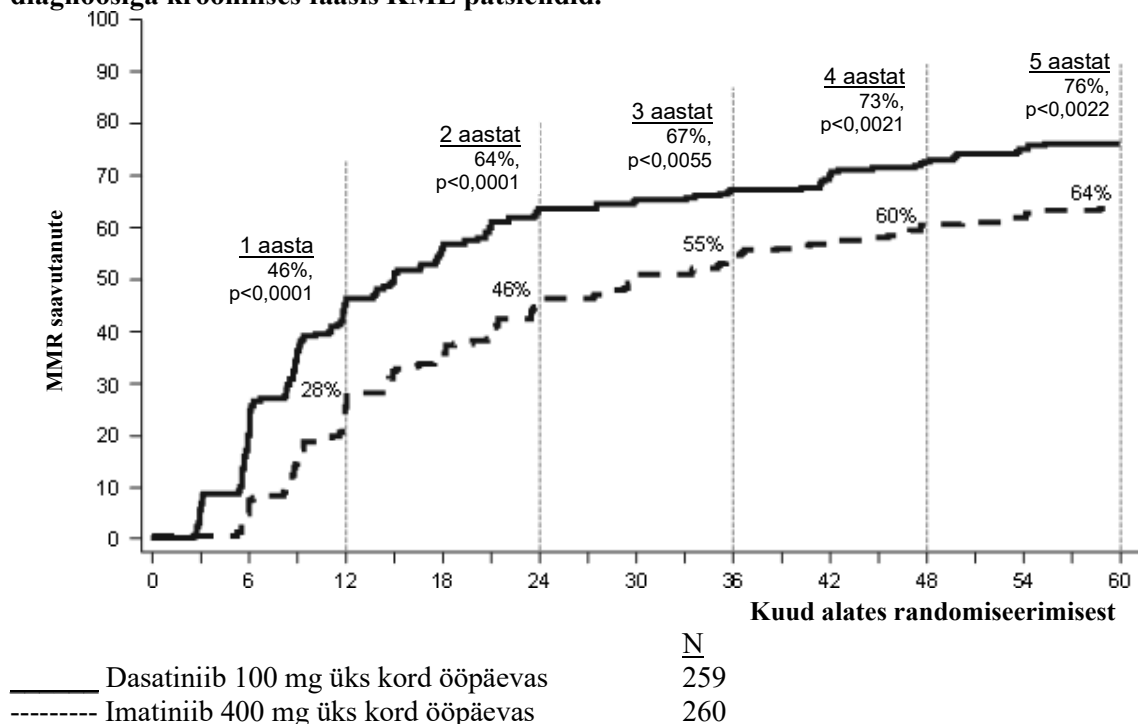


RÜHM	# RAVIVASTUSE SAAVUTANUD/# RANDOMISEERITUD	Riskimäär (95% CL)
Dasatiniib	198/259	
Imatiniib	167/260	
Dasatiniib ületab imatiniibi		1,54 (1,25...1,89)

Saavutatud cCCyR määrad dasatiniibi ja imatiniibi ravi saanute rühmades olid kolmandal 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 imatiniibi ravi saanute rühmades olid kolmandal 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.

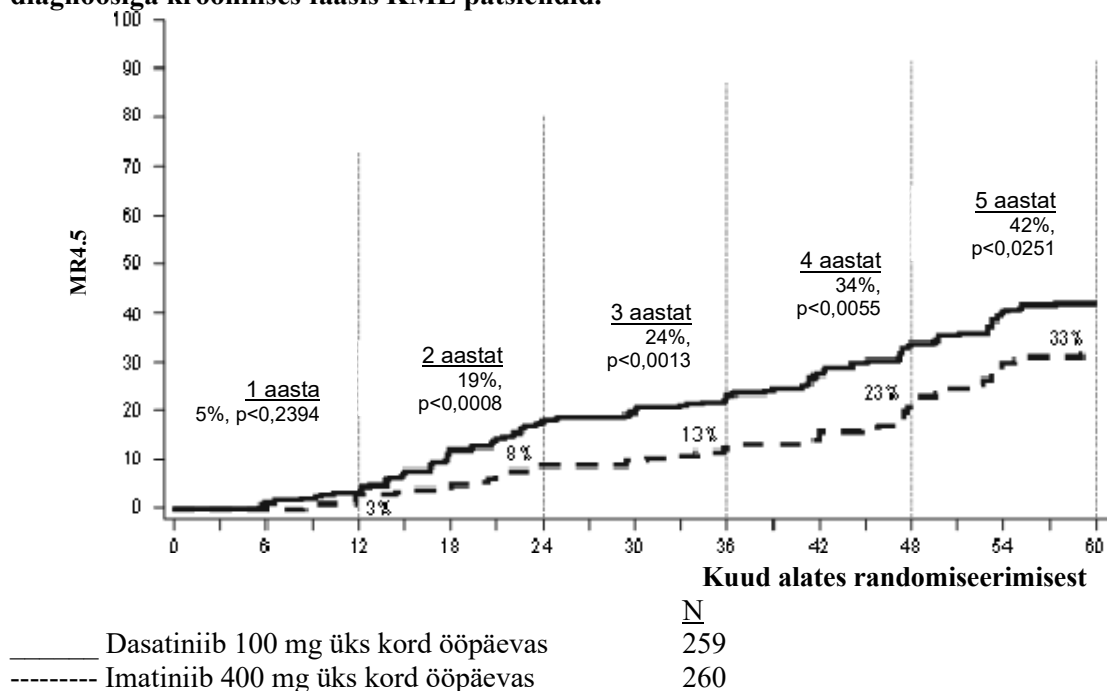
Joonis 2: MMR määrad aja jooksul - kõik kolmanda faasi uuringusse randomiseeritud esmase diagnoosiga kroonilises faasis KML patsiendid.



Patsientide osakaal, kes saavutasid BCR-ABL määra $\leq 0,01\%$ (4-log vähenemise) igal ajahetkel oli suurem dasatiniibi rühmas võrrelduna 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 võrrelduna 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.



MMR määr oli vastavalt Hasford'i riski skoorile igal ajahetkel kõikides riskirühmades kõrgem dasatiniibi rühmas võrrelduna 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 patsiente (84%) (defineeritud kui BCR-ABL tase $\leq 10\%$ 3 kuul) võrreldes imatiniibi saanud patsientidega (64%).

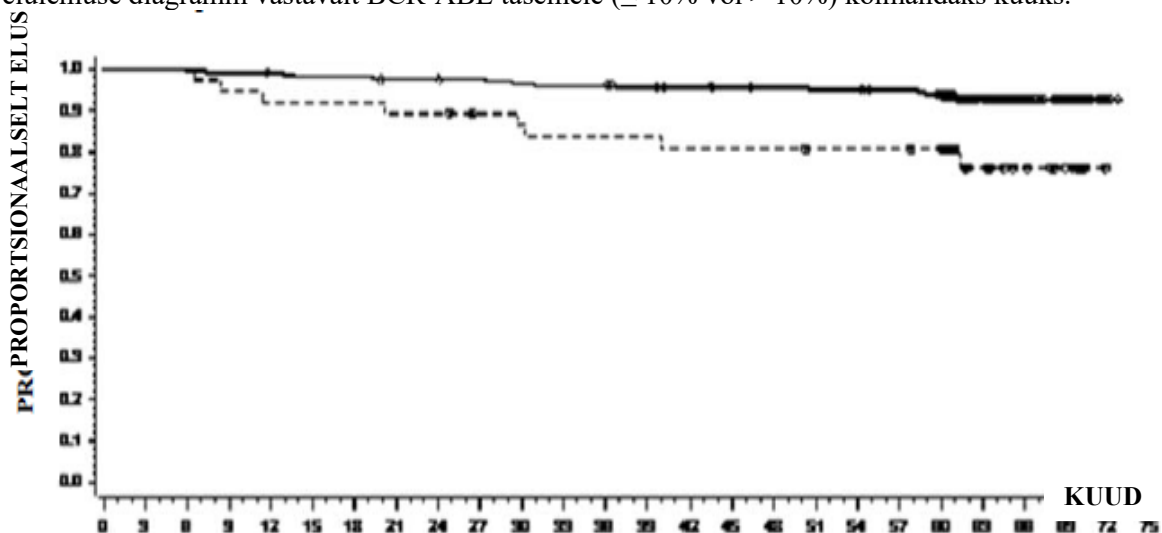
Nagu selgub tabelist 10, oli varase molekulaarse ravivastuse saavutanutel väiksem transformatsiooni risk, kõrgem progressioonivaba elulemuse (PFS) määr ning kõrgem üldise elulemuse (OS) määr.

Tabel 10: 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 patsientidel oli OS püsivalt kõrgem neil, kes saavutasid BCR-ABL taseme $\leq 10\%$ kolmandaks kuuks võrrelduna nendega, kes ei saavutanud.

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



Riskirühma patsiendid

$\leq 10\%$	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	35	34	34	34	33	33	31	30	29	29	29	28	28	28	27	27	27	26	15	10	6	0	0

— $\leq 10\%$

----- $> 10\%$

◇◇◇ Tsenseeritud

○○○ Tsenseeritud

GRUPP	# SURMAD / # Patsiendid	MEDIAAN (95% CI)	RISKI MÄÄR (95% CI)
$\leq 10\%$	14/198	.(. - .)	
$> 10\%$	8/37	.(. - .)	0,29 (0,12...0,69)

Haiguse progressiooni defineeriti kui leukotsüütide arvu suurenemist vaatamata asjakohasele ravile, täieliku hematoloogilise ravivastuse (*complete haematologic response*, 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 dasatiniibiga ravitud patsientidel ($n = 8$; 3%) võrrelduna imatiniibiga ravitud 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%). Üleüldises elulemuses ei olnud erinevusi dasatiniibi ja imatiniibi vahel (HR 1,01, 95% CI: 0,58...1,73, $p = 0,9800$) ja PFS (HR 1,00, 95% CI: 0,58...1,72, $p = 0,9998$).

Patsientidel, kellel teatati haiguse progressioonist või ravi katkestamisest dasatiniibi või imatiniibiga, teostati võimalusel BCR-ABL järjendamine vereproovist. Mõlemas ravirühmas oli mutatsioonide esinemise määr samasugune. Dasatiniibravi 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 või intolerants varasema imatiniibravi suhtes

Kaks kliinilist uuringut viidi läbi haigetel, kes olid resistentsed või intolerantsed imatiniibi suhtes; nende uuringute esmaseks tulemusnäitajaks oli oluline tsütogeneetiline ravivastus (MCyR):

I. uuring

Patsientidega, kellel esialgne ravi imatiniibi annustega 400 või 600 mg oli ebaõnnestunud, viidi läbi avatud randomiseeritud mitte võrdlev 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 ilmnis haiguse progresseerumine või ravim

talumatus, mida ei saanud reguleerida annuse kohandamisega. Esmaseks tulemusnäitajaks oli MCyR 12. nädalal. Kätesaadavad on 150 patsiendi tulemused: 101 randomiseeriti dasatiniibi rühma ja 49 imatiniibi rühma (kõik resistentsed imatiniibi suhtes). Mediaan diagnoosimisest kuni randomiseerimiseni oli 64 kuud dasatiniibi rühmas ja 52 kuud imatiniibi rühmas. Kõiki haigeid oli eelnevalt intensiivselt ravitud. Eelnev täielik hematoloogiline ravivastus (CHR) imatiniibile oli saadud 93%-l kõigist haigetest. Eelnev oluline tsütogeneetiline ravivastus (MCyR) oli saadud 28%-l ja 29%-l 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% 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-Meier'i hinnangufunktsiooni põhjal oli nende patsientide osakaal, kellel MCyR püsis üks 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-Meier'i hinnangufunktsiooni põhjal oli progressioonivaba elulemusega (PFS) patsientide osakaal 1 aasta jookusul 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 üle minna 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).

70 mg dasatiniibi kaks korda ööpäevas said kokku 387 patsienti (288 resistentset ja 99 talumatusega). Mediaan haiguse diagnoosimisest ravi alustamiseni oli 61 kuud. Suurem osa patsientidest (53%) oli saanud eelnevat ravi imatiniibiga enam kui 3 aasta vältel. Enamus resistentsetest patsientidest (72%) oli saanud > 600 mg imatiniibi. Lisaks imatiniibile oli 35% patsientidest saanud tsütotoksilist kemoterapiat, 65% oli saanud enne interferooni ja 10% läbinud tüvirakkude siirdamise.

38%-l patsientidest esinesid enne ravi mutatsioonid, mis viitasid resistentsusele imatiniibi suhtes. Dasatiniibravi kestuse mediaan oli 24 kuud, kusjuures 51% patsientidest on ravitud tänaseni > 24 kuud. Ravi efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 11. MCyR saavutasid 55% imatiniibile resistentset ja 82% imatiniibi mittetalunud patsientidest. Minimaalselt 24 kuulise jälgimise vältel progresseerus haigus ainult 21-l haigel 240-st haigest, kellel oli saavutatud oluline tsütogeneetiline ravivastus ja kellel ei saavutatud MCyR kestvuse mediaani.

Kaplan-Meier hinnangufunktsiooni põhjal püsis 95% (95% CI: [92%...98%]) patsientidest MCyR üks aasta ja 88% (95% CI: [83%...93%]) püsis MCyR kaks 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 värvatud patsientidest esines 45 erinevat BCR-ABL mutatsiooni. Täielik hematoloogiline ravivastus või MCyR saavutati erinevate imatiniibile resistentseks peetavate BCR-ABL mutatsioonidega, välja arvatud T315I, patsientidel. 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 mittetalunud 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 resistentsetil patsientidel ja 74% imatiniibi mittetalunud patsientidel).

KML aktseleratsiooni faas

Patsientidel, kes olid intolerantsed või resistentsed imatiniibi suhtes, viidi läbi avatud, ühe haruga mitmekeskuseline uuring. 70 mg dasatiniibi 2 korda ööpäevas said kokku 174 patsienti (161 resistentset ja 13 imatiniibi suhtes intolerantset). Mediaan haiguse diagnoosimisest ravi alustamiseni oli 82 kuud. Dasatiniibravi kestuse mediaan oli 14 kuud, kusjuures 31% patsientidest on ravitud tänaseni > 24 kuud. Olulise molekulaarse ravivastuse määr (hinnatud CCyR saavutanud 41 patsiendil) oli 24 kuul 46%. Ravi efektiivsuse edasised tulemused on toodud tabelis 11.

KML müeloplastne faas

Patsientidel, kes olid intolerantsed või resistentsed imatiniibi suhtes, viidi läbi avatud, ühe rühma mitmekeskuseline uuring. 70 mg dasatiniibi kaks korda ööpäevas said kokku 109 patsienti (99 resistentset ja 10 intolerantset imatiniibi suhtes). Mediaan haiguse diagnoosimisest ravi alustamiseni oli 48 kuud. Dasatiniibravi kestuse mediaan oli 3,5 kuud, kusjuures 12% patsientidest on ravitud tänaseni > 24 kuud. Olulise molekulaarse ravivastuse määr (hinnatud CCyR saavutanud 19 patsiendil) oli 24 kuul 68%. Ravi efektiivsuse edasised tulemused on toodud tabelis 11.

KML lümfoblastses faasis ja Ph+ ALL korral

KML lümfoblastse faasi või Ph+ ALL-ga patsientidel, kes olid resistentsed või intolerantsed eelneva imatiniibravi suhtes, viidi läbi avatud, ühe rühma mitmekeskuseline uuring. 70 mg dasatiniibi 2 korda ööpäevas said kokku 48 patsienti lümfoblastse KML-ga (42 resistentset ja 6 intolerantset imatiniibi suhtes). Mediaan haiguse diagnoosimisest ravi alustamiseni oli 28 kuud. Dasatiniibravi kestuse mediaan oli 3 kuud, kusjuures 2% patsientidest on ravitud tänaseni > 24 kuud. 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 intolerantset imatiniibi suhtes). Mediaan haiguse diagnoosimisest ravi alustamiseni oli 18 kuud. Dasatiniibravi kestuse mediaan oli 3 kuud, kusjuures 7% patsientidest on ravitud tänaseni > 24 kuud. Olulise molekulaarse ravivastuse määr (kõik ravitud CCyR saavutanud 25 patsienti) oli 24 kuul 52%. Ravi efektiivsuse edasised tulemused on toodud tabelis 11. Tuleb märkida, et oluline hematoloogiline ravivastus (MaHR) saadi kiiresti (enamasti 35 päeva vältel pärast esimest dasatiniibi manustamist patsientidel lümfoblastse KML-ga ja 55 päeva vältel patsientidel Ph+ ALL-ga).

Tabel 11: Dasatiniibi efektiivsus II faasi ühe haruga kliinilistes uuringutes^a

	Krooniline (n= 387)	Aktseleeratsioon (n= 174)	Müeloblastne (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 kestvus (%; Kaplan-Meier'i 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-Meier'i 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. Soovitavate 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: (*Major haematologic response*, MaHR) = täielik hematoloogiline ravivastus (*complete haematologic response*, CHR) + leukeemia tunnused puuduvad (*no evidence of leukaemia*, NEL).
CHR (krooniline KML): leukotsüüdid ≤ kehtestatud ULN, trombotsüüdid < 450000/mm³, blastid või promüelotsüüdid puuduvad perifeerses veres, < 5% müelotsüüte + metamüelotsüüte perifeerses veres, < 20% basofiile perifeerses veres ja puudub ekstramedullaarne haaratus.

CHR (progressseeruv KML/ Ph+ ALL): leukotsüüdid ≤ kehtestatud ULN, neutrofiile ≥ 1000/mm³, trombotsüüdid ≥ 100 000/mm³, blastid ja promüelotsüüdid puuduvad perifeerses veres, luudis blaste ≤ 5%, < 5% müelotsüüte pluss metamüelotsüüte perifeerses veres, basofiile perifeerses veres < 20% ning puudub ekstramedullaarne haaratus.

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

^c Tsütogeneetilise ravivastuse kriteeriumid: täielik (0% Ph+ metafaase) või osaline (> 0%...35%). Oluline tsütogeneetiline ravivastus (*Major cytogenic response*, MCyR) (0%...35%) ühendab täieliku ja osalise ravivastuse.

n/a = ei ole kohaldatav (*not applicable*); CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); ULN = normväärtuse ülemine piir (*upper limit of normal range*).

Luuüditransplantatsiooni tulemusi dasatiniibi kasutamise järgselt ei ole patsientidel põhjalikumalt hinnatud.

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

Dasatiniibi efektiivsuse uurimiseks manustamisel üks kord ööpäevas võrrelduna dasatiniibi manustamisega kaks korda ööpäevas viidi läbi kaks randomiseeritud, avatud uuringut. Allpool esitatud andmed põhinevad vähemalt 2 aastasel ja 7 aastasel jälgimisel 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 kestvuse, progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse. 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 kestvuse mediaan oli kõigil ravi jätkavatel vähemalt 5 aastase jälgimisega patsientidel (n=205) 59 kuud (vahemik 28...66 kuud). Ravi kestvuse mediaan patsientidele jälgimisega 7 aastat oli 29,8 kuud (vahemik < 1...92,9 kuud).

Efektiivsus saavutati kõikides dasatiniibi ravi gruppides, manustamisel üks kord ööpäevas oli efektiivsus võrreldav (*non-inferiority*) 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 12 ja 13.

Tabel 12: Dasatiniibi efektiivsus III faasi annuse optimeerimise uuringus: imatiniibile resistentsed või intolerantne KML krooniline faas (2 aasta tulemused)^a

Kõik patsiendid	n=167
Imatiniibile resistentsed 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 resistentsed patsiendid	59% (50...68)
CCyR	
Kõik patsiendid	50% (42...58)
Imatiniibile resistentsed patsiendid	44% (35...53)
Oluline molekulaarne ravivastus CCyRd (%) (95% CI) saavutanud patsientidel	
Kõik patsiendid	69% (58...79)
Imatiniibile resistentsed 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 raviasustuse normi ülemise piiri, trombotsüüte $< 450000/\text{mm}^3$, 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 ($> 0\%$...35%). MCyR (0%...35%) sisaldab nii täieliku kui osalise ravivastuse.

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

Tabel 13: Dasatiniibi pikaajaline efektiivsus III faasi annuse optimeerimise uuringus:

imatiniibile resistentne või intolerantne 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 resistentsed patsiendid	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Imatiniibile intolerantsed 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 resistentsed patsiendid	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Imatiniibile intolerantsed 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 resistentsed patsiendid	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Imatiniibile intolerantsed 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 Progressiooni määratleti kui leukotsüütide arvu suurenemine, CHR või MCyR kadu, Ph⁺ suurenemine $\geq 30\%$ metafaasis, kinnitunud AP/BP või surm. PFS analüüs teostati ravikavatsuse põhimõttel ning patsiente jälgiti kuni vastava ajapunktini, kaasa arvatud vastav ravi.

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

Efektiivsust hinnati samuti ka imatiniibi mitte-talunud patsientidel. Selles patsientide populatsioonis saavutasid MCyR 77% ja CCyR 67% patsientidest, kes said 100 mg 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 kestvuse 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 (*non-inferiority*) manustamisega kaks korda ööpäevas; siiski oli annustamine 140 mg üks kord ööpäevas parema ohutuse ja talutavusega. Ravivastuse määrad on esitatud tabelis 14.

Tabel 14: Dasatiniibi efektiivsus III faasi annuse optimeerimise uuringus: kauglearenenud faasis KML ja Ph+ ALL (kahe aasta tulemused)^a

	Aktseleratsioon (n= 158)	Müeloblastne (n= 75)	Lümfoblastne (n= 33)	Ph+ALL (n= 40)
MaHRb	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)
MCyRc	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 (*complete haematologic response*, CHR) + leukeemia tunnuste puudumine (*no evidence of leukemia*, NEL).

CHR: leukotsüüte ≤ raviasutuse normi ülemise piiri, neutrofiile ≥ 1000/mm³, trombotsüüte ≥ 100000/mm³, perifeerses veres ei ole blaste või promüelotsüüte, luuüdis blaste ≤ 5%, < 5% müelotsüüte + metamüelotsüüte perifeerses veres, basofiile perifeerses veres < 20% ning puudub ekstrapleuraalne haardatus.

Leukeemia tunnuste puudumine (NEL): samad kriteeriumid nagu CHR korral, kuid neutrofiile ≥ 500/mm³ ja < 1000/mm³ või trombotsüüte ≥ 20000/mm³ ja ≤ 100000/mm³.

^c Oluline tsütogeneetiline ravivastus (MCyR) sisaldab nii täieliku (0% Ph+ metafaase) kui osalise (> 0%...35%) ravivastuse.

CI = usaldusvahemik ULN = normväärtuse ülemine piir.

Aktseleratsioonifaasis KML patsientidel, kes said ravi annusega 140 mg üks kord ööpäevas, ei saavutatud MaHR kestvuse 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 kestvuse mediaan 8 kuud; progressioonivaba elulemuse mediaan oli 4 kuud. Lümfoblastses kriisis KML patsientidel, kes said ravi annusega 140 mg üks kord ööpäevas oli MaHR kestvuse mediaan 5 kuud; progressioonivaba elulemuse mediaan oli 4 kuud; üldise elulemuse mediaan oli 11 kuud.

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

Lapsed

KML, 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 imatiniibravi suhtes resistentsed või intolerantsed.

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 täielik tsütogeneetiline ravivastus (CCyR), oluline tsütogeneetiline ravivastus (MCyR) ja oluline molekulaarne ravivastus (MMR). Ravi efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 15.

Tabel 15: Dasatiniibi efektiivsus KML-CP lastel Kumulatiivne ravivastus aja jooksul

minimaalsel jälgimisperioodil

	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 lasteuuringust, kes said suukaudset tabletti

^b Imatiniibi suhtes resistentsed või talumatud KML-CP patsiendid I ja II faasi lasteuuringutest, kes said suukaudset tabletti

I faasi lasteuuringus oli minimaalselt pärast 7 aastat kestnud jälgimist 17-l KML-CP patsiendil, kes olid imatiniibi suhtes resistentsed või intolerantsed, progressioonivaba elulemuse mediaan 53,6 kuud ja üldise elulemuse määr 82,4%.

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

II faasi lasteuuringus progresseerus KML blastsesse faasi 1 esmaselt diagnoositud ning 2 imatiniibi suhtes resistentsel või intolerantsel 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 on soovitatud annus (vt lõik 5.2 dasatiniibi suukaudse suspensiooni pulbri ravimi omaduste kokkuvõttes). 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 ravi eelselt. Esmaselt diagnoositud KML-CP patsientidel ravi lõppedes mutatsioone ei tuvastatud.

ALL, lapsed

Dasatiniibi efektiivsust kombinatsioonis kemoteraapiaga hinnati keskses uuringus esmaselt diagnoositud Ph+ ALL lastel vanuses üle 1 eluaasta.

Selles mitmekeskuselises varasemate andmetega kontrollitud II faasi uuringus, kus dasatiniib lisati standardsele kemoteraapiale, said 106 esmaselt diagnoositud Ph+ ALL last, kellest 104 patsiendil oli kinnitatud Ph+ ALL diagnoos, dasatiniibi ööpäevases annuses 60 mg/m² pideva annustamisskeemi alusel kuni 24 kuu jooksul kombinatsioonis kemoteraapiaga. Kaheksakümmend kaks patsienti said ainult dasatiniibi tablette ja 24 patsienti said vähemalt ühe korra dasatiniibi suukaudse suspensiooni pulbrit; 24 patsiendist 8 said ainult dasatiniibi suukaudse suspensiooni pulbrit. Kemoteraapia raviskeem oli sama uuringus AIEOP-BFM ALL 2000 kasutatud standardse mitut ravimit sisaldava kemoteraapia protokolliga. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli 3 aasta juhtumivaba elulemus (EFS), mis oli 65,5% (55,5; 73,7).

Ig/TCR ümberkorralduse järgi hinnatud minimaalse jääkhaiguse (*minimal residual disease*, MRD) negatiivsuse määr oli 71,7% konsolideeriva ravi lõppedes kõigi ravitud patsientide seas. Kui see määr põhines 85-l hinnatavate Ig/TCR ümberkorraldustega patsiendil, oli vastav näitaja 89,4%. Voolutsütomeetria abil mõõdetud MRD negatiivsuse määr induktsioon- ja konsolideeriva ravi lõppedes oli vastavalt 66,0% ja 84,0%.

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. Annuste vahemikus 25...120 mg kaks korda ööpäevas on ekspositsiooni (AUC) keskmine suurenemine ligikaudu proportsionaalne annuse suurendamisega. Dasatiniibi üldine keskmine terminaalne poolväärtusaeg patsientidel on ligikaudu 5...6 tundi.

Tervetel katsealustel, kellele manustati ühekordselt 100 mg dasatiniibi 30 minutit pärast kõrge rasvasisaldusega toitu, suurenes dasatiniibi keskmine AUC 14%. Vähesese rasvasisaldusega toit 30 minutit enne dasatiniibi manustamist põhjustas dasatiniibi keskmise AUC suurenemise 21%. Täheldatud toidumõjud ei kujuta endast kliiniliselt olulisi muutusi ekspositsioonis. Dasatiniibi ekspositsiooni varieeruvus on suurem tühja kõhu tingimustes (47% CV) kui väikese rasvasisalduse (39% CV) ja suure rasvasisaldusega eine (32% CV) järgselt.

Patsientide populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal hinnatuna oli dasatiniibi ekspositsiooni varieeruvus peamiselt tingitud biosaadavuse mõõtmiste vahelisest varieeruvusest (44% CV) ning vähemalt määral biosaadavuse patsientide vahelisest varieeruvusest ja kliirensi patsientide vahelisest varieeruvusest (vastavalt 30% ja 32% CV). Ei ole oodata ekspositsiooni juhusliku mõõtmiste vahelise varieeruvuse mõju kumulatiivsele ekspositsioonile ja efektiivsusele ega ohutusele.

Jaotumine

Dasatiniibi suur jaotusruumala patsientidel (2505 l, variatsioonikoefitsient [CV%] 93%) viitab, et ravim jaotub ulatuslikult ekstravaskulaarses ruumis. *In vitro* uuringute alusel seondub dasatiniib kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide korral ligikaudu 96% ulatuses plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Inimesel metaboliseerub dasatiniib ulatuslikult mitmete ensüümide toimel, 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

Dasatiniibi keskmine terminaalne poolväärtusaeg on 3...5 tundi. Keskmine näiline suukaudne kliirens on 363,8 l/h (CV% 81,3%).

Elimineeritakse peamiselt väljaheite kaudu, enamasti metaboliitidena. Pärast ühekordset suukaudset ^{14}C -märgistatud dasatiniibi annust elimineeritakse ligikaudu 89% 10 päeva vältel, 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 neerufunktsiooni halvenemine

Maksakahjustuse mõju selgitamiseks ühekordse annuse farmakokineetikale manustati dasatiniibi kaheksale mõõduka maksakahjustusega isikule annuses 50 mg ja viiele raske maksakahjustusega isikule annuses 20 mg võrreldes 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).

Dasatiniib ja selle metaboliidid erituvad minimaalselt neerude kaudu.

Lapsed

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

Laste farmakokineetika uuringus täheldatud annuse järgi normaliseeritud dasatiniibi ekspositsioon (C_{keskm} , C_{min} ja C_{max}) on sarnane 21 CP-KML ja 16 Ph+ ALL patsiendi seas.

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. Kahe uuringu koondatud andmed 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 vanuse grupis. Dasatiniibi farmakokineetika lastel näitas ravimi ekspositsiooni tõusu proportsionaalselt annuse suurendamisega. Olulist erinevust dasatiniibi farmakokineetikas lastel ja täiskasvanutel ei täheldatud. Tavapärasel annuses dasatiniibi C_{\max} , AUC (0-T) ja AUC (INF) geomeetrilised keskmised olid lastel ja täiskasvanutel erinevate annuste juures sarnased. Farmakokineetilisel mudeli põhineva simulatsiooni kohaselt annab kehakaalule vastava tableti annus, mida on kirjeldatud lõigus 4.2, samaväärse ekspositsiooni, kui tableti annus 60 mg/m². Neid andmeid tuleb silmas pidada patsientide üleviimisel tablettidelt dasatiniibi suukaudse suspensiooni pulbrile ja vastupidi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Dasatiniibi mittekliinilist ohutust hinnati *in vitro* ja *in vivo* uuringuseeriatest 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 kaasnes erütrotsüütide parameetrite minimaalsele kuni vähesele langusele luuüdi muutused; samasugused muutused ilmnesid madalama esinemissagedusega ahvidel. Lümfisüsteemi toksilisus rottidel väljendus lümfisüsteemi rakkude vähenemisena 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 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. Samal ajal *in vivo* ühekordse annuse telemeetrilises uuringus teadvusel 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 mikrotooma uuringus. Dasatiniib oli klastogeenne *in vitro*, põhjustades Hiina hamstri munasarja rakkude jagunemise.

Tavapärasel fertiilsusuuringus 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 uuringus põhjustas dasatiniib rottidel loote surma, millega kaasnes ka pesakonna suuruse vähenemine ning nii rottide kui ka küülikute loodetel skeletimuutused. Need toimed ilmsesid 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 ilmses 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 plasmakontsentratsioon (AUC) üldiselt võrdväärne ekspositsiooniga inimesel soovitatavate algannuste vahemiku 100 mg kuni 140 mg ööpäevas kasutamisel. Täheledatakse statistiliselt olulist emaka ja emakakaela lamerakk-kartsinoomide ning papilloomide kombineeritud esinemissageduse suurenemist emasloomadel suurte annuste ja isasloomadel prostata adenoomi esinemissageduse suurenemist väikeste annuste kasutamisel. Rottidel läbi viidud kartsinogeensusuuringu tulemuste olulisus inimestele ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Hüdroksüpropüültselluloos
Mikrokristalliline tselluloos
Metakrüülhape – metakrülaatkopolümeer (1:2)
Talk
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

Kattekiile

Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Keskmise ahelapikkusega triglütseriidid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

12 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Dasatinib Accordpharma 20 mg, 50 mg ja 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Alu/Alu blistrid (blistrid või perforatsioonid üksikannuselised blistrid).

Karbis on blistrid, milles on 56 või 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

Karbison perforatsioonid üksikannuselised blistrid, milles on 56 x 1 või 60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Dasatinib Accordpharma 80 mg, 100 mg ja 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Alu/Alu blistrid (blistrid või perforatsioonid üksikannuselised blistrid).

Karbis on blistrid, milles on 30 või 56 õhukese polümeerikattega tabletti blisterriba.

Karbis on perforatsioonid üksikannuselised blistrid, milles on 30 x 1 või 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kogemata muljutud või murdunud tablettide käsitlemisel on soovitatav kasutada ühekordseid lateks- või nitrilkindaid, et vähendada nahaga kokkupuute riski.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Dasatinib Accordpharma 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/21/1541/001

EU/1/21/1541/002

EU/1/21/1541/003

EU/1/21/1541/004

Dasatinib Accordpharma 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/21/1541/005

EU/1/21/1541/006

EU/1/21/1541/007

EU/1/21/1541/008

Dasatinib Accordpharma 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/21/1541/009
EU/1/21/1541/010
EU/1/21/1541/011
EU/1/21/1541/012

Dasatinib Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/21/1541/013
EU/1/21/1541/014
EU/1/21/1541/015
EU/1/21/1541/016

Dasatinib Accordpharma 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/21/1541/017
EU/1/21/1541/018
EU/1/21/1541/019
EU/1/21/1541/020

Dasatinib Accordpharma 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/21/1541/021
EU/1/21/1541/022
EU/1/21/1541/023
EU/1/21/1541/024

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. märts 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Pharmascience International Limited
1st Floor Iacovides Tower, 81-83 Griva Digeni Avenue
Nicosia, 1090
Küpros

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I Lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

▪ Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

▪ Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dasatinib Accordpharma 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dasatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg dasatiniibi.

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1541/001
EU/1/21/1541/002
EU/1/21/1541/003
EU/1/21/1541/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Dasatinib Accordpharma 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dasatinib Accordpharma 20 mg tabletid
dasatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dasatinib Accordpharma 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dasatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg dasatiniibi.

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1541/005
EU/1/21/1541/006
EU/1/21/1541/007
EU/1/21/1541/008

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Dasatinib Accordpharma 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dasatinib Accordpharma 50 mg tabletid
dasatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dasatinib Accordpharma 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dasatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 70 mg dasatiniibi.

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1541/009
EU/1/21/1541/010
EU/1/21/1541/011
EU/1/21/1541/012

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Dasatinib Accordpharma 70 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dasatinib Accordpharma 70 mg tabletid
dasatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dasatinib Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dasatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg dasatiniibi.

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1541/013
EU/1/21/1541/014
EU/1/21/1541/015
EU/1/21/1541/016

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Dasatinib Accordpharma 80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dasatinib Accordpharma 80 mg tabletid
dasatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dasatinib Accordpharma 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dasatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg dasatiniibi.

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1541/017
EU/1/21/1541/018
EU/1/21/1541/019
EU/1/21/1541/020

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Dasatinib Accordpharma 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dasatinib Accordpharma 100 mg tabletid
dasatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dasatinib Accordpharma 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dasatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 140 mg dasatiniibi.

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1541/021
EU/1/21/1541/022
EU/1/21/1541/023
EU/1/21/1541/024

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Dasatinib Accordpharma 140 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dasatinib Accordpharma 140 mg tabletid
dasatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Dasatinib Accordpharma 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Dasatinib Accordpharma 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Dasatinib Accordpharma 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Dasatinib Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Dasatinib Accordpharma 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Dasatinib Accordpharma 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dasatiniib

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Dasatinib Accordpharma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Dasatinib Accordpharma kasutamist
3. Kuidas Dasatinib Accordpharma't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Dasatinib Accordpharma't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Dasatinib Accordpharma ja milleks seda kasutatakse

Dasatinib Accordpharma sisaldab toimeainet dasatiniib. Seda ravimit kasutatakse kroonilise müeloidse leukeemia (KML) raviks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 1 aasta vanusest. Leukeemia on vere valgeliblede vähk. Valgelibled aitavad tavaliselt organismil infektsioonidega võidelda. KML põdevatel inimestel hakkavad granulotsüütideks nimetatavad valgelibled ohtralt paljunema. Dasatinib Accordpharma takistab nende leukeemiarakkude paljunemist.

Dasatinib Accordpharma't kasutatakse ka Philadelphia kromosoomiga (Ph+) ägeda lümfoblastleukeemia (ALL) raviks täiskasvanutel, noorukitel ja vähemalt 1-aastastel lastel ning lümfoblastse KML raviks täiskasvanutel, kes ei ole abi saanud eelnevatest ravidest. ALL põdevatel inimestel paljunevad lümfotsüütideks nimetatavad valgelibled liiga kiiresti ja elavad liiga kaua. Dasatinib Accordpharma pidurdab nende leukeemiarakkude paljunemist.

Kui teil tekib küsimusi Dasatinib Accordpharma toime kohta või miks see ravim teile välja kirjutati, siis küsige seda oma arsti käest.

2. Mida on vaja teada enne Dasatinib Accordpharma võtmist

Dasatinib Accordpharma't ei tohi võtta

- kui olete dasatiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

Kui teil võib esineda allergia, siis konsulteerige arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Dasatinib Accordpharma kasutamist pidage nõu oma arstiga.

- kui te kasutate **verd vedeldavaid** või verehüüvete teket vältivaid ravimeid (vt „Muud ravimid ja Dasatinib Accordpharma”);
- kui teil on või on varem esinenud häireid maksa või südame töös;
- kui teil **tekib õhupuudus, valu rinna piirkonnas või köha** Dasatinib Accordpharma kasutamise ajal, sest see võib osutada vedelikupeetusele kopsudes või rindkeres (esineb sagedamini patsientidel vanuses 65 aastat ja üle selle) või muutuste tõttu kopsusid varustavates veresoontes;
- kui teil on kunagi olnud või võib praegu olla B-hepatiidi infektsioon. Dasatinib Accordpharma võib põhjustada B-hepatiidi taasaktiveerumist, mis võib mõnel juhul põhjustada surma. Enne ravi algust kontrollib arst patsiente hoolikalt selle infektsiooni nähtude suhtes;
- kui teil tekivad Dasatinib Accordpharma kasutamise ajal verevalumid, verejooks, palavik, väsimus ja segasus, võtke ühendust oma arstiga. See võib olla veresoonte kahjustuse ilming, mida nimetatakse trombootiliseks mikroangiopaatiaks (TMA).

Arst jälgib regulaarselt teie seisundit, kontrollimaks kas Dasatinib Accordpharma avaldab soovitud toimet. Samuti tehakse teil Dasatinib Accordpharma kasutamise ajal regulaarselt vereanalüüse.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit noorematele kui üheaastastele lastele. Dasatinib Accordpharma kasutamiskogemus selles vanuserühmas on vähene. Dasatinib Accordpharma't kasutataval lastel tuleb hooliga jälgida luude kasvu ja arengut.

Muud ravimid ja Dasatinib Accordpharma

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Dasatinib Accordpharma't töödeldakse peamiselt maksas. Mõned ravimid võivad samaaegsel kasutamisel mõjustada Dasatinib Accordpharma toimet.

Järgmisi ravimeid ei tohi koos Dasatinib Accordpharma'ga kasutada:

- **seentevastased ravimid** ketokonasool, itrakonasool;
- **antibiootikumid** erütromütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin;
- **viirusvastane ravim** ritonaviir;
- **langetõvevastased ravimid** fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal;
- **tuberkuloosi ravim** rifampitsiin;
- **maohappe eritumist vähendavad ravimid** famotidiin, omeprasool;
- lihtnaistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed ravimid, mida saab osta ilma retseptita ning mida kasutatakse **depressiooni** ja muude seisundite raviks.

Ärge kasutage maohappeid neutraliseerivaid ravimeid (**antatsiide**, nt alumiiniumhüdroksiidi või magneesiumhüdroksiidi) **2 tundi enne või 2 tundi pärast Dasatinib Accordpharma manustamist.**

Teatage oma arstile, kui te võtate **verd vedeldavat** või verehüüvete vältimiseks kasutatavat ravimit.

Dasatinib Accordpharma koos toidu ja joogiga

Ärge võtke Dasatinib Accordpharma't koos greipfruudiga või greipfruudimahlaga.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, siis pidage enne selle ravimi kasutamist **nõu oma arstiga**. **Dasatinib Accordpharma't ei tohi kasutada raseduse ajal**, välja arvatud tungival vajadusel. Arst arutab teiega Dasatinib Accordpharma rasedusaegsest kasutamisest tulenevaid võimalikke riske.

Nii meestel kui naistel, kes kasutavad Dasatinib Accordpharma't, soovitatakse ravi ajal kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rääkige arstile, kui te imetate last. Kui te kasutate Dasatinib Accordpharma't, tuleb imetamine lõpetada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Olge autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel eriti ettevaatlik, kui tunnete endal kõrvaltoimeid, nagu peeringlus ja hägune nägemine.

Dasatinib Accordpharma sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist pidama nõu oma arstiga.

Dasatinib Accordpharma sisaldab isopropüülalkoholi

Ravim sisaldab isopropüülalkoholi tootmisprotsessi käigus tekkinud jäägina.

3. Kuidas Dasatinib Accordpharma't võtta

Dasatinib Accordpharma määravad ainult arstid, kellel on kogemusi leukeemia ravis. Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Dasatinib Accordpharma't määratakse täiskasvanutele ja lastele alates 1 aasta vanusest.

Soovituslik algannus KML kroonilises faasis täiskasvanud patsientidele on 100 mg üks kord ööpäevas.

Soovituslik algannus aktseleeratsioonifaasis või blastses kriisis KML või Ph+ALL täiskasvanud patsientidele on 140 mg üks kord ööpäevas.

KML kroonilises faasis või Ph+ ALL lastele annustatakse vastavalt kehakaalule. Dasatinib Accordpharma't manustatakse suu kaudu üks kord ööpäevas, kas Dasatinib Accordpharma tablettidena või dasatiniibi suukaudse suspensiooni pulbrina. Dasatinib Accordpharma tablette ei soovitata kasutada alla 10 kg kaaluvatel patsientidel. Alla 10 kg kaaluvatel patsientidel ja patsientidel, kes ei saa neelata tablette, tuleb kasutada suukaudse suspensiooni pulbrit. Ühelt ravimvormilt teisele üle minnes võib vajalik olla annuse muutmine (nt tablettide ja suukaudse suspensiooni korral), seega te ei tohi ise ravimvormi vahetada.

Arst otsustab teie kehakaalu, võimalike kõrvaltoimete ja ravivastuse alusel, milline on teile sobiv ravimvorm ja annus. Dasatinib Accordpharma algannus lastele arvutatakse vastavalt kehakaalule nagu allpool näidatud:

Kehakaal (kg)^a	Ööpäevane annus (mg)
10 kuni vähem kui 20 kg	40 mg
20 kuni vähem kui 30 kg	60 mg
30 kuni vähem kui 45 kg	70 mg
alates 45 kg	100 mg

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

Dasatinib Accordpharma annustamise juhised alla 1 aastastele lastele puuduvad.

Olenevalt ravivastusest võib arst soovitada suuremat või väiksemat annust või ravi lühiajalist katkestamist. Suurema või väiksema annuse manustamiseks võib vajadusel kombineerida erinevaid ravimi tugevusi.

Kuidas Dasatinib Accordpharma't võtta

Manustage tabletid iga päev ühel ja samal ajal. Tabletid tuleb tervelt alla neelata. **Mitte purustada, lõigata või närida.** Mitte võtta tablette lahustatult. Te ei saa kindel olla, et saate õige annuse, kui te tablette purustate, lõikate või närite. Dasatinib Accordpharma tablette võib võtta kas koos toiduga või ilma.

Juhised Dasatinib Accordpharma käsitlemiseks

Dasatinib Accordpharma tableti purunemine on ebatõenäoline. Selle juhtumisel on soovitatav peale patsiendi teistel Dasatinib Accordpharma'ga kokkupuutuvatel isikutel kanda ravimi käsitlemisel kaitsekindaid.

Kui kaua te peate Dasatinib Accordpharma't võtma

Võtke Dasatinib Accordpharma't iga päev, niikaua kuni arst käsib ravi lõpetada. Võtke Dasatinib Accordpharma't kindlasti niikaua, kui arst on seda määranud.

Kui te võtate Dasatinib Accordpharma't rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju tablette, siis rääkige sellest **otsekohe** arstile. Vajalikuks võib osutada meditsiiniline järelevalve.

Kui te unustate Dasatinib Accordpharma't võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata. Võtke järgmine plaaniline annus selleks ettenähtud ajal.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

- **Järgnevad võivad olla raskete kõrvaltoimete sümptomid:**
 - kui teil esineb valu rinna piirkonnas, õhupuudus, köha ja minestamine;
 - kui teil tekivad ilma vigastuseta ootamatud verejooksud või verevalumid;
 - kui te märkate verd oma okses, väljaheites või uriinis või teil esineb musta värvi väljaheide;
 - kui teil esinevad **infektsiooni sümptomid**, nt palavik või tugevad külmavärinad;
 - kui teil esineb palavik, haavandid suus või kurgus, villid või naha ja/või limaskestade koorumine.
- Kui te täheldate endal mõnda nendest nähtudest, siis **rääkige sellest otsekohe arstile.**

Väga sagedad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui ühel kasutajal kümnest)

- **infektsioonid** (nii bakteriaalsed, viiruslikud kui ka seeninfektsioonid);
- **süda ja kopsud:** õhupuudus;
- **seedetrakti häired:** kõhulahtisus, iiveldus või oksendamine;
- **naha, juuste ja silmade kahjustused ning üldised häired:** nahalööve, palavik, näo, käe- ja jalalabade turse, peavalu, väsimus või nõrkustunne, verejooks;
- **valu:** lihasvalu (ravi ajal või pärast ravi lõpetamist), kõhuvalu;
- **uuringute tulemused: väike** vereliistakute arv, väike vere valgeliblede arv (neutropeenia), kehvveresus, vedeliku kogunemine kopsude ümber.

Sagedad kõrvaltoimed (võib esineda kuni ühel kasutajal kümnest)

- **infektsioonid:** kopsupõletik, herpesviiruse infektsioon (sh tsütomegaloviiruse (CMV) infektsioon), ülemiste hingamisteede infektsioon, vere või kudede raske infektsioon (kaasa arvatud aeg-ajalt letaalse lõppega esinenud juhud);
- **süda ja kopsud:** südamepekslemine, südame ebaregulaarne löögisagedus, südame paispuudulikkus, südamelihase nõrkus, kõrge vererõhk, vererõhu kõrgenemine kopsus, köha;

- **seedetrakti häired:** söögiisu muutumine, maitsmisaistingu muutused, kõhupuhitus, jämesoolepõletik, kõhukinnisus, kõrvetised, suu limaskesta haavandid, kehakaalu tõus, kehakaalu langus, mao limaskesta põletik;
- **naha, juuste ja silmade kahjustused ning üldised häired:** naha kirvendus, sügelus, kuivus, akne, nahapõletik, kumin kõrvades, juuste väljalangemine, liighigistamine, nägemishäired (sealhulgas hägune nägemine ja häiritud nägemine), silmade kuivus, verevalumid, depressioon, unetus, õhetus, pearinglus, põrutused (verevalumid), isutus, unisus, laialdane turse;
- **valu:** liigesevalu, lihasnõrkus, valu rinna piirkonnas, käe- ja jalalabade valu, külmavärinad, lihaste ja liigeste jäikus, lihaskrambid;
- **uuringute tulemused:** vedelik südame ümbruses, vedelik kopsudes, südame rütmihäired, palavikuga kulgev neutrofiilide vähesus, seedetrakti verejooks, kusihaape kõrge sisaldus veres.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni ühel kasutajal sajast)

- **süda ja kopsud:** müokardi infarkt (sh letaalse lõppega), südant ümbritseva südamepauna põletik, südame ebaregulaarne löögisagedus, südame verevarustuse puudulikkusest tingitud valu rinnus (rinnaangiin), madal vererõhk, hingamisraskust põhjustav hingamisteede ahenemine, astma, vererõhu kõrgenemine kopsuarterites;
- **seedetrakti häired:** pankreatiit, peptiline haavand, söögitoru põletik, paisunud kõht, pärakulõhed, neelamisraskus, sapipõiepõletik, sapijuhade ummistus, gastroösofageaalne refluks (seisund, kus maohape ja muu maosisu tõuseb üles kurku);
- **naha, juuste, silma ja üldised häired:** allergiline reaktsioon millega kaasnevad tundlikud punased külmud nahal (nodoosne erüteem), ärevus, segasus, meeleolu kõikumine, sugutungihäire vähenemine, minestamine, treemor, silma punetust ja valu põhjustav silmapõletik, punaste tundlike ja selgelt eristuvate naastudega ning äkki tekkiva palavikuga ja valgete vereliblede arvu tõusuga algav nahahaigus (neutrofiilne dermatoos), kuulmislangus, valgustundlikkus, nägemise halvenemine, suurenenud pisaravool, naha pigmentatsiooni häire, nahaaluse rasvkoe põletik, nahahaavand, villidega nahareaktsioonid, küünte kahjustus, juuste väljalangemine, labakäe-labajala nahareaktsioon, neerupuudulikkus, sage urineerimine, rindade suurenemine meestel, menstruaatsioonihäired, üldine nõrkus ja ebamugavustunne, kilpnäärme funktsiooni vähenemine, tasakaaluhäired kõndimisel, osteonekroos (haigus mille korral väheneb luude verevarustus, mis võib põhjustada luukoe kadu ja luu nekroosi), artriit, nahaturse kehapiinal;
- **valu:** veenipõletik, mis võib põhjustada punetuse, tundlikkuse ja turse teket, kõõlusepõletik;
- **aju:** mälukaotus;
- **uuringute tulemused:** kõrvalekalded vereproovi tulemustes ning võimalik neerufunktsiooni kahjustus mille põhjustavad häviva kasvaja laguproduktid (tuumori lüüsi sündroom), albumiini madal tase veres, lümfotsüütide (valged verelible) madal tase veres, kolesterooli kõrge tase veres, lümfisõlmede turse, koljusisene verejooks, südame elektrilise aktiivsuse ebakorrapärasus, südame laienemine, maksapõletik, valk uriinis, vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine (ensüüm, mida peamiselt leidub südames, ajus ja skeletilihastes), troponiini aktiivsuse suurenemine (ensüüm, mida leidub peamiselt südame ja skeletilihastes), gamma-glutamültransferaasi aktiivsuse suurenemine (peamiselt maksas leiduv ensüüm), piimjas vedelik kopsude ümber (küllotooraks).

Harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni ühel kasutajal tuhandest)

- **süda ja kopsud:** südame parema vatsakese laienemine, südamelihase põletik, südamelihase verevarustuse häirest tekkinud sümptomite kogum (äge koronaarsündroom), südame seiskumine (verevoolu peatumine südamest), koronaararterite (südame) isheemiatõbi, südant ja kopsu katva koe põletik, verehüübed, verehüübed kopsus;
- **seedetrakti häired:** oluliste toitainete nagu proteiinid kadu seedetraktis, soolesulgus, anaalfistul (ebanormaalne ühenduskanal pärakukanali ja naha vahel), neerufunktsiooni halvenemine, suhkurtõbi;
- **naha, juuste, silma ja üldised häired:** krambid, nägemisnärvipõletik mis võib põhjustada osalise või täieliku nägemiskaotuse, sinakaspunased laigud nahal, ebanormaalselt suurenenud

- kilpnäärme funktsioon, kilpnäärme põletik, ataksia (seisund, mille korral on häiritud lihaste koordinatsioon), raskused kõndimisel, nurisünnitus, naha veresoonte põletik, naha fibroos;
- **aju:** insult, verevarustuse häirest põhjustatud neuroloogilise häire ajutine episood, näonärvi paralüüs, dementsus;
- **immuunsüsteem:** raske allergiline reaktsioon;
- **luustik, lihased ning sidekude:** liigeseid moodustavate luude ümarate otste (epifüüsi) aeglustunud moodustumine; kasvu aeglustumine või mahajäämus.

Muud teatatud kõrvaltoimed, mille sagedus ei ole teada (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- kopsupõletik;
- verejooks maos või sooltes, mis võib lõppeda surmaga;
- B-hepatiidi infektsiooni taastekkimine (reaktiveerumine), kui teil on varem olnud B-hepatiit (teatud maksanakkus);
- reaktsioon palaviku, villidega nahal ja limaskestade haavandumisega;
- neeruhaigus, millega kaasnevad sümptomid, sealhulgas turse ja normist erinevad laborianalüüside vastused nagu valk uriinis ja madal valgusisaldus veres;
- veresoonte kahjustus, mida nimetatakse trombootiliseks mikroangiopaatiaks (TMA), sealhulgas punaste vereliblede arvu vähenemine, trombotsüütide arvu vähenemine ja trombide (verehüüvete) teke.

Arst kontrollib teid ravi ajal nende toimete avaldumise osas.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, **pidage nõu oma arsti või apteekriga**. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Dasatinib Accordpharma't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril või karbil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Dasatinib Accordpharma sisaldab

- Toimeaine on dasatiniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg või 140 mg dasatiniibi.
- Teised abiained on:
 - *Tableti sisu:* laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 „Dasatinib Accordpharma sisaldab laktoosi”), hüdroksüpropüültselluloos, mikrokristalliline tselluloos, metakrüülhape – metakrülaatkopolümeer (1:2), talk, naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat.
 - *Kate:* hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), keskmise ahelapikkusega triglütseriidid.

Kuidas Dasatinib Accordpharma välja näeb ja pakendi sisu

Dasatinib Accordpharma 20 mg: õhukese polümeerikattega tabletid on valged või peaaegu valged, ümmargused 5,6 mm läbimõõduga kaetud tabletid, mille ühel küljel on pimetrukis „DAS“ ja teisel küljel „20“.

Dasatinib Accordpharma 50 mg: õhukese polümeerikattega tabletid on valged või peaaegu valged, ovaalsed 5,7 x 10,6 mm kaetud tabletid, mille ühel küljel on pimetrukis „DAS“ ja teisel küljel „50“.

Dasatinib Accordpharma 70 mg õhukese polümeerikattega tablett on valge või peaaegu valge, ümmargune 8,7 mm läbimõõduga kaetud tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „DAS“ ja teisel küljel „70“.

Dasatinib Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tablett on valge või peaaegu valge, kolmnurkse kujuga 9,9 x 10,2 mm kaetud tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „DAS“ ja teisel küljel „80“.

Dasatinib Accordpharma 100 mg õhukese polümeerikattega tablett on valge või peaaegu valge, ovaalne 7,1 x 14,5 mm kaetud tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „DAS“ ja teisel küljel „100“.

Dasatinib Accordpharma 140 mg õhukese polümeerikattega tablett on valge või peaaegu valge, ümmargune 11 mm läbimõõduga kaetud tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „DAS“ ja teisel küljel „140“.

Dasatinib Accordpharma 20 mg, 50 mg või 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval karpides, milles on 56 või 60 õhukese polümeerikattega tabletti ja karpides, kus on perforatsioonid üksikannuselised blisterid, milles on 56 x 1 või 60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Dasatinib Accordpharma 80 mg, 100 mg või 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval karpides, milles on 30 või 56 õhukese polümeerikattega tabletti ja karpides, kus on perforatsioonid üksikannuselised blisterid, milles on 30 x 1 või 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti .

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

Tootja

Pharmascience International Limited
1st Floor Iacovides Tower, 81-83 Griva Digeni Avenue
Nicosia, 1090
Küpros

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.