

Ravimil on müügiluba lõppenud

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Dasatinib Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg dasatiniibi.

*Taedaolevat toimet omav abiaine*

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

Dasatinib Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg dasatiniibi.

*Taedaolevat toimet omav abiaine*

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

Dasatinib Accord 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 70 mg dasatiniibi.

*Taedaolevat toimet omav abiaine*

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

Dasatinib Accord 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg dasatiniibi.

*Taedaolevat toimet omav abiaine*

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

Dasatinib Accord 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg dasatiniibi.

*Taedaolevat toimet omav abiaine*

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

Dasatinib Accord 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 140 mg dasatiniibi.

*Taedaolevat toimet omav abiaine*

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Dasatinib Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Dasatinib Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Dasatinib Accord 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Dasatinib Accord 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Dasatinib Accord 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Dasatinib Accord 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

Dasatinib Accord on näidustatud täiskasvanud patsientidele:

- Ph+ ägeda lümfoblastleukeemia (ALL) raviks, kui eelnev ravi ei ole andnud soovitud tulemusi või kui see ei olnud talutav.

Dasatinib Accord on näidustatud lastele:

- esmaselt diagnoositud Ph+ ALL raviks kombinatsioonis kemoterapiaga.

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

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

Annustamine

Täiskasvanud patsiendid

Ph+ ALL raviks on soovitatav algannus 140 mg dasatiniibi üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).

Lapsed (Ph+ ALL)

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

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

**Tabel 1: Dasatinib Accord'i tablettide annus Ph+ ALL lastele**

| Kehakaal (kg) <sup>a</sup> | 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               |

<sup>a</sup> Tablette ei soovitata kasutada alla 10 kg kaaluvatel patsientidel; nendel patsientidel tuleb kasutada suukaudse suspensiooni pulbrit.

#### Ravi kestus

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

Kliinilistes uuringutes manustati Ph+ ALL lastele dasatiniib-ravi 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 Dasatinib Accord'i 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 Ph+ ALL täiskasvanud patsientidel, kellel soovitatud algannusega ei saavutatud hematoloogilist või tsütogeneetilist ravivastust, suurendati annust kuni 180 mg üks kord ööpäevas (Ph+ ALL).

Annuse suurendamine ei ole soovitatav Ph+ ALL lastel, sest nendel patsientidel manustatakse Dasatinib Accord'i kombinatsioonis kemoteraapiaga.

#### Annuse reguleerimine kõrvaltoimete puhul

##### Müelosupressioon

Müelosupressiooni korral kliinilistes uuringutes ravi katkestati, vähendati annust või lõpetati ravi. Vastavalt vajadusele kasutati ka trombotsüütide ja erütrotsüütide ülekannet. Resistentse müelosupressiooniga patsientidel kasutati hematopoeesi kasvufaktorit. Tabelis 2 on kokku võetud annuse muutmise juhised täiskasvanutel. Juhised Ph+ ALL laste puhul, kes saavad ravi kombinatsioonis kemoteraapiaga, on toodud tabelitele järgnevas eraldi lõigus.

**Tabel 2: Annuse kohandamine neutropeenia ja trombotsütopeenia korral täiskasvanutel**

|                                                               |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ph+ ALL täiskasvanutel<br>(algannus 140 mg üks kord ööpäevas) | neutrofiilid $< 0,5 \times 10^9/l$<br>ja/või<br>trombotsüüdid $< 10 \times 10^9/l$ | <ol style="list-style-type: none"> <li>1 Kontrollida, kas tsütopeenia on seotud leukeemiaga (luuüdi aspiraati või biopsia).</li> <li>2 Kui tsütopeenia ei ole leukeemiaga seotud, siis katkestada ravi, kuni neutrofiilid <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math> ja trombotsüüdid <math>\geq 20 \times 10^9/l</math> ning jätkata seejärel algannusega.</li> <li>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).</li> <li>4 Kui tsütopeenia on leukeemiaga seotud, kaaluda annuse suurendamist 180 mg üks kord ööpäevas.</li> </ol> |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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 dasatiniibi manustamine katkestada ja seda võib taasalustada sama annusetaseme juures siis, kui alustatakse järgmist ravitsükli. Kui neutropeenia ja/või trombotsütopeenia püsivad ning järgmine ravitsükkel lükatakse edasi veel 7 päeva, tuleb teha luuüdi uuring tsellulaarsuse ja blastide protsendi määramiseks. Kui luuüdi tsellulaarsus on  $< 10\%$ , tuleb ravi dasatiniibiga katkestada kuni on saavutatud  $ANC > 500/\mu l$  ( $0,5 \times 10^9/l$ ), seejärel võib ravi taasalustada täisannusega. Kui luuüdi tsellulaarsus on  $> 10\%$ , võib kaaluda dasatiniib-ravi taasalustamist.

#### *Mittehematoloogilised kõrvaltoimed*

Dasatiniibi kasutamisel mõõduka, 2. astme mittehmatoloogilise kõrvaltoime tekkimisel tuleb katkestada ravi kuni kõrvaltoime möödumiseni või ravieelsele tasemele taastumiseni. Esimese juhtumi korral jätkake ravi varasema annusega ning korduva kõrvaltoime korral vähendatud annusega. Kui dasatiniibi kasutamise ajal tekivad rasked 3. või 4. astme mittehmatoloogilised kõrvaltoimed, siis tuleb ravi kõrvaltoime möödumiseni peatada. Seejärel võib sobivusel ravi jätkata vähendatud annusega sõltuvalt kõrvaltoime esialgsest raskusest. Ph+ ALL patsientidel, kes said 140 mg üks kord ööpäevas, on soovitatav annuse vähendamine annuseni 100 mg üks kord ööpäevas ning vajadusel hilisem vähendamine annuselt 100 mg üks kord ööpäevas kuni annuseni 50 mg üks kord ööpäevas. Mittehmatoloogiliste kõrvaltoimetega Ph+ALL lastel tuleb vajadusel vähendada annust ühe taseme võrra vastavalt ülaltoodud annuse vähendamise juhiste 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'iga (vt lõik 4.5). Võimalusel tuleb valida mõni teine samaaegselt kasutatav ravim, millel puudub või on minimaalne ensüüme inhibeeriv toime. Kui Dasatinib Accord'i peab manustama koos tugeva CYP3A4 inhibiitoriga, kaaluda annuse vähendamist:

- 40 mg-ni ööpäevas patsientidel, kes saavad Dasatinib Accord'i 140 mg tableti ööpäevas.
- 20 mg-ni ööpäevas patsientidel, kes saavad Dasatinib Accord'i 100 mg tableti ööpäevas.

- 20 mg-ni ööpäevas patsientidel, kes saavad Dasatinib Accord'i 70 mg tableti ööpäevas.

Patsientidel, kes saavad Dasatinib Accord'i annuses 60 mg või 40 mg ööpäevas, tuleb kaaluda ravi katkestamist Dasatinib Accord'iga 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 taasalgust Dasatinib Accord'iga peab aset leidma umbes 1-nädalane inhibiitori organismist eritumise periood.

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

##### Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole dasatiniibiga kliinilisi uuringuid läbi viidud. Kuna dasatiniibi ja selle metaboliitide renaalne kliirens on < 4%, ei ole neerupuudulikkusega patsientide puhul oodata kogu keha kliirensi langust.

##### Manustamisviis

Dasatinib Accord'i tuleb manustada suukaudselt.

Nahaekspositsiooni riski vähendamiseks ei tohi õhukese polümeerikattega tablette purustada, lõigata ega närida, vaid tuleb neelata terve. Õhukese polümeerikattega tablette ei tohi lahustada, kuna patsientidel, kes võtavad lahustatud tableti, on ravimi ekspositsioon madalam võrreldes nendega, kes neelavad terve tableti. Ph+ ALL laste jaoks, kes ei saa tablette neelata, on saadaval ka dasatiniibi suukaudse suspensiooni pulber. Dasatinib Accord'i võib võtta koos toiduga või ilma ning tuleb võtta järjepidevalt, kas hommikul või õhtul (vt lõik 5.2). Dasatinib Accord'i ei tohi võtta koos greipfruudiga või greipfruudi mahla (vt lõik 4.5).

#### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

##### Kliiniliselt olulised koostoimed

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

Dasatiniibi samaaegne kasutamine koos ravimite või substantsidega, mis tugevalt inhibeerivad CYP3A4 (nt ketokonasool, itrakonasool, erütromütsiin, klaritromütsiin, ritonaviir, telitromütsiin, greipfruudimahla), võib tugevdada dasatiniibi toimet. Seetõttu ei ole dasatiniibi kasutamisel patsientidel tugeva CYP3A4 inhibiitori samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

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

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

Dasatiniibi kasutamine koos histamiin-2 (H<sub>2</sub>) antagonistiga (nt famotidiin), prootonpumba inhibiitori (nt omeprasool) või alumiiniumhüdroksiidi/magneesiumhüdroksiidiga võib vähendada dasatiniibi toimet. Seetõttu ei ole H<sub>2</sub>-antagonistide ega prootonpumba inhibiitoride soovitatav koos dasatiniibiga kasutada ning alumiiniumhüdroksiidi/magneesiumhüdroksiidi preparaatide on soovitatav manustada kuni 2 tundi enne või pärast dasatiniibi (vt lõik 4.5).

#### Patsientide erirühmad

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

#### Olulised kõrvaltoimed

##### Müelosupressioon

Dasatiniibravi on seotud aneemia, neutropeenia ja trombotsütopeeniaga. Nende tekkimine on varasem ja sagedasem kaugelearenenud KML või Ph+ ALL kui kroonilise KML puhul. Kaugelearenenud KML või Ph+ ALL täiskasvanud patsientidel, kes saavad dasatiniibi monoteraapiaga, 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 kriteeriumide (*Common Toxicity Criteria*, CTC) 4. astme trombotsütopeeniaga. Seedetrakti CTC 3. või 4. astme verejooks esines 6%-l kaugelearenenud KML patsiendil, kes vajasis tavaliselt ravimi ärajätmist ja vereülekannet. Muid CTC 3. või 4. astme verejooksu 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 antikoagulant.

##### 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 imatinibi 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. Pleura efusiooniga patsientidel on teatatud ka külotooraksi juhtudest (vt lõik 4.8).

#### Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH)

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

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

#### QT pikenemine

*In vitro* andmed osutavad dasatiniibi potentsiaalile pikendada südamevatsakese repolarisatsiooni (QT intervalli) (vt lõik 5.3). Kolmanda faasi uuringus esmaselt diagnoositud kroonilise KML 258 dasatiniibiga ravitud ja 258 imatiniibiga ravitud patsiendil teatati QTc piknemisest kõrvaltoimena mõlema rühma ühel patsiendil (< 1%) pärast vähemalt 60 kuud kestnud jälgimist. Võrreldes ravieelsega oli QTcF piknemise mediaan 3,0 ms dasatiniibiga ravitud patsientidel ning 8,2 ms imatiniibiga ravitud patsientidel. Ühel patsiendil (< 1%) mõlemast rühmast oli QTcF > 500 ms. Teise faasi kliinilises uuringus 865 leukeemia patsiendil, keda raviti dasatiniibiga, näitasid Fridericia'i meetodit (QTcF) kasutades QTc intervalli keskmist muutust algväärtusest 4...6 ms, kusjuures ülemine 95% usaldusvahemik kõigi keskmiste muutuste korral võrreldes algväärtusega oli alla 7 ms (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes dasatiniibi saanud 2182 varasema imatiniibravi suhtes resistentel või intolerantidel patsiendil esines kõrvaltoimena teatatud QTc piknemist 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 arütmiaavastaseid ravimeid või muid ravimeid, mis põhjustavad QT pikenemist ning kumulatiivse suurte annustega antratsükliinravi saavad patsiendid. Hüpokaleemia või hüpomagneseemia tuleb enne dasatiniibi manustamist korrigeerida.

#### Südame kõrvaltoimed

Dasatiniibi esmaselt diagnoositud kroonilises faasis KML randomiseeritud kliinilises uuringus osales 519 patsienti, nende hulgas olid ka varasema südamehaigusega patsiendid. Dasatiniibi saanud patsientidel teatati kardioloogilistest kõrvaltoimetest, nagu südame paispuudulikkus/kardiaalne

düsfunksioon, 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 diafoores.

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

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

#### Trombootiline mikroangiopaatia (TMA)

BCR-ABL türosiinkinaasi inhibiitoreid on seostatud trombootilise mikroangiopaatia (TMA) tekkega, sealhulgas on seda täheldatud ka dasatiniibi kasutajatel (vt lõik 4.8). Kui dasatiniibi 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 Dasatinib Accord'iga 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 hiline mine, osteopeenia, kasvu pidurdumine ja günekomastia (vt lõik 5.1). Neid tulemusi on kroonilise haiguse, nagu KML, kontekstis raske interpreteerida ning need vajavad pikemaajalist jälgimist.

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

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

#### Abiained

##### Laktoos

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

##### Isopropüülalkohol

Ravim sisaldab isopropüülalkoholi tootmisprotsessi käigus tekkinud jäägina.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

##### Toimeained, mis võivad tõsta dasatiniibi kontsentratsiooni plasmas

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

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

##### Toimeained, mis võivad langetada dasatiniibi kontsentratsiooni plasmas

Kui dasatiniibi manustati pärast 8 päeva väldanud igaõhtust 600 mg rifampitsiini (tugev CYP3A4 indutseerija) manustamist, vähenes dasatiniibi AUC 82% võrra. Teised CYP3A4 aktiivsust indutseerivad ravimid (nagu deksametasoon, fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või lihtnaistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid), võivad samuti suurendada dasatiniibi metabolismi ja langetada kontsentratsiooni plasmas. Sellepärast ei ole soovitatav kasutada samaaegselt tugevaid CYP3A4 indutseerijaid ja dasatiniibi. Patsientidel, kellele on näidustatud rifampitsiini 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  $H_2$  antagonistide või prootonpumba inhibiitoritega (nagu famotidiin ja omeprasool), vähendab tõenäoliselt dasatiniibi toimet. Ühekordse annuse uuringus tervetel uuritaval, vähendas famotidiini manustamine 10 tundi enne dasatiniibi ühekordset annust dasatiniibi ekspositsiooni 61% võrra. Uuringus 14-le tervele katsealusele dasatiniibi 100 mg annuse ühekordsel manustamisel 22 tundi pärast omeprasooli 40 mg annuse manustamist nelja päeva jooksul vähenesid tasakaalukontsentratsiooni tingimustes dasatiniibi AUC 43% ja  $C_{max}$  42%. Dasatiniibi kasutataval patsientidel tuleks kaaluda  $H_2$  antagonistide või prootonpumba inhibiitorite asemel antatsiidide kasutamist (vt. lõik 4.4).

##### Antatsiidid

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

##### Toimeained, mille kontsentratsiooni plasmas võib dasatiniib mõjutada

Dasatiniibi ja CYP3A4 substraadi kooskasutamisel võib suurenedas CYP3A4 substraadi toime. Uuringus tervetel katsealustel suurendas ühekordne 100 mg dasatiniibi annus simvastatiini, tuntud CYP3A4 substraadi, AUC-d ja  $C_{max}$  vastavalt 20 ja 37% võrra. Ei saa välistada, et dasatiniibi korduvate annuste manustamisel võib see toime olla ulatuslikum. Seega tuleb teadaolevalt kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraate (nt. astemisool, terfenadiin, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, bepridiil ja tungaltera alkaloidid [ergotamiin, dihidroergotamiin]), manustada dasatiniibi kasutavatele patsientidele ettevaatusega (vt. lõik 4.4). *In vitro* andmed viitavad võimalikule koostoime riskile CYP2C8 substraatidega, nagu glitasoonid.

##### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Fertiilses eas naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

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

Füüsikalised-keemilised ja olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed ei välista dasatiniibi eritumist rinnapiimaga ja ohtu imikule. Imetamine tuleb dasatiniibiga ravimise ajaks lõpetada.

### Fertiilsus

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

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Dasatinib Accord mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb hoiatada, et nad võivad tunda dasatiniibravi ajal kõrvalnähte nagu pearinglus ja nägemise hägunemine. Sellepärast peab olema ettevaatlik autojuhtimisel või masinate käsitlemisel.

## 4.8 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 imatinibi 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 kokkuvõtte tabelis

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt dasatiniibi monoterapiat saanud patsientidel esinesid järgmised kõrvaltoimed, välja arvatud kõrvalekalded laborianalüüside tulemustes (tabel 3).

Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemide kaupa ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedus defineeritakse: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate turuletulekujärgsete andmete põhjal). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 3: Kõrvaltoimete tabel**

| <b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b> |                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Väga sage</i>                        | infektsioon (sh bakteriaalne, viiruslik, seennakkus, täpsustamata)                                                                                                                                                                              |
| <i>Sage</i>                             | kopsupõletik (nii bakteriaalne, viiruslik kui seennakkus), ülemiste hingamisteede infektsioon/põletik, herpesviiruse infektsioon (sh tsütomegaloviiruse (CMV) infektsioon), enterokoliit, sepsis (sh aeg-ajalt esinenud letaalse lõppega juhud) |
| <i>Teadmata</i>                         | B-hepatiidi reaktivatsioon                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Vere- ja lümfisüsteemi häired</b>    |                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Väga sage</i>                        | müelosupressioon (sealhulgas aneemia, neutropeenia, trombotsütopeenia)                                                                                                                                                                          |
| <i>Sage</i>                             | febriilne neutropeenia                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Aeg-ajalt</i>                        | lümfadenopaatia, lümfopeenia                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Harv</i>                             | erütrotsüütide aplaasia                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Immuunsüsteemi häired</b>            |                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Aeg-ajalt</i>                        | ülitundlikkus (sh <i>erythema nodosum</i> )                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Harv</i>                             | anafülaktiline šokk                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Endokriinsüsteemi häired</b>         |                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Aeg-ajalt</i>                        | hüpotüroidism                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Harv</i>                             | hüpertüroidism, türoidiit                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Ainevahetuse ja toitumishäired</b>   |                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Sage</i>                             | isu muutused <sup>a</sup> , hüperurikeemia                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Aeg-ajalt</i>                        | tuumori lüüsi sündroom, hüpoalbumineemia, hüperkolesteroleemia                                                                                                                                                                                  |
| <i>Harv</i>                             | suhkurtõbi                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Psühhiaatrilised häired</b>          |                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Sage</i>                             | depressioon, unetus                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Aeg-ajalt</i>                        | ärevus, segasusseisund, meeleolu labiilsus, libiido vähenemine                                                                                                                                                                                  |
| <b>Närvisüsteemi häired</b>             |                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Väga sage</i>                        | peavalu                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Sage</i>                             | neuropaatia (sh perifeerne neuropaatia), pearinglus, maitsehäired, unisus                                                                                                                                                                       |
| <i>Aeg-ajalt</i>                        | KNS hemorraagia <sup>a,b</sup> , minestus, treemor, amneesia, tasakaaluhäired                                                                                                                                                                   |
| <i>Harv</i>                             | tserebrovaskulaarne atakk, transitoorne isheemiline atakk, krambid, nägemisnärvineuriit, VII närviparalüüs, dementsus, ataksia                                                                                                                  |
| <b>Silma kahjustused</b>                |                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Sage</i>                             | nägemishäired (sealhulgas nägemise häirimine, ähmane nägemine ja vähenenud nägemisteravus), silmade kuivus                                                                                                                                      |
| <i>Aeg-ajalt</i>                        | nägemise kahjustus, konjunktiviit, fotofoobia, suurenenud pisaravool                                                                                                                                                                            |
| <b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>   |                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Sage</i>                             | tinnitus                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Aeg-ajalt</i>                        | kuulmislanguus, vertiigo                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Südame häired</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                                         |                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Sage</i>                                             | südame paispuudulikkus / kardiaalne düsfunktsioon* <sup>c</sup> , perikardi efusioon*, arütmia (sh tahhükardia), palpitatsioonid                                                                                               |
| <i>Aeg-ajalt</i>                                        | müokardi infarkt (sh letaalse lõppega)*, EKGs pikenenud QT aeg*, perikardiit, ventrikulaarne arütmia (sh ventrikulaarne tahhükardia), rinnaangiin, kardiomegalia, T-saki muutused kardiogrammis, troponiinisalduse suurenemine |
| <i>Harv</i>                                             | <i>cor pulmonale</i> , müokardiit, äge koronaarsündroom, südameseiskus, PR intervalli pikenemine kardiogrammis, südame isheemiatõbi, pleuroperikardiit                                                                         |
| <i>Teadmata</i>                                         | kodade virvendus/kodade laperdus                                                                                                                                                                                               |
| <b>Vaskulaarsed häired</b>                              |                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Väga sage</i>                                        | hemorraagia* <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Sage</i>                                             | hüpertensioon, õhetus                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Aeg-ajalt</i>                                        | hüpotensioon, tromboflebiit, tromboos                                                                                                                                                                                          |
| <i>Harv</i>                                             | süvaveenide tromboos, emboolia, marmornahk                                                                                                                                                                                     |
| <i>Teadmata</i>                                         | trombootiline mikroangiopaatia                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b> |                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Väga sage</i>                                        | pleura efusioon*, hingeldus                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Sage</i>                                             | kopsuturse*, pulmonaalne hüpertensioon*, kopsu infiltratsioon, pneumoniit, köha                                                                                                                                                |
| <i>Aeg-ajalt</i>                                        | pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, bronhospasm, astma, külotooraks*                                                                                                                                                        |
| <i>Harv</i>                                             | pulmonaalne emboolia, äge respiratoorne distress-sündroom                                                                                                                                                                      |
| <i>Teadmata</i>                                         | interstitsiaalne kopsuhaigus                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Seedetrakti häired</b>                               |                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Väga sage</i>                                        | kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu                                                                                                                                                                                  |
| <i>Sage</i>                                             | gastrointestinaalne verejooks*, koliit (kaasaarvatud neutropeeniline koliit), gastriit, katarr (sh mukosiit / stomatiit), düspepsia, kõhupuhitus, kõhukinnisus, suu pehmete kudede häired                                      |
| <i>Aeg-ajalt</i>                                        | pankreatiit (sealhulgas äge pankreatiit), mao- või kaksteistsõrmiksoole haavand, ösofagiit, astsiit*, pärakulõhe, düsfaagia, gastroösofageaalne reflukshaigus                                                                  |
| <i>Harv</i>                                             | valgukaotusega gastroenteropaatia, iileus, anaalfistul                                                                                                                                                                         |
| <i>Teadmata</i>                                         | letaalse lõppega gastrointestinaalne hemorraagia*                                                                                                                                                                              |
| <b>Maksa ja sapiteede häired</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Aeg-ajalt</i>                                        | hepatiit, koletsüstiit, kolestaas                                                                                                                                                                                              |
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>                  |                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Väga sage</i>                                        | nahalööve <sup>e</sup>                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Sage</i>                                             | alopeetsia, dermatiit (sh ekseem), pruritus, akne, kuiv nahk, urtikaaria, hüperhidroos                                                                                                                                         |
| <i>Aeg-ajalt</i>                                        | neutrofiilne dermatoos, fotosensibilisatsiooni reaktsioon, pigmentatsiooni häired, pannikuliit, nahahaavand, villidega reaktsioonid, küünte kahjustused, palmaar-plantaar-erütrodüsesteesia sündroom, juuste väljalangemine    |
| <i>Harv</i>                                             | leukotsütoklastiline vaskuliit, naha fibroos                                                                                                                                                                                   |
| <i>Teadmata</i>                                         | Stevensi-Johnsoni sündroom <sup>f</sup>                                                                                                                                                                                        |
| <b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>         |                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Väga sage</i>                                        | luu- ja lihasvalu <sup>g</sup>                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Sage</i>                                             | artralgia, müalgia, lihasnõrkus, lihasjäikus, lihaskrambid                                                                                                                                                                     |
| <i>Aeg-ajalt</i>                                        | rabdomüolüüs, osteonekroos, lihaste põletik, tendiniit, artriit                                                                                                                                                                |
| <i>Harv</i>                                             | hilinenud epifüüsi fusioon, <sup>h</sup> kasvu pidurdumine <sup>h</sup>                                                                                                                                                        |
| <b>Neerude ja kuseteede häired</b>                      |                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Aeg-ajalt</i>                                        | neerukahjustus (sealhulgas neerupuudulikkus), sage urineerimine, proteiinuuria                                                                                                                                                 |

|                                                            |                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Teadmata</i>                                            | nefrootiline sündroom                                                                                |
| <b>Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid</b> |                                                                                                      |
| <i>Harv</i>                                                | abort                                                                                                |
| <b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>       |                                                                                                      |
| <i>Aeg-ajalt</i>                                           | günekomastia, menstruatsioonihäired                                                                  |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>       |                                                                                                      |
| <i>Väga sage</i>                                           | perifeerne ödeem <sup>i</sup> , kurnatus, palavik, näoturse <sup>j</sup>                             |
| <i>Sage</i>                                                | jõuetus, valud, valu rindkeres, generaliseerunud turse <sup>*k</sup> , külmavärinad                  |
| <i>Aeg-ajalt</i>                                           | halb enesetunne, muud pindmised tursed <sup>l</sup>                                                  |
| <i>Harv</i>                                                | kõnnaku häired                                                                                       |
| <b>Uuringud</b>                                            |                                                                                                      |
| <i>Sage</i>                                                | kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine                                                          |
| <i>Aeg-ajalt</i>                                           | vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine, gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine |
| <b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>       |                                                                                                      |
| <i>Sage</i>                                                | kontusioon                                                                                           |

<sup>a</sup> Hõlmab: isu vähenemine, varajane täiskõhutunne, isu suurenemine.

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

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Välja arvatud: seedetrakti verejooks ja KNS hemorraagia, need kõrvaltoimed on esitatud vastavalt organklasside lõikudes seedetrakti häired ja närvisüsteemi häired.

<sup>e</sup> Hõlmab: ravimilööve, erüteem, multiformne erüteem, erütroos, eksfoliatiivne lööve, generaliseerunud erüteem, lööve genitaalidel, kuumalööve, mürmik, 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.

<sup>f</sup> 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.

<sup>g</sup> Luu- ja lihasvalu on kirjeldatud ravi ajal või pärast ravi lõpetamist.

<sup>h</sup> Lasteuuringutes sageli teatatud.

<sup>i</sup> Gravitatsiooniline turse, lokaalne turse, perifeerne turse.

<sup>j</sup> Silma sidekesta turse, silma turse, silmade paistetus, silmalau turse, näo turse, huulte turse, maakula turse, suu turse, silmaümbruse turse, silmakooa ümbruse turse, näo paistetus.

<sup>k</sup> Vedeliku ülekoormus, vedelikupeetus, seedetrakti turse, generaliseerunud turse, turse, südamehaigusest põhjustatud turse, neeruümbrise efusioon, protseduurijärgne turse, vistseraalne turse.

<sup>l</sup> 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

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

#### Verejooksud

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

#### Vedelikupeetus

Erinevaid kõrvaltoimeid, nagu pleura efusioon, astsiit, kopsuturse ja perikardi efusioon kas koos või ilma pindmise turseta, võib ühise nimetajaga nimetada vedelikupeetuseks. Esmadiagnoosiga kroonilise KML uuringus teatati vähemalt 60 kuud kestnud jälgimisel dasatiniibiga seotud vedelikupeetuse kõrvaltoimetest, sealhulgas pleura efusioon (28%) pindmine turse (14%), pulmonaalne hüpertensioon (5%), generaliseerunud ödeem (4%) ja perikardi efusioon (4%). Südame paispuudulikkusest/kardiaalsest düsfunktsioonist ja kopsutursest teatati < 2% patsientidest.

Dasatiniibiga seotud pleura efusiooni kumulatiivne esinemissagedus (kõik raskusastmed) kogu aja jooksul oli 10% 12 kuul, 14% 24 kuul, 19% 36 kuul, 24% 48 kuul ja 28% 60 kuul. Dasatiniibiga ravitustest 46 patsiendil esines pleura efusioon korduvalt. 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 ohjatatav dasatiniibi 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 kauglearenenud KML või Ph+ ALL patsientide kohta vt lõigus 4.4.

Pleura efusiooniga patsientidel on teatatud külotooraksi juhtudest. Mõned külotooraksi juhud lahenesid dasatiniibiga ravi lõpetamisel, katkestamisel või annuse vähendamisel, kuid enamikel juhtudel tuli kasutada ka lisaravi.

#### Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH)

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 aasta kestnud ravi. PAH patsiendid olid teadete kohaselt dasatiniibiga ravimise ajal kasutanud sageli ka muid ravimeid või oli neil lisaks pahaloomulisele kasvajale teisi kaasuvaid haigusi. Dasatiniibiga ravi lõpetamisel on PAH patsientidel täheldatud hemodünaamika ja kliiniliste näitajate paranemist.

#### QT pikenemine

Kolmanda faasi uuringus kroonilises faasis KML esmadiagnoosiga patsientidel esines ühel dasatiniibiga 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 imatiniibravi suhtes resistentsetel või intolerantsetel patsientidel korraliti ravieelset EKG-d etteantud ajahetkel ravi jooksul ning need andmed töödeldi tsentraalselt 865 dasatiniibi 70 mg kaks korda ööpäevas saanud patsiendi kohta. QT intervalli korrigeeriti Fridericia meetodil vastavalt südame löögisagedusele. Annustamisjärgselt oli kaheksandal päeval QTcF intervalli muutus algväärtusest keskmiselt 4...6 ms, kusjuures ülemine 95% usaldusvahemik kõigi keskmiste muutuste korral võrreldes algväärtusega oli < 7 ms. Kõrvaltoimena teatati QTc pikenemisest 15 patsiendil (1%) kõigist kliinilistes uuringutes dasatiniibi saanud varasema

imatiniibravi suhtes resistentsest või intolerantsest 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 imatiniibravi suhtes resistentsetel või intolerantsetel patsientidel (ravi kestvuse mediaan 30 kuud) oli pleura efusiooni ja südame paispuudulikkuse/kardiaalse düsfunktsiooni ilmumine väiksem patsientidel, keda raviti dasatiniibi annusega 100 mg üks kord ööpäevas võrrelduna nendega, kes said dasatiniibi 70 mg kaks korda ööpäevas (Tabel 3a). Ka müelosupressiooni teatati harvem ravirühmas, kes said 100 mg üks kord ööpäevas (vt allpool toodud „Kõrvalekalded laboratoorseset 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 4a.

**Tabel 4a: III faasi annuse optimeerimise uuringus teatatud valitud kõrvaltoimed (imatiniibi suhtes intolerantne või resistentne kroonilises faasis KML)<sup>a</sup>**

|                              | Jälgimine vähemalt<br>2 aastat |          | Jälgimine vähemalt<br>5 aastat |          | Jälgimine vähemalt<br>7 aastat |          |
|------------------------------|--------------------------------|----------|--------------------------------|----------|--------------------------------|----------|
|                              | Kõik<br>astmed                 | Aste 3/4 | Kõik<br>astmed                 | Aste 3/4 | Kõik<br>astmed                 | Aste 3/4 |
| <b>Kõrvaltoime</b>           | Patsiente %                    |          |                                |          |                                |          |
| <b>Kõhulahtisus</b>          | 27                             | 2        | 28                             | 2        | 28                             | 2        |
| <b>Vedelikupeetus</b>        | 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<br>hüpertensioon | 0                              | 0        | 0                              | 0        | 2                              | 1        |
| <b>Hemorraagia</b>           | 11                             | 1        | 11                             | 1        | 12                             | 1        |
| Seedetrakti verejooks        | 2                              | 1        | 2                              | 1        | 2                              | 1        |

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

Kolmanda faasi annuse optimeerimise uuringus kauglearenenud KML ja Ph+ ALL patsientidel oli ravi kestvuse mediaan 14 kuud KML 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 4b. 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 4b: III faasi annuse optimeerimise uuringus teatatud kõrvaltoimed: kauglearenenud faasi KML ja Ph+ ALL<sup>a</sup>**

**140 mg üks kord ööpäevas  
n = 304**

| Kõrvaltoime                                                   | Kõik astmed | Aste 3/4 |
|---------------------------------------------------------------|-------------|----------|
|                                                               | Patsiente % |          |
| <b>Kõhulahtisus</b>                                           | 28          | 3        |
| <b>Vedelikupeetus</b>                                         | 33          | 7        |
| Pindmine turse                                                | 15          | < 1      |
| Pleura efusioon                                               | 20          | 6        |
| Generaliseerunud turse                                        | 2           | 0        |
| Südame paispuudulikkus/ kardiaalne düsfunktsioon <sup>b</sup> | 1           | 0        |
| Perikardialne efusioon                                        | 2           | 1        |
| Pulmonaalne hüpertensioon                                     | 1           | 1        |
| <b>Hemorraagia</b>                                            | 23          | 8        |
| Seedetrakti verejooks                                         | 8           | 6        |

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

<sup>b</sup> Hõlmab: ventrikulaarne düsfunktsioon, südamepuudulikkus, südame paispuudulikkus, kardiomiopaatia, dilatatiivne kardiomiopaatia, diastoolne düsfunktsioon, vähenenud väljutusfraktsioon, vatsakeste puudulikkus.

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

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

**Tabel 5: Kõrvaltoimed, millest teatati  $\geq 10\%$ -l Ph+ ALL lastest, keda raviti dasatiniibiga pideva annustamiskeemi alusel kombinatsioonis kemoterapiaga (N=126)<sup>a</sup>**

| Kõrvaltoime            | Patsientide protsent (%) |          |
|------------------------|--------------------------|----------|
|                        | 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        |

<sup>a</sup> Keskse uuringus said kokku 106 patsiendist 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 jälgimist. Vähemalt 60 kuud kestnud jälgimisel oli 3. või 4. astme müelosupressiooni tõttu ravi lõpetanud kumulatiivselt 2,3%.

Varasema imatiniibravi suhtes resistentsete või intolerantsete KML patsientide püsivaks leiuks oli tsütopeeniat (trombotsütopeeniat, neutropeeniat ja aneemiat). Tsütopeeniat ilmnenud oli selgelt sõltuv haiguse staadiumist. Hematoloogiliste häirete 3. ja 4. astme sagedus on toodud tabelis 6.

**Tabel 6: Kliinilistes uuringutes esinenud CTC 3. ja 4. astme hematoloogilised kõrvalekalded laboratoorsetes näitajates varasema imatiniibravi suhtes resistentsetel või intolerantsetel patsientidel<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Kolmanda faasi annuse optimeerimise uuringu tulemused, millest on teatatud 2 aastat pärast uuringu lõppu

<sup>b</sup> Uuringu CA180-034 tulemused soovitatava algannuse 100 mg üks kord ööpäevas kasutamisel.

<sup>c</sup> Uuringu CA180-035 tulemused soovitatava algannuse 140 mg üks kord ööpäevas kasutamisel.

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

3. või 4. astme tsütopeeniat kumulatiivne esinemine patsientidel, keda raviti annusega 100 mg üks kord ööpäevas oli sarnane aastatel 2 ja 5 sealhulgas: neutropeenia (35% vs. 36%), trombotsütopeeniat (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 ilmnenu.

#### Biokeemia

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

#### Jälgimine 2 aastat

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

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

3. või 4. astme hüpokaltseemia, hüpokaleemia ja hüpofosfateemia esines patsientidel KML kõikide faaside korral, kuid teateid oli sagedamini KML 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 faasis patsientidel.

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

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

#### Farmakodünaamilised toimed

Dasatiniib pidurdab BCR-ABL kinaasi ja SRC perekonna kinaaside aktiivsust koos paljude teiste onkogeensete kinaasidega nagu c-KIT, efrin (EPH)-retseptori kinaasid ja PDGFβ retseptor. Dasatiniib on tugev BCR-ABL kinaasi subnanomolaarne inhibiitor toimega 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 imatiniibiresistentsuse, mis on tingitud BCR-ABL tugevast ekspressioonist, BCR-ABL kinaasi domeeni mutatsioonidest, alternatiivse signaali ülekandete aktiveerumisest, mis haarab SRC perekonna kinaasid (LYN, HCK), ja mitme ravimi suhtes resistentsuse geeni tugevast ekspressioonist. Lisaks sellele inhibeerib dasatiniib SRC perekonna kinaase subnanomolaarses kontsentratsioonis.

### 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.

Dasatiniibi efektiivsust hinnati hematoloogilise ja tsütogeneetilise ravivastuse alusel. Ravivastuse kestvus ja hinnanguline elulemus kinnitavad täiendavalt dasatiniibi kliinilist kasu.

### Ph+ ALL

Ph+ ALL patsientidel, kes olid resistentsed või intolerantsed eelnevale ravile imatiniibiga, viidi läbi avatud ühe rühmaga mitmekeskuseline uuring. 46 Ph+ ALL patsienti (44 resistentset ja 2 intolerantset imatiniibi suhtes) said 70 mg dasatiniibi kaks korda ööpäevas. Mediaan haiguse diagnoosimisest ravi alustamiseni oli 18 kuud. Dasatiniibi 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 7. Tuleb märkida, et oluline hematoloogiline ravivastus (MaHR) saadi kiiresti (alates esimesest dasatiniibi manustamisest enamasti 55 päeva vältel Ph+ ALL patsientidel).

**Tabel 7: Dasatiniibi efektiivsus II faasi ühe haruga kliinilistes uuringutes<sup>a</sup>**

|                                                         | Ph+ ALL<br>(n= 46) |
|---------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Hematoloogilise ravivastuse määr<sup>b</sup> (%)</b> |                    |
| MaHR (95% CI)                                           | 41%<br>(27-57)     |
| CHR (95% CI)                                            | 35% (21...50)      |
| NEL (95% CI)                                            | 7% (1...18)        |
| MaHR kestus (%; Kaplan-Meieri hinnangufunktsioon)       |                    |
| 1 aasta                                                 | 32% (8...56)       |
| 2 aastat                                                | 24% (2...47)       |
| <b>Tsütogeneetiline ravivastus<sup>c</sup> (%)</b>      |                    |
| MCyR (95% CI)                                           | 57% (41...71)      |
| CCyR (95% CI)                                           | 54% (39...69)      |
| <b>Elulemus (%; Kaplan-Meieri hinnangufunktsioon)</b>   |                    |
| Progressioonivaba                                       |                    |
| 1 aasta                                                 | 21% (9...34)       |
| 2 aastat                                                | 12% (2...23)       |
| Üldine                                                  |                    |
| 1 aasta                                                 | 35% (20...51)      |
| 2 aastat                                                | 31% (16...47)      |

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

<sup>a</sup> Rasvases kirjas on esmase tulemusnäitaja väärtused.

<sup>b</sup> Hematoloogilise ravivastuse kriteeriumid (kõik pärast 4 nädalat kinnitatud ravivastused): Üldine hematoloogiline ravivastus: (*Major haematologic response*, MaHR) = täielik hematoloogiline ravivastus (*complete haematologic response*, CHR) + leukeemia tunnused puuduvad (*no evidence of leukaemia*, NEL).  
CHR (Ph+ ALL): leukotsüüdid  $\leq$  kehtestatud ULN, ANC  $\geq$  1000/mm<sup>3</sup>, trombotsüüdid  $<$  100 000/mm<sup>3</sup>, blastid või promüelotsüüdid puuduvad perifeerses veres, luuüdis blaste  $\leq$  5%,  $<$  5% müelotsüüte + metamüelotsüüte perifeerses veres,  $<$  20% basofiile perifeerses veres ja puudub ekstramedullaarne haaratus.

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

<sup>c</sup> 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 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.

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

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

**Tabel 8: Dasatiniibi efektiivsus III faasi annuse optimeerimise uuringus: Ph+ ALL (kahe aasta tulemused)<sup>a</sup>**

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

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

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

CHR: leukotsüüte  $\leq$  ravisutuse normi ülemise piiri, neutrofiile  $\geq 1000/\text{mm}^3$ , trombotsüüte  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ , perifeerses veres ei ole blaste või promüelotsüüte, luuüdis blaste  $\leq 5\%$ ,  $< 5\%$  müelotsüüte + metamüelotsüüte perifeerses veres, basofiile perifeerses veres  $< 20\%$  ning puudub ekstramedullaarne haaratus.

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

<sup>c</sup> Oluline tsütogeneetiline ravivastus (MCyR) sisaldab nii täieliku (0% Ph+ metafaase) kui osalise ( $> 0\%\dots 35\%$ ) ravivastuse.

CI = usaldusvahemik ULN = normväärtuse ülemine piir.

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

## Lapsed

### ALL, lapsed

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

Selles mitmekeskeselises varasemate andmetega kontrollitud II faasi uuringus, kus dasatiniib lisati standardsele kemoteeraapiale, said 106 esmaselt diagnoositud Ph+ ALL last, kellest 104 patsiendil oli kinnitatud Ph+ ALL diagnoos, dasatiniibi ööpäevases annuses  $60\text{ mg/m}^2$  pideva annustamisskeemi alusel kuni 24 kuu jooksul kombinatsioonis kemoteeraapiaga. 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. Kemoteeraapia raviskeem oli sama uuringus AIEOP-BFM ALL 2000 kasutatud standardse mitut ravimit sisaldava kemoteeraapia protokolliga. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli 3 aasta juhtumivaba elulemus (EFS), mis oli 65,5% (55,5; 73,7).

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

Voolutsütomeetria abil mõõdetud MRD negatiivsuse määr induktsioon- ja konsolideeriva ravi lõppedes oli vastavalt 66,0% ja 84,0%.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Dasatiniibi farmakokineetikat hinnati 229 tervel täiskasvanul ja 84 patsiendil.

### Imendumine

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

Tervetel katsealustel, kellele manustati ühekordselt 100 mg dasatiniibi 30 minutit pärast kõrge rasvasisaldusega toitu, suurenes dasatiniibi keskmine AUC 14%. Väheste rasvasisaldusega toit 30 minutit enne dasatiniibi manustamist põhjustas dasatiniibi keskmise AUC suurenemise 21%. Täheldatud toidu mõjud 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 toimetel, mis osalevad metaboliitide moodustumisel. Tervetel isikutel, kellele manustati 100 mg <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-märgistatud dasatiniibi annust elimineeritakse ligikaudu 89% 10 päeva vältel, kusjuures 4% on tuvastatav uriinis ja 85% väljaheites. Muutumatu dasatiniib moodustas vastavalt 0,1% ja 19% annusest uriinis ja väljaheites, ülejäänud osa annusest eritus metaboliitidena.

#### Maksa- ja neerufunktsiooni halvenemine

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

Dasatiniib ja selle metaboliidid erituvad minimaalselt neerude kaudu.

#### Lapsed

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

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

Tableti farmakokineetikat hinnati 72-l korduva või refraktoorse leukeemiaga või soliidtuumoriga lapsel suukaudsete annustega 60...120 mg/m<sup>2</sup> üks kord ööpäevas ja 50...110 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas. Kahe uuringu koondandmed näitasid, et dasatiniib imendub kiiresti. Keskmine T<sub>max</sub> 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 C<sub>max</sub>, 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/m<sup>2</sup>. Neid andmeid tuleb silmas pidada patsientide üleviimisel tablettidelt suukaudse suspensiooni pulbrile ja vastupidi.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Dasatiniibi mittekliinilist ohutust hinnati *in vitro* ja *in vivo* uuringuseeriates 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 vähestele 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 uuringus ahvidel, aga ei täheldatud korduval manustamisel ei ahvidel ega rottidel. Rottidel pidurdas dasatiniib trombotsüütide agregatsiooni *in vitro* ja pikendas kutiikula veritsusaega *in vivo*, aga ei põhjustanud spontaanseid hemorraagiaid.

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

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

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. Täheledata statistiliselt olulist emaka ja emakakaela lamerakk-kartsinoomide ning papilloomide kombineeritud esinemissageduse suurenemist emasloomadel suurte annuste korral ja isasloomadel prostata adenoomi esinemissageduse suurenemist väikeste annuste kasutamisel. Rottidel läbi viidud kartsinogeensussuuringu tulemuste olulisus inimestele ei ole teada.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat

Hüdroksüpropüültselluloos

Mikrokristalliline tselluloos

Metakrüülhape – metakrülaatkopolümeer (1:2)

Talk

Naatriumkroskarmelloos

Magneesiumstearaat

#### Kattekile

Hüpromelloos (E464)

Titaandioksiid (E171)

Keskmise ahelapikkusega triglütseriidid

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

12 kuud.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

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

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

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

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

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

Alu/Alu blisterribad (blistrid või perforeeritud üksikannuselised blistrid).

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

### Dasatinib Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/21/1540/001  
EU/1/21/1540/002  
EU/1/21/1540/003  
EU/1/21/1540/004

### Dasatinib Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/21/1540/005  
EU/1/21/1540/006  
EU/1/21/1540/007  
EU/1/21/1540/008

### Dasatinib Accord 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/21/1540/009  
EU/1/21/1540/010  
EU/1/21/1540/011  
EU/1/21/1540/012

### Dasatinib Accord 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/21/1540/013  
EU/1/21/1540/014  
EU/1/21/1540/015  
EU/1/21/1540/016

### Dasatinib Accord 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/21/1540/017  
EU/1/21/1540/018  
EU/1/21/1540/019  
EU/1/21/1540/020

### Dasatinib Accord 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/21/1540/021  
EU/1/21/1540/022  
EU/1/21/1540/023  
EU/1/21/1540/024

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. märts 2022

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

## **II LISA**

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

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

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

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

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

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **▪ Perioodilised ohutusaruanded**

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

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **▪ Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

### **III LISA**

#### **PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

#### **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### BLISTRI KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dasatinib Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
dasatiniib

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg dasatiniibi.

#### 3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt pakendi infolehti.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1540/001  
EU/1/21/1540/002  
EU/1/21/1540/003  
EU/1/21/1540/004

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Dasatinib Accord 20 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

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

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dasatinib Accord 20 mg tabletid  
dasatiniib

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Accord

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### BLISTRI KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dasatinib Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
dasatiniib

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg dasatiniibi.

#### 3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt pakendi infolehti.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1540/005  
EU/1/21/1540/006  
EU/1/21/1540/007  
EU/1/21/1540/008

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Dasatinib Accord 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**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dasatinib Accord 50 mg tabletid  
dasatiniib

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Accord

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### BLISTRI KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dasatinib Accord 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
dasatiniib

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 70 mg dasatiniibi.

#### 3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt pakendi infolehti.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1540/009  
EU/1/21/1540/010  
EU/1/21/1540/011  
EU/1/21/1540/012

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Dasatinib Accord 70 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

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

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dasatinib Accord 70 mg tabletid  
dasatiniib

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Accord

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### BLISTRI KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dasatinib Accord 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
dasatiniib

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg dasatiniibi.

#### 3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt pakendi infolehti.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1540/013  
EU/1/21/1540/014  
EU/1/21/1540/015  
EU/1/21/1540/016

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Dasatinib Accord 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**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dasatinib Accord 80 mg tabletid  
dasatiniib

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Accord

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### BLISTRI KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dasatinib Accord 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
dasatiniib

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg dasatiniibi.

#### 3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt pakendi infolehti.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1540/017  
EU/1/21/1540/018  
EU/1/21/1540/019  
EU/1/21/1540/020

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Dasatinib Accord 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**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dasatinib Accord 100 mg tabletid  
dasatiniib

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Accord

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### BLISTRI KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dasatinib Accord 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
dasatiniib

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 140 mg dasatiniibi.

#### 3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt pakendi infolehti.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1540/021  
EU/1/21/1540/022  
EU/1/21/1540/023  
EU/1/21/1540/024

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Dasatinib Accord 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**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dasatinib Accord 140 mg tabletid  
dasatiniib

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Accord

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

#### **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

**Dasatinib Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**Dasatinib Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**Dasatinib Accord 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**Dasatinib Accord 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**Dasatinib Accord 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**Dasatinib Accord 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 ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Dasatinib Accord'i kasutamist
3. Kuidas Dasatinib Accord'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Dasatinib Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Dasatinib Accord ja milleks seda kasutatakse

Dasatinib Accord sisaldab toimeainet dasatiniib. Seda ravimit kasutatakse Philadelphia kromosoomiga (Ph+) ägeda lümfoblastleukeemia (ALL) raviks. Seda kasutatakse täiskasvanutel, kes ei ole saanud abi eelnevatest ravidest, samuti kombineeritakse seda teiste vähiravimitega äsja diagnoositud Ph+ ALL-ga noorukitel ja vähemalt 1-aastastel lastel. ALL põdevatel inimestel paljunevad lümfotsüütideks nimetatavad valgelibled liiga kiiresti ja elavad liiga kaua. Dasatinib Accord pidurdab nende leukeemiarakkude paljunemist.

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

#### 2. Mida on vaja teada enne Dasatinib Accord'i võtmist

##### Dasatinib Accord'i ei tohi võtta

- kui te 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'i kasutamist pidage nõu oma arstiga

- kui te kasutate **verd vedeldavaid** või verehüüvete teket vältivaid ravimeid (vt „Muud ravimid ja Dasatinib Accord“);
- kui teil on või on varem esinenud häireid maksa või südame töös;

- kui teil **tekib õhupuudus, valu rinna piirkonnas või kõha** Dasatinib Accord'i 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 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'i 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 avaldab soovitud toimet. Samuti tehakse teil Dasatinib Accord'i kasutamise ajal regulaarselt vereanalüüse.

### **Lapsed ja noorukid**

Ärge andke seda ravimit noorematele kui üheaastastele lastele. Dasatinib Accord'i kasutamiskogemus selles vanuserühmas on vähene. Dasatinib Accord'i kasutataval lastel tuleb hoollega jälgida luude kasvu ja arengut.

### **Muud ravimid ja Dasatinib Accord**

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

Dasatinib Accord'i töödeldakse peamiselt maksas. Mõned ravimid võivad samaaegsel kasutamisel mõjustada Dasatinib Accord'i toimet.

### **Järgmisi ravimeid ei tohi koos Dasatinib Accord'iga 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 (**antatsiidid**, nt alumiiniumhüdroksiid või magneesiumhüdroksiid) **2 tundi enne või 2 tundi pärast Dasatinib Accord'i manustamist.**

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

### **Dasatinib Accord koos toidu ja joogiga**

Ärge võtke Dasatinib Accord'i 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'i ei tohi kasutada raseduse ajal**, välja arvatud tungival vajadusel. Arst arutab teiega Dasatinib Accord'i rasedusaegsest kasutamisest tulenevaid võimalikke riske. Nii meestel kui naistel, kes kasutavad Dasatinib Accord'i, soovitatakse ravi ajal kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

**Rääkige arstile, kui te imetate last.** Kui te kasutate Dasatinib Accord'i, tuleb imetamine lõpetada.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

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

### **Dasatinib Accord sisaldab laktoosi**

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

### **Dasatinib Accord sisaldab isopropüülalkoholi**

Ravim sisaldab isopropüülalkoholi tootmisprotsessi käigus tekkinud jäägina.

## **3. Kuidas Dasatinib Accord'i võtta**

Dasatinib Accord'i 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'i määratakse täiskasvanutele ja lastele alates 1 aasta vanusest.

**Soovituslik algannus Ph+ALL täiskasvanud patsientidele on 140 mg üks kord ööpäevas.**

### **Ph+ ALL lastele annustatakse vastavalt kehakaalule.**

Dasatinib Accord'i manustatakse suu kaudu üks kord ööpäevas, kas Dasatinib Accord tablettidena või dasatiniibi suukaudse suspensiooni pulbrina. Dasatinib Accord 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'i algannus lastele arvutatakse vastavalt kehakaalule nagu allpool näidatud:

| <b>Kehakaal (kg)<sup>a</sup></b> | <b>Ööpäevane annus (mg)</b> |
|----------------------------------|-----------------------------|
| 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                      |

<sup>a</sup> Tablette ei soovitata alla 10 kg kaaluvatele patsientidele; nendel patsientidel tuleb kasutada suukaudse suspensiooni pulbrit.

Dasatinib Accord'i 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'i 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'i tablette võib võtta kas koos toiduga või ilma.

### **Juhised Dasatinib Accord'i käsitlemiseks**

Dasatinib Accord'i tableti purunemine on ebatüüpiline. Selle juhtumisel on soovitatav peale patsiendi teistel Dasatinib Accord'iga kokkupuutuvatel isikutel kanda ravimi käsitlemisel kaitsekindaid.

### **Kui kaua te peate Dasatinib Accord'i võtma**

Võtke Dasatinib Accord'i iga päev, niikaua kuni arst käsib ravi lõpetada. Võtke Dasatinib Accord'i kindlasti niikaua, kui arst on seda määranud.

### **Kui te võtate Dasatinib Accord'i 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'i võtta**

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

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

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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

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

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

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

### **Sagedad kõrvaltoimed (võib esineda kuni ühel kasutajal kümnest)**

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

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

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

#### Harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni ühel kasutajal tuhandest)

- **süda ja kopsud:** südame parema vatsakese laienemine, südamelihase põletik, südamelihase verevarustuse häirest tekkinud sümptomite kogum (äge koronaarsündroom), südame seiskumine (verevoolu peatumine südamest), koronaararterite (südamearterite) isheemiatõbi, südant ja kopsu katva koe põletik, verehüübed, verehüübed kopsus;
- **seedetrakti häired:** oluliste toitude nagu proteiinid kadu seedetraktis, soolesulgus, anaalfistul (ebanormaalne ühenduskanal pärakukanali ja naha vahel), neerufunktsiooni halvenemine, suhkurtõbi;
- **naha, juuste, silma ja üldised häired:** krambid, nägemisnärv põletik mis võib põhjustada osalise või täieliku nägemiskaotuse, sinakaspunased laigud nahal, ebanormaalselt suurenenud kilpnäärme funktsioon, kilpnäärmepõletik, ataksia (seisund, mille korral on häiritud lihaste koordineerimine), raskused kõndimisel, nuriõnnitus, naha veresoonte põletik, naha fibroos;
- **aju:** insult, verevarustuse häirest põhjustatud neuroloogilise häire ajutine episood, näonärvi paralüüs, dementsus;
- **immuunsüsteem:** raske allergiline reaktsioon;
- **luustik, lihased ning sidekude:** liigeseid moodustavate luude ümarate otste (epifüüsi) aeglustunud moodustumine; kasvu aeglustumine või mahajäämus.

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

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

Arst kontrollib teid ravi ajal nende toimete avaldumise osas.

### Kõrvaltoimetest teatamine

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

## 5. Kuidas Dasatinib Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Dasatinib Accord sisaldab

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

### Kuidas Dasatinib Accord välja näeb ja pakendi sisu

Dasatinib Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tablett on valge või peaaegu valge, ümmargune 5,6 mm läbimõõduga kaetud tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „DAS“ ja teisel küljel „20“.

Dasatinib Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tablett on valge või peaaegu valge, ovaalne 5,7 x 10,6 mm kaetud tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „DAS“ ja teisel küljel „50“.

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

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

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

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

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja**

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

### **Tootja**

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

### **Infoleht on viimati uuendatud**

### **Muud teabeallikad**

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