|  |
| --- |
| See dokument on ravimi Kayfanda heakskiidetud ravimiteave, milles kuvatakse märgituna pärast eelmist menetlust (EMEA/H/C/006251/0000) tehtud muudatused, mis mõjutavad ravimiteavet.  Lisateave on Euroopa Ravimiameti veebilehel:  <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dasatinib-accord-healthcare> |

**I LISA**

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

# RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Dasatinib Accord Healthcare 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Dasatinib Accord Healthcare 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid

# KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab dasatiniibmonohüdraati, mis vastab 20 mg dasatiniibile.

*Teadaolevat toimet omav abiaine*

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ligikaudu 25 mg laktoosi.

Dasatinib Accord Healthcare 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab dasatiniibmonohüdraati, mis vastab 50 mg dasatiniibile.

*Teadaolevat toimet omav abiaine*

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ligikaudu 62 mg laktoosi.

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab dasatiniibmonohüdraati, mis vastab 70 mg dasatiniibile.

*Teadaolevat toimet omav abiaine*

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ligikaudu 87 mg laktoosi.

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab dasatiniibmonohüdraati, mis vastab 80 mg dasatiniibile.

*Teadaolevat toimet omav abiaine*

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ligikaudu 100 mg laktoosi.

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab dasatiniibmonohüdraati, mis vastab 100 mg dasatiniibile.

*Teadaolevat toimet omav abiaine*

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 125 mg laktoosi.

Dasatinib Accord Healthcare 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab dasatiniibmonohüdraati, mis vastab 140 mg dasatiniibile.

*Teadaolevat toimet omav abiaine*

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 175 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

# RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge või peaaegu valge, kaksikkumer, ligikaudu 5,5 mm ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükis „IV1“ ja teine külg on sile.

Dasatinib Accord Healthcare 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge või peaaegu valge, kaksikkumer, ligikaudu 10,70 x 5,70 mm ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükis „IV2“ ja teine külg on sile.

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge või peaaegu valge, kaksikkumer, ligikaudu 8,7 mm ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükis „IV3“ ja teine külg on sile.

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge või peaaegu valge, kaksikkumer, ligikaudu 10,20 x 9,95 mm kolmnurkse kujuga õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükis „IV4“ ja mille teine külg on sile.

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge või peaaegu valge, kaksikkumer, ligikaudu14,70 x 7,10 mm ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükis „IV5“ ja teine külg on sile.

Dasatinib Accord Healthcare 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge või peaaegu valge, kaksikkumer, ligikaudu 10,9 mm ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükis „IV6“ ja teine külg on sile.

# KLIINILISED ANDMED

## Näidustused

Dasatinib Accord Healthcare 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 Accord Healthcare 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 kemoteraapiaga.

## 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 dasatiniibi 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 dasatiniibi kasutamise kohta alla 1 aasta vanustel lastel.

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

Tabel 1: Dasatinib Accord Healthcare 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 Dasatinib Accord Healthcare’ga täiskasvanutel, kellel oli Ph+ KML-CP, aktseleratsiooni, müeloidses või lümfoidses 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 ravi dasatiniibiga pidevalt, lisatuna järjestikustele kemoteraapia 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 dasatiniib 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 dasatiniibi kombinatsioonis kemoteraapiaga.

*Annuse kohandamine 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 kemoteraapiaga, 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 x 109/l ja/või  trombotsüüdid < 50 x 109/l | 1 Katkestada ravi kuni neutrofiilid ≥ 1,0 x 109/l ja trombotsüüdid ≥ 50 x 109/l.  2 Jätkata ravi algannusega.  3 Kui trombotsüüte on < 25 x 109/l ja/või neutrofiile korduvalt < 0,5 x 109/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 (esmase 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 x 109/l ja/või  trombotsüüdid < 10 x 109/l | 1 Kontrollida, kas tsütopeenia on seotud leukeemiaga (luuüdi aspiraat või biopsia).  2 Kui tsütopeenia ei ole leukeemiaga seotud, siis katkestada ravi, kuni neutrofiilid ≥ 1,0 x 109/l ja trombotsüüdid ≥ 20 x 109/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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1. Tsütopeenia püsimisel üle 3 nädala kontrollida, kas tsütopeenia on seotud leukeemiaga (luuüdi aspiraat või biopsia).  2. Kui tsütopeenia ei ole leukeemiaga seotud, siis katkestada ravi, kuni neutrofiilid ≥ 1,0 x 109/l ja trombotsüüdid ≥ 75 x 109/l ning jätkata seejärel algannusega või vähendatud annusega.  3. Kui tsütopeenia kordub, korrata luuüdi aspiraati/biopsiat ning jätkata ravi vähendatud annusega. | **Annus (maksimaalne ööpäevane annus)** | | | | |
|  |  | **Esialgne algannus** | | **Ühekordne annuse vähendamine** | **Kahekordne annuse vähendamine** |
|  | **Tabletid** | 40 mg  60 mg  70 mg  100 mg | 20 mg  40 mg  60 mg  80 mg | | \*  20 mg  50 mg  70 mg |

\*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 ravi dasatiniibiga katkestada ning seda võib hiljem taasalustada 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 ravi dasatiniibiga katkestada ja seda võib taasalustada sama annusetaseme juures siis, kui alustatakse järgmist ravitsüklit. 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/μl (0,5 x 109/l), seejärel võib ravi taasalustada täisannusega. Kui luuüdi tsellulaarsus on > 10%, võib kaaluda ravi taasalustamist dasatiniibiga.

*Mittehematoloogilised kõrvaltoimed*

Dasatiniibi kasutamisel mõõduka, 2. astme mittehematoloogilise kõrvaltoime tekkimisel tuleb katkestada ravi kuni kõrvaltoime möödumiseni või ravieelsele tasemele taastumiseni. Esimese juhtumi korral jätkake ravi varasema annusega ning korduva kõrvaltoime korral vähendatud annusega. Kui dasatiniibi kasutamise ajal tekivad rasked 3. või 4. astme 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 kõrvaltoimetega KML-CP lastel tuleb järgida ülaltoodud juhiseid annuse vähendamiseks hematoloogiliste kõrvaltoimete korral. Mittehematoloogiliste kõrvaltoimetega 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 taasalustada sama annusega.

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

*Annuse vähendamine tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegse kasutamise korral*

Vältida tuleb tugevate CYP3A4 inhibiitorite ja greibimahla kasutamist koos Dasatinib Accord Healthcare’ga (vt lõik 4.5). Võimalusel tuleb valida mõni teine samaaegselt kasutatav ravim, millel puudub või on minimaalne ensüüme inhibeeriv toime. Kui Dasatinib Accord Healthcare’d peab manustama koos tugeva CYP3A4 inhibiitoriga, kaaluda annuse vähendamist:

* 40 mg-ni ööpäevas patsientidel, kes saavad Dasatinib Accord Healthcare’d 140 mg tableti ööpäevas.
* 20 mg-ni ööpäevas patsientidel, kes saavad Dasatinib Accord Healthcare’d 100 mg tableti ööpäevas.
* 20 mg-ni ööpäevas patsientidel, kes saavad Dasatinib Accord Healthcare’d 70 mg tableti ööpäevas.

Patsientidel, kes saavad Dasatinib Accord Healthcare’d annuses 60 mg või 40 mg ööpäevas, tuleb kaaluda ravi katkestamist Dasatinib Accord Healthcare’ga kuni CYP3A4 inhibiitoriga ravi lõpetamiseni või üleminekut väiksemale annusele, kasutades dasatiniibi suukaudse suspensiooni pulbri ravimvormi (vt dasatiniibi suukaudse suspensiooni pulbri ravimi omaduste kokkuvõte). Pärast inhibiitori ärajätmist ja enne ravi taasalustamist Dasatinib Accord Healthcare’ga peab aset leidma umbes 1-nädalane inhibiitori organismist eritumise periood.

Dasatinib Accord Healthcare 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 Accord Healthcare ei ole pärast annuse vähendamist talutav, tuleb kas lõpetada ravi tugeva CYP3A4 inhibiitoriga või katkestada ravi Dasatinib Accord Healthcare’ga kuni inhibiitoriga ravi lõpetamiseni. Pärast inhibiitori ärajätmist ja enne Dasatinib Accord Healthcare 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 Accord Healthcare’d ettevaatusega (vt lõik 5.2).

*Neerukahjustus*

Neerukahjustusega patsientidel ei ole dasatiniibi 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 imatiniibiga ravi 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 Accord Healthcare’d 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 Accord Healthcare’d võib võtta koos toiduga või ilma ning tuleb võtta järjepidevalt, kas hommikul või õhtul (vt lõik 5.2). Dasatinib Accord Healthcare’d ei tohi võtta koos greipfruudiga või greipfruudi mahlaga (vt lõik 4.5).

## Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

## 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 kasutavatel 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, dihüdroergotamiin) (vt lõik 4.5).

Dasatiniibi kasutamine koos histamiin-2 (H2) antagonisti (nt famotidiin), prootonpumba inhibiitori (nt omeprasool) või alumiiniumhüdroksiidi/magneesiumhüdroksiidiga võib vähendada dasatiniibi toimet. Seetõttu ei ole H2-antagoniste ega prootonpumba inhibiitoreid soovitatav koos dasatiniibiga kasutada ning alumiiniumhüdroksiidi/magneesiumhüdroksiidi preparaate on soovitatav manustada kuni 2 tundi enne või pärast dasatiniibi (vt lõik 4.5).

Patsientide erirühmad

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

Olulised kõrvaltoimed

*Müelosupressioon*

Ravi dasatiniibiga 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 monoteraapiana, 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 kemoteraapiaga, tuleb täielik vereanalüüs teha enne iga kemoteraapia tsükli algust ja vastavalt kliinilisele näidustusele. Kemoteraapia 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 Toxity Criteria,* CTC) 4. astme trombotsütopeeniaga. Seedetrakti CTC 3. või 4. astme verejooks esines 6%-l kaugelearenenud KML patsiendil, kes vajasid tavaliselt ravimi ärajätmist ja vereülekannet. Teisi 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 osutuda 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. Külotooraksi juhtudest on teatatud ka pleuraefusiooniga patsientidel (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 tuleb 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 soovituste kohaselt (vt lõik 4.2) tuleb vastavalt hinnangule kas vähendada dasatiniibi annuseid või katkestada ravi. Kui mingeid põhjusi ei leita ning kui annuse vähendamisel või ravi katkestamisel seisund ei parane, tuleb kaaluda PAH diagnoosi. Diagnoosimisel tuleb lähtuda tavapärastest ravijuhenditest. Kui PAH leiab kinnitust, tuleb ravi dasatiniibiga lõpetada. Edasine jälgimine peab toimuma vastavalt tavapärastele ravijuhenditele. Dasatiniibiga ravitud PAH patsientidel on täheldatud dasatiniibiga ravi 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 pikenemisest kõrvaltoimena mõlema rühma ühel patsiendil (< 1%) pärast vähemalt 60 kuud kestnud jälgimist. Võrreldes ravieelsega oli QTcF pikenemise 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 imatiniibiga ravi suhtes resistentsel või seda mitte taluval patsiendil esines kõrvaltoimena teatatud QTc pikenemist 15 patsiendil (1%). QTcF > 500 ms esines 21 patsiendil (1%).

Dasatiniibi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on või võib tekkida QTc pikenemine. Nende hulka kuuluvad hüpokaleemia ja hüpomagneseemiaga patsiendid; patsiendid, kellel on kaasasündinud pika QT sündroom; patsiendid, kes tarvitavad arütmiavastaseid ravimeid või teisi ravimeid, mis põhjustavad QT pikenemist ning kumulatiivse antratsükliini suurte annustega ravi 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 pikenemine 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 diaforees.

Selliste kliiniliste nähtude ja sümptomite tekkimisel on arstidel soovitatav katkestada ravi dasatiniibiga ja kaaluda alternatiivset KML spetsiifilist ravi. Pärast taastumist tuleb enne ravi taasalustamist hinnata patsiendi funktsionaalset seisundit. Dasatiniibi taasalustamisel võib nõrga/mõõduka kõrvaltoime (≤ aste 2) korral jätkata varasema annusega või raske kõrvaltoime korral (≥ 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 dasatiniibiga ravi 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 reaktivatsioon*

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

Kliinilistes uuringutes on dasatiniibiga ravitud lastel täheldatud kasvu pidurdumist (vt lõik 4.8). Maksimaalselt 2 aastat kestnud ravi järel on täheldatud oodatava pikkuse langustendentsi samal määral, nagu ainult kemoteraapiat kasutades, ilma et see mõjutaks oodatavat kehakaalu ja kehamassi indeksit ning omamata seost hormonaalsete kõrvalekalletega või teiste laboratoorsete näitajatega. Lastel on soovitatav jälgida luude kasvu ja arengut.

Abiained

*Laktoos*

Ravim sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

*Naatrium*

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes õhukese polümeerikattega tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## 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, ritonaviir, telitromütsiin, greipfruudimahl) samaaegne kasutamine võib tugevdada dasatiniibi toimet.

Seetõttu ei ole dasatiniibi kasutavatel 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, fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või lihtnaistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid), võivad samuti suurendada ja langetada dasatiniibi kontsentratsiooni plasmas. Sellepärast ei ole soovitav 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 Cmax 42%. Dasatiniibi kasutavatel 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 Cmax 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 suureneda CYP3A4 substraadi toime. Uuringus tervetel katsealustel suurendas ühekordne 100 mg dasatiniibi annus simvastatiini, tuntud CYP3A4 substraadi, AUC-d ja Cmax 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, dihüdroergotamiin]), 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.

## 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 neuraaltoru 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. Füüsikalis-keemilised ja olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed ei välista dasatiniibi eritumist rinnapiimaga ja ohtu imikule.

Imetamine tuleb Dasatinib Accord Healthcare’ga 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.

## Toime reaktsioonikiirusele

Dasatinib Accord Healthcare mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiente tuleb hoiatada, et nad võivad tunda ravi ajal dasatiniibiga kõrvalnähte nagu pearinglus ja nägemise hägunemine. Sellepärast peab olema ettevaatlik autojuhtimisel või masinate käsitsemisel.

## Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Allpool on toodud dasatiniibi monoteraapia 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 kaugelearenenud faasis KML või Ph+ ALL täiskasvanud patsienti ja 188 last.

Kroonilises või kaugelearenenud 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 kaugelearenenud faasis 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-l (1,5%).

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelis

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt dasatiniibi monoteraapiat saanud patsientidel esinesid järgmised kõrvaltoimed, välja arvatud kõrvalekalded laborianalüüside tulemustes (tabel 5).

Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemide kaupa ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedus defineeritakse: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 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** | |
| *Väga sage* | infektsioon (sh bakteriaalne, viiruslik, seennakkus, täpsustamata) |
| *Sage* | 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) |
| *Teadmata* | B-hepatiidi reaktivatsioon |
| **Vere- ja lümfisüsteemi häired** | |
| *Väga sage* | müelosupressioon (sealhulgas aneemia, neutropeenia, trombotsütopeenia) |
| *Sage* | febriilne neutropeenia |
| *Aeg-ajalt* | lümfadenopaatia, lümfopeenia |
| *Harv* | erütrotsüütide aplaasia |
| **Immuunsüsteemi häired** | |
| *Aeg-ajalt* | ülitundlikkus (sh *erythema nodosum*) |
| Harv | anafülaktiline šokk |
| **Endokriinsüsteemi häired** | |
| *Aeg-ajalt* | hüpotüroidism |
| *Harv* | hüpertüroidism, türoidiit |
| **Ainevahetuse ja toitumishäired** | |
| *Sage* | isu muutuseda, hüperurikeemia |
| *Aeg-ajalt* | tuumori lüüsi sündroom, hüpoalbumineemia, hüperkolesteroleemia |
| *Harv* | suhkurtõbi |
| **Psühhiaatrilised häired** | |
| *Sage* | depressioon, unetus |
| *Aeg-ajalt* | ärevus, segasusseisund, meeleolu labiilsus, libiido vähenemine |
| **Närvisüsteemi häired** | |
| *Väga sage* | peavalu |
| *Sage* | neuropaatia (sh perifeerne neuropaatia), pearinglus, maitsehäired, unisus |
| *Aeg-ajalt* | KNS hemorraagia\*b, minestus, treemor, amneesia, tasakaaluhäired |
| *Harv* | tserebrovaskulaarne atakk, transitoorne isheemiline atakk, krambid, nägemisnärvi neuriit, VII närvi paralüüs, dementsus, ataksia |
| **Silma kahjustused** | |
| *Sage* | nägemishäired (sealhulgas nägemise häirumine, ähmane nägemine ja vähenenud nägemisteravus), silmade kuivus |
| *Aeg-ajalt* | nägemise kahjustus, konjunktiviit, fotofoobia, suurenenud pisaravool |
| **Kõrva ja labürindi kahjustused** | |
| *Sage* | tinnitus |
| *Aeg-ajalt* | kuulmislangus, vertiigo |
| **Südame häired** | |
| *Sage* | südame paispuudulikkus / kardiaalne düsfunktsioon\*c, perikardi efusioon\*, arütmia (sh tahhükardia), palpitatsioonid |
| *Aeg-ajalt* | müokardiinfarkt (sh letaalse lõppega)\*, EKGs pikenenud QT aeg\*, perikardiit, ventrikulaarne arütmia (sh ventrikulaarne tahhükardia), rinnaangiin, kardiomegaalia,  T-saki muutused kardiogrammis, troponiinisisalduse suurenemine |
| *Harv* | *cor pulmonale*, müokardiit, äge koronaarsündroom, südameseiskus, PR intervalli pikenemine kardiogrammis, südame isheemiatõbi, pleuroperikardiit |
| *Teadmata* | kodade virvendus/kodade laperdus |
| **Vaskulaarsed häired** | |
| *Väga sage* | hemorraagia\*d |
| *Sage* | hüpertensioon, õhetus |
| *Aeg-ajalt* | hüpotensioon, tromboflebiit, tromboos |
| *Harv* | süvaveenide tromboos, emboolia, marmornahk |
| *Teadmata* | trombootiline mikroangiopaatia |
| **Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired** | |
| *Väga sage* | pleura efusioon\*, hingeldus |
| *Sage* | kopsuturse\*, pulmonaalne hüpertensioon\*, kopsu infiltratsioon, pneumoniit, köha |
| *Aeg-ajalt* | pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, bronhospasm, astma, külotooraks |
| *Harv* | pulmonaalne emboolia, äge respiratoorne distress-sündroom |
| *Teadmata* | interstitsiaalne kopsuhaigus |
| **Seedetrakti häired** | |
| *Väga sage* | kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu |
| *Sage* | gastrointestinaalne verejooks\*, koliit (kaasaarvatud neutropeeniline koliit), gastriit, katarr (sh mukosiit / stomatiit), düspepsia, kõhupuhitus, kõhukinnisus, suu pehmete kudede häired |
| *Aeg-ajalt* | pankreatiit (sealhulgas äge pankreatiit), mao- või kaksteistsõrmiksoole haavand, ösofagiit, astsiit\*, pärakulõhe, düsfaagia, gastroösofageaalne reflukshaigus |
| *Harv* | valgukaotusega gastroenteropaatia, iileus, anaalfistul |
| *Teadmata* | letaalse lõppega gastrointestinaalne hemorraagia\* |
| **Maksa ja sapiteede häired** | |
| *Aeg-ajalt* | hepatiit, koletsüstiit, kolestaas |
| **Naha ja nahaaluskoe kahjustused** | |
| *Väga sage* | nahalöövee |
| *Sage* | alopeetsia, dermatiit (sh ekseem), pruritus, akne, kuiv nahk, urtikaaria, hüperhidroos |
| *Aeg-ajalt* | neutrofiilne dermatoos, fotosensibilisatsiooni reaktsioon, pigmentatsiooni häired, pannikuliit, nahahaavand, villidega reaktsioonid, küünte kahjustused, palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroom, juuste väljalangemine |
| *Harv* | leukotsütoklastiline vaskuliit, naha fibroos |
| *Teadmata* | Stevensi-Johnsoni sündroomf |
| **Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused** | |
| *Väga sage* | luu- ja lihasvalug |
| *Sage* | artralgia, müalgia, lihasnõrkus, lihasjäikus, lihaskrambid |
| *Aeg-ajalt* | rabdomüolüüs, osteonekroos, lihaste põletik, tendiniit, artriit |
| *Harv* | hilinenud epifüüsi fusioon,h kasvu pidurdumineh |
| **Neerude ja kuseteede häired** | |
| *Aeg-ajalt* | neerukahjustus (sealhulgas neerupuudulikkus), sage urineerimine, proteinuuria |
| *Teadmata* | nefrootiline sündroom |
| **Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid** | |
| *Harv* | abort |
| **Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired** | |
| *Aeg-ajalt* | günekomastia, menstruatsioonihäired |
| **Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid** | |
| *Väga sage* | perifeerne ödeemi, kurnatus, palavik, näotursej |
| *Sage* | jõuetus, valud, valu rindkeres, generaliseerunud turse\*k, külmavärinad |
| *Aeg-ajalt* | halb enesetunne, muud pindmised tursedl |
| *Harv* | kõnnaku häired |
| **Uuringud** | |
| *Sage* | kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine |
| *Aeg-ajalt* | vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine, gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine |
| **Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused** | |
| *Sage* | 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 Stevensi-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 Lasteuuringutes 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, silmakoopa 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*

Ravi ajal dasatiniibiga 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 ravitutest 46 patsiendil esines pleura efusioon korduvalt. Seitsmeteistkümnel 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 ohjatav dasatiniibiga ravi katkestamise ning diureetikumide kasutamise või muude vajalike abistavate ravimeetmete rakendamisega (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

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

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

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

Pleuraefusiooniga patsientidel on teatatud külotooraksi juhtude esinemisest. Mõned külotooraksi juhud lahenesid dasatiniibiga ravi lõpetamisel, ravi katkestamisel või annuse vähendamisel, kuid enamikel juhtudel oli vajalik täiendav ravi.

*Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH)*

Teatatud 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 teisi ravimeid või oli neil lisaks pahaloomulisele kasvajale teisi kaasuvaid haigusi. Ravi lõpetamisel dasatiniibiga 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 teatatud täiendavalt mitte ühelgi patsiendil QTcF > 500 ms.

Viies teise faasi uuringus varasema imatiniibiga ravi suhtes resistentsetel või seda mittetaluvatel patsientidel korrati 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 imatiniibiga ravi suhtes resistentsest või seda mittetaluvast 2182 patsiendist. Kahekümne ühel patsiendil (1%) oli QTcF > 500 ms (vt lõik 4.4).

*Südame kõrvaltoimed*

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

*B-hepatiidi reaktivatsioon*

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

Kolmanda faasi annuse optimeerimise uuringus KML kroonilises faasis varasema imatiniibiga ravi suhtes resistentsetel või seda mittetaluvatel patsientidel (ravi kestuse mediaan 30 kuud) oli pleura efusiooni ja südame paispuudulikkuse/kardiaalse düsfunktsiooni ilmnemine 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 laboratoorsetes analüüsides“). Ravi kestuse mediaan ravirühmas, kes said 100 mg üks kord ööpäevas oli 37 kuud (vahemik 1...91 kuud). Teatatud kõrvaltoimete kumulatiivsed määrad ravirühmas, kes said soovitatava algannusena 100 mg üks kord ööpäevas, on toodud tabelis 6a.

Tabel 6a: III faasi annuse optimeerimise uuringus teatatud valitud kõrvaltoimed (imatiniibi mittetaluv või selle suhtes 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 optimiseerimise uuringu tulemustes soovitatava algannuse 100 mg üks kord ööpäevas populatsioon (n=165)

Kolmanda faasi annuse optimeerimise uuringus kaugelearenenud KML ja Ph+ ALL patsientidel oli ravi kestuse mediaan 14 kuud KML aktseleratsioonifaasi, 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: kaugelearenenud faasi KML ja Ph+ ALLa**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **140 mg üks kord ööpäevas**  **n = 304** | |
|  | **Kõik astmed** | **Aste 3/4** |
| **Kõrvaltoime** | **Patsiente %** | |
| **Kõhulahtisus** | 28 | 3 |
| **Vedelikupeetus** | 33 | 7 |
| Pindmine turse | 15 | < 1 |
| Pleura efusioon | 20 | 6 |
| Generaliseerunud turse | 2 | 0 |
| Südame paispuudulikkus/ kardiaalne düsfunktsioonb | 1 | 0 |
| Perikardiaalne efusioon | 2 | 1 |
| Kopsuturse | 1 | 1 |
| **Hemorraagia** | 23 | 8 |
| Seedetrakti verejooks | 8 | 6 |

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

b Hõlmab: ventrikulaarne düsfunktsioon, südamepuudulikkus, südame paispuudulikkus, kardiomüopaatia, dilatatiivne kardiomüopaatia, diastoolne düsfunktsioon, vähenenud väljutusfraktsioon, vatsakeste puudulikkus.

Lisaks on aset leidnud kaks uuringut, kus osales kokku 161 Ph+ ALL last ning kus dasatiniibi manustati kombinatsioonis kemoteraapiaga. Keskses uuringus said 106 last dasatiniibi kombinatsioonis kemoteraapiaga pideva annustamiskeemi alusel. Toetavas uuringus said 35 last 55-st dasatiniibi kombinatsioonis kemoteraapiaga vahelduva annustamisskeemi alusel (kahenädalane ravi, millele järgnes 1...2-nädalane ravivaba periood) ning 20 last said dasatiniibi kombinatsioonis kemoteraapiaga 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 ≥ 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 ≥ 10%-l Ph+ ALL lastest, keda raviti dasatiniibiga pideva annustamisskeemi alusel kombinatsioonis kemoteraapiaga (N=126)a

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Patsientide protsent (%)** | |
| **Kõrvaltoime** | **Kõik astmed** | **Aste 3/4** |
| Febriilne neutropeenia | 27,0 | 26,2 |
| Iiveldus | 20,6 | 5,6 |
| Oksendamine | 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 Keskses 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 lõpetanuid kumulatiivselt 2,3%.

Varasema imatiniibiga ravi suhtes resistentsete või seda mitte taluvate 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 imatiniibiga ravi suhtes resistentsetel või seda mittetaluvatel patsientidela

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Krooniline**  **faas**  **(n= 165)b** | **Aktseleratsiooni-**  **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 ≥ 0,5...< 1,0 × 109/l, aste 4 < 0,5 × 109/l); trombotsütopeenia (aste 3 ≥ 25...< 50 × 109/l, aste 4 < 25 × 109/l); aneemia (hemoglobiin aste 3 ≥ 65...< 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 ≤ 1% patsientidel 3. või 4. astme transaminaaside aktiivsuse, kreatiniini ja bilirubiini sisalduse suurenemist. Vähemalt 60 kuud kestnud jälgimisel teatati kumulatiivselt 3. või 4. astme hüpofosfateemiat 7%, 3. või 4. astme kreatiniini ja bilirubiini sisalduse suurenemist 1% ning transaminaaside 3. või 4. astme aktiivsuse suurenemine jäi 1%. Dasatiniibiga ravi katkestamisi biokeemiliste laborinäitajate muutuste tõttu ei olnud.

*Jälgimine 2 aastat*

Transaminaaside või bilirubiini sisalduse 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 ≤ 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 müeloblastse või lümfoblastse 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 tuleb 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx))\* kaudu.

## 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.

# FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

## Farmakodünaamilised omadused

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

Farmakodünaamilised toimed

Dasatiniib pidurdab BRC-ABL kinaasi ja SRC perekonna kinaaside aktiivsust koos paljude teiste onkogeensete kinaasidega nagu c-KIT, efriin (EPH)-retseptori kinaasid ja PDGFβ retseptor. Dasatiniib on tugev BCR-ABL kinaasi subnanomolaarne inhibiitor toimega kontsentratsioonil 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 imatiniibresistentsuse, mis on tingitud BCR-ABL tugevast ekspressioonist, BCR-ABL kinaasi domeeni mutatsioonidest, alternatiivse signaali ülekandetee 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, progresseeruvas või müeloblastses faasis, kes olid resistentsed või ei talunud imatiniibi. 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. Ravieelselt 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%). Ravieelselt 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 ilmnes püsivalt erinevates alarühmades, sealhulgas nii vanuse, soo ja ravieelse Hasford’i riski skoori põhjal.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **dasatiniib** | **imatiniib** | **p-väärtus** |
| **n= 259** | **n= 260** |  |
|  | **Ravivastuse määr (95% CI)** |  |  |
| **Tsütogeneetiline ravivastus** |  |  |  |
| **12 kuu jooksul**  cCCyRa | 76,8% (71,2...81,8) | 66,2% (60,1...71,9) | p<0,007\* |
| CCyRb | 85,3% (80,4...89,4) | 73,5% (67,7...78,7) | — |
| **24 kuu jooksul**  cCCyRa | 80,3% | 74,2% | — |
| CCyRb | 87,3% | 82,3% | — |
| **36 kuu jooksul**  cCCyRa | 82,6% | 77,3% | — |
| CCyRb | 88,0% | 83,5% | — |
| **48 kuu jooksul**  cCCyRa | 82,6% | 78,5% | — |
| CCyRb | 87,6% | 83,8% | — |
| **60 kuu jooksul**  cCCyRa | 83,0% | 78,5% | — |
| CCyRb | 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 |
| Aeg kuni cCCyR | **24 kuu jooksul (95% CI)**  1,49 (1,22...1,82) | | — |
| Aeg kuni MMR | 1,69 (1,34...2,12) | | — |
| cCCyR kestvus | 0,77 (0,55...1,10) | | — |
| Aeg kuni cCCyR | **36 kuu jooksul (95% CI)**  1,48 (1,22...1,80) | | — |
| Aeg kuni MMR | 1,59 (1,28...1,99) | | — |
| cCCyR kestvus | 0,77 (0,53...1,11) | | — |
| Aeg kuni cCCyR | **48 kuu jooksul (95% CI)**  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 ≤ 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



\_\_\_ Dasatiniib

 Tsenseeritud

**KUUD**

------ Imatiniib

 Tsenseeritud

**RAVIVASTUSE SAAVUTANUTE OSAKAAL**

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

Saavutatud cCCyR määrad dasatiniibiga ja imatiniibiga 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 dasatiniibiga ja imatiniibiga 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.

5 aastat



4 aastat

3 aastat

2 aastat

1 aasta

Kuud alates randomiseerimisest

\_\_\_\_\_\_ Dasatiniib 100 mg üks kord ööpäevas

--------- Imatiniib 400 mg üks kord ööpäevas

N

259

260

MMR saavutanute %

Patsientide osakaal, kes saavutasid BCR-ABL määra ≤ 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 ≤ 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.



MR4.5 %

5 aastat

4 aastat

3 aastat

2 aastat

1 aasta

**Kuud alates randomiseerimisest**

N

259

260

\_\_\_\_\_\_ Dasatiniib 100 mg üks kord ööpäevas

--------- Imatiniib 400 mg üks kord ööpäevas

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 ≤ 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 ≤ 10% ja > 10% 3. kuul

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Dasatiniib N = 235** | **Patsiendid, kellel 3. kuul oli**  **BCR-ABL ≤ 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 ≤ 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 (≤ 10% või > 10%) kolmandaks kuuks.**

****

**Riskirühma patsiendid**

**KUUD**

Tsenseeritud

Tsenseeritud

**PROPORTSIONAALSELT ELUS**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| GRUPP | # SURMAD / # Patsiendid | MEDIAAN (95% CI) | RISKITIHEDUSTE MÄÄR (95% CI) |
| ≤ 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 resp*onse, CHR) kadumine, osaline CyR või CCyR, progressioon aktseleratsioonifaasi või blastsesse faasi või surm. Eeldatav 60-kuu PFS määr oli 88,9% (CI: 84%...92,4%) nii dasatiniibi kui ka imatiniibi ravirühmades. Transformatsiooni aktseleratsioonifaasi 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. Dasatiniibiga ravi saanud patsientidel leitud mutatsioonid olid T315I, F317I/L ja V299L. Imatiniibiga ravi saanud patsientidel leiti sellest erinevaid mutatsioone. *In vitro* andmete põhjal ei ole dasatiniib toimiv T315I mutatsiooni korral.

*Kroonilises faasis KML - resistentsus või intolerants varasema ravi suhtes imatiniibiga*

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

*1. uuring*

Patsientidega, kellel esialgne ravi imatiniibi annustega 400 või 600 mg oli ebaõnnestunud, viidi läbi avatud randomiseeritud mittevõrdlev mitmekeskuseline uuring. Nad randomiseeriti (2:1) kas dasatiniibi (70 mg 2 korda ööpäevas) või imatiniibi (400 mg 2 korda ööpäevas) rühma. Üleminek alternatiivsesse raviharusse oli lubatud, kui patsientidel ilmnes haiguse progresseerumine või ravimi talumatus, mida ei saanud reguleerida annuse kohandamisega. Esmaseks tulemusnäitajaks oli MCyR 12. nädalal. Kättesaadavad 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, kelle 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 jooksul 91% (95% CI: [85%...97%]) dasatiniibi ja 73% (95% CI: [54%...91%]) imatiniibi rühmas. PFS-i 2 aastat saavutanud patsientide osakaal oli 86% (95% CI: [78%...93%]) dasatiniibi ja 65% (95% CI: [43%...87%]) imatiniibi rühmas.

Ravi ebaõnnestus kokku 43%-l patsientidest dasatiniibi rühmas ja 82%-l imatiniibi rühmas, ebaõnnestumine määratleti haiguse progresseerumisena või vajadusena 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 ≤ 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 kemoteraapiat, 65% oli saanud enne interferooni ja 10% läbinud tüvirakkude siirdamise.

38%-l patsientidest esinesid enne ravi mutatsioonid, mis viitasid resistentsusele imatiniibi suhtes. Dasatiniibiga ravi 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 resistentsetel 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. Dasatiniibiga ravi 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 müeloblastne faas*

Patsientidel, kes ei talunud või olid resistentsed imatiniibi suhtes, viidi läbi avatud, ühe rühma mitmekeskuseline uuring. 70 mg dasatiniibi kaks korda ööpäevas said kokku 109 patsienti (99 resistentset ja 10  imatiniibi mittetalunud). Mediaan haiguse diagnoosimisest ravi alustamiseni oli 48 kuud. Dasatiniibiga ravi 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 eelneva imatiniibiga ravi suhtes või ei talunud seda, 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. Dasatiniibiga ravi 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 imatiniibi suhtes ja 2 mittetalunud). Mediaan haiguse diagnoosimisest ravi alustamiseni oli 18 kuud. Dasatiniibiga ravi 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 uuringutesa

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Krooniline**  **(n= 387)** | **Aktseleratsioon**  **(n= 174)** | **Müeloblastne**  **(n= 109)** | **Lümfoblastne**  **(n= 48)** | **Ph+ ALL**  **(n= 46)** |
| **Hematoloogilise ravivastuse määrb (%)** | | | | | |
| MaHR (95% CI) | n/a | **64%** | **33%** | **35%** | **41%** |
|  |  | **(57...72)** | **(24...43)** | **(22...51)** | **(27...57)** |
| CHR (95% CI) | **91%** | 50% | 26% | 29% | 35% |
|  | **(88...94)** | (42...58) | (18...35) | (17...44) | (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 ravivastusc (%)** | |  |  |  |  |
| 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. Soovitatavate algannuste kohta vt lõik 4.2.

a Rasvases kirjas on esmase tulemusnäitaja väärtused.

b Hematoloogilise ravivastuse kriteeriumid (kõik pärast 4 nädalat kinnitatud ravivastused): Üldine hematoloogiline ravivastus: (*Major haematologic response*, MaHR) = täielik hematoloogiline ravivastus (*complete haematologic resp*onse, CHR) + leukeemia tunnused puuduvad (*no evidence of leukaemia,* NEL).

CHR (krooniline KML): leukotsüüdid ≤ kehtestatud ULN, trombotsüüdid < 450 000/mm3, blastid või promüelotsüüdid puuduvad perifeerses veres, < 5% müelotsüüte + metamüelotsüüte perifeerses veres, < 20% basofiile perifeerses veres ja puudub ekstramedullaarne haaratus.

CHR (progresseeruv KML/ Ph+ ALL): leukotsüüdid ≤ kehtestatud ULN, neutrofiile ≥ 1000/mm3, trombotsüüdid ≥ 100 000/mm3, blastid ja promüelotsüüdid puuduvad perifeerses veres, luuüdis 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 müeloblastses 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 kestuse mediaan oli kõigil ravi jätkavatel vähemalt 5-aastase jälgimisega patsientidel (n=205) 59 kuud (vahemik 28...66 kuud). Ravi kestuse mediaan patsientidele jälgimisega 7 aastat oli 29,8 kuud (vahemik < 1...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 resistentne või mittetalunud KML krooniline faas (2 aasta tulemused)a

|  |  |
| --- | --- |
| **Kõik patsiendid** | **n=167** |
| **Imatiniibile resistentsed patsiendid** | **n=124** |
| **Hematoloogilise ravivastuse määrb (%) (95% CI)** |  |
| CHR | **92% (86...95)** |
| **Tsütogeneetiline ravivastusc (%) (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 ≤ raviasustuse normi ülemise piiri, trombotsüüte < 450 000/mm3, 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 ≤ 0,1% RQ-PCR analüüsis

Tabel 13: Dasatiniibi pikaajaline efektiivsus III faasi annuse optimeerimise uuringus: imatiniibile resistentne või intolerantne KML krooniline faasa

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Minimaalne jälgimisperiood** | | | |
|  | **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) |
| Imatiniibi mittetalunud patsiendid | NA | 43% (16/37) | 53% (21/40) | 55% (22/40) |
| **Progressioonivaba elulemusb** |  |  |  |  |
| 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) |
| Imatiniibi mittetalunud 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) |
| Imatiniibi mittettalunud 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 ≥ 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 mittetalunud 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 taluvusega. Ravivastuse määrad on esitatud tabelis 14.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Aktseleratsioon** | **Müeloblastne** | **Lümfoblastne** | **Ph+ALL** |
| **(n= 158)** | **(n= 75)** | **(n= 33)** | **(n= 40)** |
| **MaHRb** | 66% | 28% | 42% | 38% |
| (95% CI) | (59...74) | (18...40) | (26...61) | (23...54) |
| CHRb | 47% | 17% | 21% | 33% |
| (95% CI) | (40...56) | (10...28) | (9...39) | (19...49) |
| NELb | 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 ≥ 100 000/mm3, perifeerses veres ei ole blaste või promüelotsüüte, luuüdis blaste ≤ 5%, < 5% müelotsüüte + metamüelotsüüte perifeerses veres, basofiile perifeerses veres < 20% ning puudub ekstramedullaarne haaratus.

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

c Oluline tsütogeneetiline ravivastus (MCyR) 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 kestuse mediaani ja üldise elulemuse mediaani ning progressioonivaba elulemuse mediaan oli 25 kuud.

Müeloblastses kriisis KML patsientidel, kes said ravi annusega 140 mg üks kord ööpäevas, oli MaHR 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 kestuse 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 kestuse 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 randomiseerimata annuse optimeerimise uuring ja II faasi avatud randomiseerimata 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 mittetalunud.

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 jälgmimisperioodil

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **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 mittetalunud, 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 resistentsetel või intolerantsetel 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. Neil patsientidel oli 12. kuu CCyR ja MMR vastavalt: CCyR: 87,9% [95% CI: (71,8...96,6)] ja MMR: 45,5% [95% CI: (28,1..63,6)].

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

*ALL, lapsed*

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

Selles mitmekeskuselises varasemate andmete kontrolliga 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%.

## 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%. Vähese 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 14C-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 Cmax ja AUC vähenesid mõõduka maksakahjustusega isikutel vastavalt 47% ja 8% võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega. Raske maksakahjustusega isikutel vähenesid dasatiniibi annusele 70 mg kohandatud keskmised Cmax 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 suukaudse suspensiooni pulbrit).

Laste farmakokineetika uuringus täheldatud annuse järgi normaliseeritud dasatiniibi ekspositsioon (Ckeskm, Cmin ja Cmax) 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 Tmax 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. Tavapärases annuses dasatiniibi Cmax, 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 suukaudse suspensiooni pulbrile ja vastupidi.

## 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 mikrotuuma uuringus. Dasatiniib oli klastogeenne *in vitro*, põhjustades Hiina hamstri munasarja rakkude jagunemise.

Tavapärases 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 ilmnesid annuste korral, mis ei avaldanud toksilist toimet emasloomale ning näitavad, et dasatiniib on selektiivselt toksiline reproduktiivsusele alates implantatsioonist kuni organogeneesi lõpuni.

Hiirtel kutsus dasatiniib esile immunosupressiooni, mis sõltus annusest ja oli efektiivselt reguleeritav annuse vähendamisega ja/või annustamisskeemi muutmisega. Neutraalpunase omastamise katses fototoksilisuse hindamiseks *in vitro* hiire fibroblastidel ilmnes dasatiniibil fototoksiline potentsiaal. Inimesele soovitatava terapeutilise annuse manustamisel saavutatavat ekspositsiooni (AUC põhjal) kolm korda ületava ühekordse suukaudse annuse manustamisel emastele karvadeta hiirtele osutus dasatiniib *in vivo* mitte fototoksiliseks.

Kaheaastases kartsinogeensusuuringus rottidel manustati dasatiniibi suukaudselt annustes 0,3, 1 ja 3 mg/kg/ööpäevas. Suurima annuse korral oli plasmakontsentratsioon (AUC) üldiselt võrdväärne ekspositsiooniga inimesel soovitatavate algannuste vahemiku 100 mg kuni 140 mg ööpäevas kasutamisel. Täheldati 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.

# FARMATSEUTILISED ANDMED

## Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalliline tselluloos PH 101 (E460)

Naatriumkroskarmelloos (E468)

Hüdroksüpropüültselluloos (E463)

Mikrokristalliline tselluloos PH 112 (E460)

Magneesiumstearaat (E470)

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos (E464)

Titaandioksiid (E171)

Triatsetiin (E1518)

## Sobimatus

Ei kohaldata.

## Kõlblikkusaeg

2 aastat

## Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## Pakendi iseloomustus ja sisu

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg, 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

OPA/Alu/PVC//Alu blistrid (blistrid või perforeeritud üksikannuselised blistrid).

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

Karbis on perforeeritud üksikannuselised blistrid, milles on 10 x 1, 56 x 1 või 60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid

OPA/Alu/PVC//Alu blistrid (blistrid või perforeeritud üksikannuselised blistrid).

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

Karbis on perforeeritud üksikannuselised blistrid, milles on 10 x 1, 56 x 1 või 60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg ja 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid

OPA/Alu/PVC//Alu blistrid (blistrid või perforeeritud üksikannuselised blistrid).

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

Karbis on perforeeritud üksikannuselised blistrid, milles on 10 x 1, 30 x 1 või 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

OPA/Alu/PVC//Alu blistrid (blistrid või perforeeritud üksikannuselised blistrid).

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

Karbis on perforeeritud üksikannuselised blistrid, milles on 10 x 1, 30 x 1 või 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitsemiseks

Õhukese polümeerikattega tabletid koosnevad tableti tuumast, mis on kaetud õhukese polümeerikattega, vältimaks meditsiinitöötajate kokkupuudet toimeainega. Kogemata muljutud või murdunud tablettide käsitlemisel on soovitatav kasutada ühekordseid lateks- või nitriilkindaid, et vähendada nahaga kokkupuute riski.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

# MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Hispaania

# MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

20 mg:

EU/1/24/1839/001

EU/1/24/1839/002

EU/1/24/1839/003

EU/1/24/1839/004

EU/1/24/1839/025

50 mg:

EU/1/24/1839/005

EU/1/24/1839/006

EU/1/24/1839/007

EU/1/24/1839/008

EU/1/24/1839/026

70 mg:

EU/1/24/1839/009

EU/1/24/1839/010

EU/1/24/1839/011

EU/1/24/1839/012

EU/1/24/1839/027

80 mg:

EU/1/24/1839/013

EU/1/24/1839/014

EU/1/24/1839/015

EU/1/24/1839/016

EU/1/24/1839/028

100 mg:

EU/1/24/1839/017

EU/1/24/1839/018

EU/1/24/1839/019

EU/1/24/1839/020

EU/1/24/1839/029

140 mg:

EU/1/24/1839/021

EU/1/24/1839/022

EU/1/24/1839/023

EU/1/24/1839/024

EU/1/24/1839/030

# ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26 juuli 2024.

# TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu.>

# II LISA

1. **RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
2. **HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
3. **MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
4. **RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
5. **RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Lutomierska 50

Pabianice, 95-200

Poola

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

Utrecht, 3526 KV

Holland

Pharmadox Healthcare Limited

Kw20a Kordin Industrial Park

Paola, PLA 3000

Malta

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

# HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

# 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.

# 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**

**KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

*dasatinibum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg dasatiniibi (monohüdraadina).

**3. ABIAINED**

Abiained: sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehelt.

**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

10 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/1/24/1839/001

EU/1/24/1839/002

EU/1/24/1839/003

EU/1/24/1839/004

EU/1/24/1839/025

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D‑vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

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

**BLISTER või PERFOREERITUD ÜKSIKANNUSELINE BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg tabletid

*dasatinibum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Accord

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Suukaudne.

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dasatinib Accord Healthcare 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

*dasatinibum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

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

**3. ABIAINED**

Abiained: sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehelt.

**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

10 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/1/24/1839/005

EU/1/24/1839/006

EU/1/24/1839/007

EU/1/24/1839/008

EU/1/24/1839/026

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dasatinib Accord Healthcare 50 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D‑vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

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

**BLISTER või PERFOREERITUD ÜKSIKANNUSELINE BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dasatinib Accord Healthcare 50 mg tabletid

*dasatinibum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Accord

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Suukaudne.

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid

*dasatinibum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 70 mg dasatiniibi (monohüdraadina).

**3. ABIAINED**

Abiained: sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehelt.

**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

10 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/1/24/1839/009

EU/1/24/1839/010

EU/1/24/1839/011

EU/1/24/1839/012

EU/1/24/1839/027

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D‑vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

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

**BLISTER või PERFOREERITUD ÜKSIKANNUSELINE BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg tabletid

dasatiniib

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Accord

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Suukaudne.

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

*dasatinibum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg dasatiniibi (monohüdraadina).

**3. ABIAINED**

Abiained: sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehelt.

**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

10 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/1/24/1839/013

EU/1/24/1839/014

EU/1/24/1839/015

EU/1/24/1839/016

EU/1/24/1839/028

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D‑vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

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

**BLISTER või PERFOREERITUD ÜKSIKANNUSELINE BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg tabletid

*dasatinibum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Accord

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Suukaudne.

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**BLISTRI KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

*dasatinibum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg dasatiniibi (monohüdraadina).

**3. ABIAINED**

Abiained: sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehelt.

**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

10 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/1/24/1839/017

EU/1/24/1839/018

EU/1/24/1839/019

EU/1/24/1839/020

EU/1/24/1839/029

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D‑vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

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

**BLISTER või PERFOREERITUD ÜKSIKANNUSELINE BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg tabletid

*dasatinibum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Accord

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Suukaudne.

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**BLISTRI KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dasatinib Accord Healthcare 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid

*dasatinibum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 140 mg dasatiniibi (monohüdraadina).

**3. ABIAINED**

Abiained: sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehelt.

**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

10 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/1/24/1839/021

EU/1/24/1839/022

EU/1/24/1839/023

EU/1/24/1839/024

EU/1/24/1839/030

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dasatinib Accord Healthcare 140 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D‑vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

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

**BLISTER või PERFOREERITUD ÜKSIKANNUSELINE BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dasatinib Accord Healthcare 140 mg tabletid

*dasatinibum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Accord

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Suukaudne.

# 

# B. PAKENDI INFOLEHT

**Pakendi infoleht: teave kasutajale**

**Dasatinib Accord Healthcare 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

**Dasatinib Accord Healthcare 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

**Dasatinib Accord Healthcare 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

**Dasatinib Accord Healthcare 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

**Dasatinib Accord Healthcare 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

**Dasatinib Accord Healthcare 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 Accord Healthcare ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Dasatinib Accord Healthcare kasutamist
3. Kuidas Dasatinib Accord Healthcare’d kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Dasatinib Accord Healthcare’d säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

# Mis ravim on Dasatinib Accord Healthcare ja milleks seda kasutatakse

Dasatinib Accord Healthcare 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 Accord Healthcare takistab nende leukeemiarakkude paljunemist.

Dasatinib Accord Healthcare’d 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 Accord Healthcare pidurdab nende leukeemiarakkude paljunemist.

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

# Mida on vaja teada enne Dasatinib Accord Healthcare võtmist

# Dasatinib Accord Healthcare’d 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 Accord Healthcare kasutamist pidage nõu oma arstiga.

* kui te kasutate **verd vedeldavaid** või verehüüvete teket vältivaid ravimeid (vt „Muud ravimid ja Dasatinib Accord Healthcare”);
* kui teil on või on varem esinenud häireid maksa või südame töös;
* kui teil **tekib õhupuudus, valu rinna piirkonnas või köha** Dasatinib Accord Healthcare 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 Accord Healthcare 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 Accord Healthcare 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 Accord Healthcare avaldab soovitud toimet. Samuti tehakse teil Dasatinib Accord Healthcare kasutamise ajal regulaarselt vereanalüüse.

**Lapsed ja noorukid**

Ärge andke seda ravimit noorematele kui üheaastastele lastele. Dasatinib Accord Healthcare kasutamiskogemus selles vanuserühmas on vähene. Dasatinib Accord Healthcare’d kasutavatel lastel tuleb hoolega jälgida luude kasvu ja arengut.

**Muud ravimid ja Dasatinib Accord Healthcare**

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

Dasatinib Accord Healthcare’d töödeldakse peamiselt maksas. Mõned ravimid võivad samaaegsel kasutamisel mõjustada Dasatinib Accord Healthcare toimet.

**Järgmisi ravimeid ei tohi koos Dasatinib Accord Healthcare’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 Accord Healthcare manustamist.**

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

# Dasatinib Accord Healthcare koos toidu ja joogiga

Ärge võtke Dasatinib Accord Healthcare’d 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 Accord Healthcare’d ei tohi kasutada raseduse ajal**, välja arvatud tungival vajadusel. Arst arutab teiega Dasatinib Accord Healthcare rasedusaegsest kasutamisest tulenevaid võimalikke riske.

Nii meestel kui naistel, kes kasutavad Dasatinib Accord Healthcare’d, soovitatakse ravi ajal kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

**Rääkige arstile, kui te imetate last.** Kui te kasutate Dasatinib Accord Healthcare’d, tuleb imetamine lõpetada.

# Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

# Dasatinib Accord Healthcare sisaldab laktoosi

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

# Dasatinib Accord Healthcare sisaldab naatriumi

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

# Kuidas Dasatinib Accord Healthcare’d võtta

Dasatinib Accord Healthcare 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 Accord Healthcare’d määratakse täiskasvanutele ja lastele alates 1 aasta vanusest.

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

**Soovitatav algannus aktseleratsioonifaasis 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 Accord Healthcare’d manustatakse suu kaudu üks kord ööpäevas, kas Dasatinib Accord Healthcare tablettidena või dasatiniibi suukaudse suspensiooni pulbrina. Dasatinib Accord Healthcare 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 Accord Healthcare 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 Accord Healthcare 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 Accord Healthcare’d 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 Accord Healthcare tablette võib võtta kas koos toiduga või ilma.

**Juhised Dasatinib Accord Healthcare käsitsemiseks**

Dasatinib Accord Healthcare tableti purunemine on ebatõenäoline. Selle juhtumisel on soovitatav peale patsiendi teistel Dasatinib Accord Healthcare’ga kokkupuutuvatel isikutel kanda ravimi käsitsemisel kaitsekindaid.

**Kui kaua te peate Dasatinib Accord Healthcare’d võtma**

Võtke Dasatinib Accord Healthcare’d iga päev, niikaua kuni arst käsib ravi lõpetada. Võtke Dasatinib Accord Healthcare’d kindlasti niikaua, kui arst on seda määranud.

**Kui te võtate Dasatinib Accord Healthcare’d rohkem, kui ette nähtud**

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

**Kui te unustate Dasatinib Accord Healthcare’d 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.

# 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 (võivad 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**: väikevereliistakute arv, väike vere valgeliblede arv (neutropeenia), kehvveresus, vedeliku kogunemine kopsude ümber.

**Sagedad kõrvaltoimed (võivad 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, kusihappe kõrge sisaldus veres.

**Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad 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 kühmud nahal (nodoosne erüteem), ärevus, segasus, meeleolu kõikumine, sugutungi vähenemine, minestamine, treemor, silma punetust ja valu põhjustav silmapõletik, punaste tundlike ja selgelt eristuvate naastudega ning äkki tekkiva palavikuga ja vere valgeliblede 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, menstruatsioonihäired, üldine nõrkus ja ebamugavustunne, kilpnäärmefunktsiooni vähenemine, tasakaaluhäired kõndimisel, osteonekroos (haigus mille korral väheneb luude verevarustus, mis võib põhjustada luukoe kadu ja luu nekroosi), artriit, nahaturse kehapinnal;
* **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 (vere valgelibled) 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-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine (peamiselt maksas leiduv ensüüm), piimjas vedelik kopsude ümber (külotooraks).

**Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad 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, nägemisnärvi põletik, mis võib põhjustada osalise või täieliku nägemiskaotuse, sinakaspunased laigud nahal, ebanormaalselt suurenenud kilpnäärmefunktsioon, kilpnäärmepõletik, 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 vere punaliblede 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

# Kuidas Dasatinib Accord Healthcare’d 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 ravimpreparaat 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.

# Pakendi sisu ja muu teave

**Mida Dasatinib Accord Healthcare sisaldab**

* Toimeaine on dasatiniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg või 140 mg dasatiniibi (monohüdraadina).
* Teised abiained on:
* *Tableti tuum:* laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos PH 101 (E460), naatriumkroskarmelloos (E468), hüdroksüpropüültselluloos (E463), mikrokristalliline tselluloos PH 112 (E460), magneesiumstearaat (E470).
* *Õhuke polümeerikate*: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), triatsetiin (E1518).

**Kuidas Dasatinib Accord Healthcare välja näeb ja pakendi sisu**

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg: õhukese polümeerikattega tablett on valge või peaaegu valge, kaksikkumer, ligikaudu 5,5 mm ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükis „IV1“ ja teine külg on sile.

Dasatinib Accord Healthcare 50 mg: õhukese polümeerikattega tablett on valge või peaaegu valge, kaksikkumer, ligikaudu 10,70 x 5,70 mm ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükis „IV2“ ja teine külg on sile.

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg: õhukese polümeerikattega tablett on valge või peaaegu valge, kaksikkumer, ligikaudu 8,7 mm ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükis „IV3“ ja teine külg on sile.

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg: õhukese polümeerikattega tablett on valge või peaaegu valge, kaksikkumer, ligikaudu 10,20 x 9,95 mm kolmnurkse kujuga õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükis „IV4“ ja mille teine külg on sile.

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg: õhukese polümeerikattega tablett on valge või peaaegu valge, kaksikkumer, ligikaudu 14,70 x 7,10 mm ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükis „IV5“ ja teine külg on sile.

Dasatinib Accord Healthcare 140 mg: õhukese polümeerikattega tablett on valge või peaaegu valge, kaksikkumer, ligikaudu 10,9 mm ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükis „IV6“ ja teine külg on sile.

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg ja 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval karpides, milles on 56 või 60 õhukese polümeerikattega tabletti blisterribal ning karpides, kus on perforeeritud üksikannuselised blistrid, milles on 10 x 1, 56 x 1 või 60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval karpides, milles on 56 või 60 õhukese polümeerikattega tabletti blisterribal ning karpides, kus on perforeeritud üksikannuselised blistrid, milles on 10 x 1, 56 x 1 või 60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg ja 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval karpides, milles on 30 või 56 õhukese polümeerikattega tabletti blisterribal ja karpides, kus on perforeeritud üksikannuselised blistrid, milles on 10 x 1, 30 x 1 või 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval karpides, milles on 30 või 56 õhukese polümeerikattega tabletti blisterribal ning karpides, kus on perforeeritud üksikannuselised blistrid, milles on 10 x 1, 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, 6a Planta

08039 Barcelona

Hispaania

**Tootja**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Lutomierska 50

Pabianice, 95-200

Poola

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

Utrecht, 3526 KV

Holland

Pharmadox HealthcareLimited

Kw20a Kordin Industrial Park

Paola, PLA 3000

Malta

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Α.Ε.

Τηλ: +30 210 74 88 821

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

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