

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SPRYCEL 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
SPRYCEL 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
SPRYCEL 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid
SPRYCEL 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
SPRYCEL 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
SPRYCEL 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

SPRYCEL 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 27 mg laktoosmonohüdraati.

SPRYCEL 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 67,5 mg laktoosmonohüdraati.

SPRYCEL 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 94,5 mg laktoosmonohüdraati.

SPRYCEL 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 108 mg laktoosmonohüdraati.

SPRYCEL 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 135,0 mg laktoosmonohüdraati.

SPRYCEL 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 189 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

SPRYCEL 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge või määrdunudvalge, kaksikkumer ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on sisse pressitud "BMS" ja teisele küljele "527".

SPRYCEL 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge või määrdunudvalge, kaksikkumer ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on sisse pressitud "BMS" ja teisele küljele "528".

SPRYCEL 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge või määrdunudvalge, kaksikkumer ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on sisse pressitud "BMS" ja teisele küljele "524".

SPRYCEL 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge või määrdunudvalge, kaksikkumer kolmnurkne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on sisse pressitud "BMS 80" ja teisele küljele "855".

SPRYCEL 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge või määrdunudvalge, kaksikkumer ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on sisse pressitud "BMS 100" ja teisele küljele "852".

SPRYCEL 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge või määrdunudvalge, kaksikkumer ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on sisse pressitud "BMS 140" ja teisele küljele "857".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

SPRYCEL on näidustatud täiskasvanud patsientide raviks:

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

SPRYCEL on näidustatud laste raviks:

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustamine

Täiskasvanud patsiendid

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

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

Lapsed (Ph+ KML-CP ja Ph+ ALL)

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

suspensiooni pulbrina (vt SPRYCEL suukaudse suspensiooni pulbri ravimi omaduste kokkuvõte). 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 SPRYCEL'i kasutamise kohta alla 1 aasta vanustel lastel.

SPRYCEL õhukese polümeerikattega tabletid ja SPRYCEL suukaudse suspensiooni pulber ei ole bioekvivalentsed. Patsiendid, kes on võimelised neelama tablette ja kes soovivad SPRYCEL suukaudse suspensiooni pulbrilt minna üle SPRYCEL 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.

SPRYCEL tablettide soovitatav ööpäevane algannus lastele on ära toodud tabelis 1.

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

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

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

Ravi kestus

Kliinilistes uuringutes jätkati ravi SPRYCEL'iga täiskasvanutel, kellel oli Ph+ KML-CP, aktseleratsiooni, müeloidses või lümfooidses blastses faasis (kaugelearenenud faasis) KML või Ph+ ALL, ning lastel, kellel oli Ph+ KML-CP, kuni haiguse progresseerumise või talumatuse tekkimiseni. Ravi lõpetamise tagajärgi haiguse kaugtulemusele pärast tsütogeneetilise ravivastuse [sealhulgas täieliku tsütogeneetilise ravivastuse (CCyR), olulise molekulaarse ravivastuse (MMR, *major molecular response*) ja MR4.5] saavutanud patsientidel ei ole uuritud.

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

Vajaliku annuse manustamiseks on saadaval SPRYCEL'i 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg ja 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid ja suukaudse suspensiooni pulber (10 mg/ml valmissuspensioon). Annuse suurendamine või vähendamine võib toimuda vastavalt patsiendi ravivastusele ja taluvusele.

Annuse suurendamine

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

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

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

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

Annuse suurendamine ei ole soovitatav Ph+ ALL lastel, sest nendel patsientidel manustatakse SPRYCEL'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 3 on kokku võetud annuse muutmise juhised täiskasvanutel ja tabelis 4 Ph+ KML-CP lastel. Juhised Ph+ ALL laste puhul, kes saavad ravi kombinatsioonis kemoteraapiaga, on toodud tabelitele järgnevas eraldi lõigus.

Tabel 3: Annuse kohandamine neutropeenias ja trombotsütopeenias korral täiskasvanutel

KML krooniline faas täiskasvanutel (algannus 100 mg üks kord ööpäevas)	neutrofiilid $< 0,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüdid $< 50 \times 10^9/l$	1 Katkestada ravi kuni neutrofiilid $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ja trombotsüüdid $\geq 50 \times 10^9/l$. 2 Jätkata ravi algannusega. 3 Kui trombotsüüte on $< 25 \times 10^9/l$ ja/või neutrofiile korduvalt $< 0,5 \times 10^9/l$ kauem kui 7 päeva, korrata punkt 1 ja jätkata ravi vähendatud annusega 80 mg üks kord ööpäevas teise episoodi jooksul. Kolmanda episoodi korral vähendada annust kuni 50 mg üks kord päevas (esmise diagnoosiga patsiendid) või katkestage ravi (varasema ravi, sh imatiniibi suhtes resistentsed või intolerantsed patsiendid).
KML aktseleratsiooni ja blastne faas ning Ph+ ALL täiskasvanutel (algannus 140 mg üks kord ööpäevas)	neutrofiilid $< 0,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüdid $< 10 \times 10^9/l$	1 Kontrollida, kas tsütopeenias on seotud leukeemiaga (luuüdi aspiraati või biopsia). 2 Kui tsütopeenias ei ole leukeemiaga seotud, siis katkestada ravi, kuni neutrofiilid $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ja trombotsüüdid $\geq 20 \times 10^9/l$ ning jätkata seejärel algannusega. 3 Kui tsütopeenias kordub, korrata punkt 1 ja jätkata ravi vähendatud annusega 100 mg üks kord ööpäevas (teine episood) või 80 mg üks kord ööpäevas (kolmas episood). 4 Kui tsütopeenias on leukeemiaga seotud, kaaluda annuse suurendamist 180 mg üks kord ööpäevas.

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

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

*väiksema annusega tablette ei ole saadaval

Kui Ph+ KML-CP lastel tekib ≥ 3 . astme neutropeenias või trombotsütopeenias täieliku hematoloogilise ravivastuse ajal (CHR), siis tuleb SPRYCEL-ravi katkestada ning seda võib hiljem taasalustada vähendatud annusega. Keskmise astme tsütopeenias ja ravivastuse esinemisel tuleb vajadusel rakendada ajutist annuse vähendamist.

Ph+ ALL lastel ei ole annuse muutmine soovitatav 1.-4. astme hematoloogiliste kõrvaltoimete esinemise korral. Kui neutropeenias ja/või trombotsütopeenias tõttu lükatakse järgmine ravitsükkel edasi rohkem kui 14 päeva, tuleb SPRYCEL-ravi katkestada ja seda võib taasalustada sama annusetaseme juures siis, kui alustatakse järgmist ravitsükli. Kui neutropeenias ja/või trombotsütopeenias 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 SPRYCEL'iga 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 SPRYCEL-ravi taasalustamist.

Mittehematoloogilised kõrvaltoimed

Dasatiniibi kasutamisel mõõduka, 2. astme mittehmatoloogilise kõrvaltoime tekkimisel tuleb katkestada ravi kuni kõrvaltoime möödumiseni või raviselsete 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. Kroonilises faasis KML patsientidele, kes said 100 mg üks kord päevas, on annuse vähendamisel soovitatavaks annuseks 80 mg üks kord päevas ning vajadusel edasine vähendamine annuselt 80 mg üks kord päevas kuni annuseni 50 mg üks kord päevas. Kaugelearenenud KML või Ph+ ALL patsientidel, kes said 140 mg üks kord päevas, on soovitatav annuse vähendamine annuseni 100 mg üks kord päevas ning vajadusel hilisem vähendamine annuselt 100 mg üks kord päevas kuni annuseni 50 mg üks kord päevas. Mittehmatoloogiliste kõrvaltoimetega KML-CP lastel tuleb järgida ülaltoodud juhiseid annuse vähendamiseks hematoloogiliste kõrvaltoimete korral. Mittehmatoloogiliste kõrvaltoimetega Ph+ ALL lastel tuleb vajadusel vähendada annust ühe taseme võrra vastavalt ülaltoodud annuse vähendamise juhistele hematoloogiliste kõrvaltoimete korral.

Pleura efusioon

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

Annuse vähendamine tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegse kasutamise korral

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

- 40 mg-ni ööpäevas patsientidel, kes saavad SPRYCEL'i 140 mg tableti ööpäevas.
- 20 mg-ni ööpäevas patsientidel, kes saavad SPRYCEL'i 100 mg tableti ööpäevas.
- 20 mg-ni ööpäevas patsientidel, kes saavad SPRYCEL'i 70 mg tableti ööpäevas.

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

SPRYCEL'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 SPRYCEL ei ole pärast annuse vähendamist talutav, tuleb kas lõpetada ravi tugeva CYP3A4 inhibiitoriga või katkestada SPRYCEL-ravi kuni inhibiitoriga ravi lõpetamiseni. Pärast inhibiitori ärajätmist ja enne SPRYCEL'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 avastatud. Erisoovitusi annustamiseks ei ole.

Maksakahjustus

Kerge, mööduka või raske maksakahjustusega patsientidel võib kasutada soovitatud algannuseid. Sellele vaatamata tuleb maksakahjustusega patsientidel kasutada SPRYCEL'i ettevaatusega (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

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

Manustamisviis

SPRYCEL tuleb manustada suukaudselt.

Nahaekspositsiooni riski vähendamiseks ei tohi õhukese polümeerikattega tablette purustada, lõigata ega närida, vaid tuleb neelata tervelt. Õhukese polümeerikattega tablette ei tohi lahustada, kuna patsientidel, kes võtavad lahustatud tableti, on ravimi ekspositsioon madalam võrreldes nendega, kes

neelavad terve tableti. Ph+ KML-CP ja Ph+ ALL laste ning täiskasvanud KML-CP patsientide jaoks, kes ei saa tablette neelata, on saadaval ka SPRYCEL'i suukaudse suspensiooni pulber. SPRYCEL'i võib võtta koos toiduga või ilma ning tuleb võtta järjepidevalt, kas hommikul või õhtul (vt lõik 5.2). SPRYCEL'i ei tohi võtta koos greipfruudiga või greipfruudi mahlagaga (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise lõigus 6.1 loetletud 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 võivad inhibeerida CYP3A4 (nt ketokonasool, itrakonasool, erütromütsiin, klaritromütsiin, ritonaviiir, telitromütsiin, greipfruudimahl) võib tugevdada dasatiniibi toimet. Seetõttu ei ole dasatiniibi kasutatavatel 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 väikese 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 substraadidega nagu astemisool, terfenadiin, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, bepridiil või tungaltera alkaloidid (ergotamiin, dihidroergotamiin) (vt lõik 4.5).

Dasatiniibi kasutamine koos histamiin-2 (H₂) antagonistiga (nt famotidiin), prootonpumba inhibiitori (nt omeprasool) või alumiiniumhüdroksiidi/magneesiumhüdroksiidiga võib vähendada dasatiniibi toimet. Seetõttu ei ole H₂-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 tulemustega 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 monoteraapiat, 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. SPRYCEL'i soovitatavat annust saanud kaugelearenenud KML patsientidel (n=304) esines rasket kesknärvisüsteemi (KNS) hemorraagiat 1% patsientidest. Üks juhtum lõppes surmaga ning see seostati *Common Toxicity Criteria* (CTC) 4. astme trombotsütopeeniaga. Seedetrakti CTC 3. või 4. astme verejooks esines 6%-l kaugelearenenud KML patsiendil, kes vajasis tavaliselt ravimi ärajätmist ja vereülekannet. Muid CTC 3. või 4. astme verejookse esines 2%-l kaugelearenenud KML patsiendil. Enamus verejooksuga kulgenud kõrvaltoimetest olid neil patsientidel seostatavad CTC 3. või 4. astme trombotsütopeeniaga (vt lõik 4.8). Lisaks sellele võib trombotsüütide *in vitro* ja *in vivo* uuringust järeldada, et SPRYCEL'i mõju trombotsüütide aktivatsioonile on pöörduv.

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

Vedelikupeetus

Dasatiniib võib esile kutsuda vedelikupeetust. Kolmanda faasi kliinilises uuringus esmaselt diagnoositud kroonilises faasis KML patsientidel teatati vähemalt 60 kuud kestnud jälgimisel 3. või 4. astme vedelikupeetusest 13 patsiendil (5%) dasatiniibi harust ja 2 patsiendil (1%) imatiniibi harust (vt lõik 4.8). Kõigist KML kroonilises faasis SPRYCEL'i ravi saanud patsientidest esines raske vedelikupeetus 32 patsiendil (6%), kes said SPRYCEL'i soovitatavas annuses (n=548). Kliinilistes uuringutes SPRYCEL'i 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. Nendest patsientidest registreeriti CTC 3. või 4. astme kopsuturset 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 torakotsenteesi ja hapnikravi. Vedelikupeetuse kõrvaltoimete korral kasutatakse üldiselt toetavaid ravimeetmeid, sh diureetikume ja lühiajalist ravi glükokortikosteroididega (vt lõigud 4.2 ja 4.8). 65 aastastel ja vanematel patsientidel esines pleuraefusiooni, düspnoed, köha, perikardi efusiooni ja südame paispuudulikkust sagedamini kui noorematel patsientidel ning neid tuleb hoolikamalt 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 üks aasta kestnud ravi.

Enne ravi alustamist dasatiniibiga tuleb patsiente uurida kardiopulmonaalse haiguse võimalike sümptomite suhtes. Ehhokardiograafia tuleb teha enne ravi alustamist igal patsiendil, kellel esineb südamehaiguse 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 dasatiniibravi saanud ja 258 imatiniibravi saanud patsiendist esines vähemalt 60 kuud kestnud jälgimisel ühel patsiendil (< 1%) kummagis harus QTc pikenemine, millest teatati kõrvaltoimena.

Võrreldes ravieelsega oli QTcF keskmine pikenemine 3,0 ms dasatiniibravi saanud patsientidel ning 8,2 ms imatiniibravi saanud patsientidel. Ühel patsiendil igast harust (< 1%) oli QTcF > 500 ms. Teise faasi kliinilises uuringus 865 leukeemia patsiendil, kelle raviks kasutati dasatiniibi, näitasid Fridericia'i meetodit (QTcF) kasutades QTc intervalli keskmist muutust algväärtusest 4...6 ms, kusjuures ülemine 95% usaldusvahemik oli kõigi keskmiste muutuste korral alla 7 ms (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes dasatiniibi saanud 2182 varasema imatiniibravi suhtes resistentset või intolerantset patsiendil esines kõrvaltoimena teatatud QTc pikenemist 15 patsiendil (1%). QTcF > 500 ms esines 21 patsiendil (1%).

Dasatiniibi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on või võib tekkida QTc pikenemine. Nende hulka kuuluvad hüpokaleemia ja hüpomagneseemiaga patsiendid; patsiendid, kellel on kaasasündinud pika QT sündroom; patsiendid, kes tarvitavad 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 düsfunktsioon, perikardi efusioon, arütmia, palpitatsioonid, QT intervalli pikenemine ning müokardiinfarkt (sealhulgas letaalse lõppega). Sagedamini esines südame kõrvaltoimeid riskifaktorite või varasemate kardioloogiliste haigustega patsientidel. Riskifaktoritega (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, diabeet) või varasema südamehaigusega (nt varasem perkutaanne koronaarinterventsioon, koronaararterite dokumenteeritud haigus) patsiente tuleb hoolikalt jälgida kardiale düsfunktsiooni nähtude ja sümptomite osas, nagu valu rinnus, hingeldus ja diafoores.

Selliste kliiniliste nähtude ja sümptomite tekkimisel on arstidel soovitatav dasatiniibravi katkestada ja kaaluda alternatiivset KML spetsiifilist ravi. Pärast taastumist tuleb enne ravi taasalgustamist 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 SPRYCEL'i kasutajatel (vt lõik 4.8). Kui SPRYCEL'i saaval patsiendil tekivad TMA-ga seotud laboratoorsed või kliinilised leiud, tuleb ravi SPRYCEL'iga 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 SPRYCEL'iga 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 SPRYCEL'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. Patsientidel, kellel HBV-infektsiooni uuring on ravi ajal positiivne, tuleb samuti konsulteerida maksahaiguste ning B-hepatiidi ravi spetsialistidega. SPRYCEL'iga 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

SPRYCEL'i lasteuuringutes imatiniibi suhtes resistentsetel või seda mittetaluval Ph+ KML-CP lastel ning ravinaivsetel 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 raskekujuline (3. astme kasvu pidurdumine). Nende 6 juhu hulgas olid epifüüsi fusiooni hilinemine, osteopeenia, kasvu pidurdumine ja günekomastia (vt lõik 5.1). Neid tulemusi on kroonilise haiguse, nagu KML, kontekstis raske interpreteerida ning need vajavad pikemaajalist jälgimist.

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

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

Abiained

Laktoos

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

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 kasutamine samaaegselt koos CYP3A4 inhibeerivate ravimite (nagu ketokonasool, itrakonasool, erütromütsiin, klaritromütsiin, ritonaviir, telitromütsiin, greipfruudimahl) või ainetega, mis võivad tugevdada dasatiniibi toimet. Seetõttu ei ole dasatiniibi kasutaval patsientidel tugeva CYP3A4 inhibiitori süsteemne manustamine soovitatav (vt lõik 4.2).

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

Toimeained, mis võivad langetada dasatiniibi kontsentratsiooni plasmas

Kui dasatiniibi manustati pärast 8 päeva väldanud igaõhtust 600 mg rifampitsiini (tugev CYP3A4 indutseerija) manustamist, vähenes dasatiniibi AUC 82% võrra. Teised CYP3A4 aktiivsust indutseerivad ravimid (nagu deksametasoon, fenütoin, karbamasepiin, fenobarbitaal või lihtnaistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid), võivad samuti suurendada 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 H₂ antagonistide või prootonpumba inhibiitoritega (nagu famotidiin ja omeprasool), vähendab tõenäoliselt dasatiniibi toimet. Ühekordse annuse uuringus tervetel uuritaval, vähendas famotidiini manustamine 10 tundi enne SPRYCEL'i ühekordset annust dasatiniibi ekspositsiooni 61% võrra. Uuringus 14-le tervele katsealusele SPRYCEL'i 100 mg annuse ühekordsel manustamisel 22 tundi pärast omeprasooli 40 mg annuse manustamist nelja päeva jooksul vähenesid püsikontsentratsiooni tingimustes dasatiniibi AUC 43% ja C_{max} 42%. SPRYCEL'i kasutaval patsientidel tuleks kaaluda H₂ antagonistide või prootonpumba inhibiitorite asemel antatsiidide kasutamist (vt. lõik 4.4).

Antatsiidid

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

Toimeained, mille kontsentratsiooni plasmas võib dasatiniib mõjutada

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

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

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

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

Rasedus

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

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

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

Imetamine

Dasatiniibi eritumise kohta inimese või looma emapiima on andmed puudulikud ja ebapiisavad.

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

Rinnapiimaga toitmine tuleb SPRYCEL-ravi 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 SPRYCEL'i võimalikust toimest fertiilsusele ning sealhulgas võib arutada seemnerakkude säilitamise võimalust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Allpool on toodud SPRYCEL'i monoteeraapia kõigi annuste kliinilistes uuringutes osalenud

2900 patsiendi andmed, nende hulgas 324 esmaselt diagnoositud kroonilises faasis KML täiskasvanud patsienti, 2388 imatiniibi suhtes resistentse või selle talumatusega kroonilises või kauglearenenud faasis KML või Ph+ ALL täiskasvanud patsienti ja 188 last.

Kroonilises või kauglearenenud faasis KML või Ph+ ALL 2 712 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 kauglearenenud 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 SPRYCEL'iga ravitud laste algarupis oli ravi kestuse mediaan 42,3 kuud (vahemik 0,1...99,6 kuud).

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

SPRYCEL'i 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 SPRYCEL'iga ravitud KML-CP lapsest esines ravi katkestamist põhjustanud kõrvaltoimeid 2-l (1,5%).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt SPRYCEL'i monoterapiat saanud patsientidel esinesid järgmised kõrvaltoimed, välja arvatud kõrvalekalded laborianalüüside tulemustes (tabel 5). Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemide kaupa ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedus defineeritakse: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/100$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate turuletulekujärgsete andmete põhjal). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 5: Kõrvaltoimete tabel

Infektsioonid ja infestatsioonid	
<i>Väga sage</i>	infektsioon (sh bakteriaalne, viiruslik, seennakkus, täpsustamata)
<i>Sage</i>	kopsupõletik (nii bakteriaalne, viiruslik kui seennakkus), ülemiste hingamisteede infektsioon/põletik, herpesviiruse infektsioon (sh tsütomegaloviiruse (CMV) infektsioon), enterokoliit, sepsis (sh aeg-ajalt esinenud letaalse lõppega juhud)
<i>Teadmata</i>	B-hepatiidi reaktivatsioon
Vere- ja lümfisüsteemi häired	
<i>Väga sage</i>	müelosupressioon (sealhulgas aneemia, neutropeenia, trombotsütopeenia)
<i>Sage</i>	febriilne neutropeenia
<i>Aeg-ajalt</i>	lümfadenopaatia, lümfopeenia
<i>Harv</i>	erütrotsüütide aplaasia
Immuunsüsteemi häired	
<i>Aeg-ajalt</i>	ülitundlikkus (sh <i>erythema nodosum</i>)
<i>Harv</i>	anafülaktiline šokk
Endokriinsüsteemi häired	
<i>Aeg-ajalt</i>	hüpotüroidism
<i>Harv</i>	hüpertüroidism, türoidiit
Ainevahetuse ja toitumishäired	
<i>Sage</i>	isu muutused ^a , hüperurikeemia
<i>Aeg-ajalt</i>	tuumori lüüsi sündroom, hüpoalbumineemia, hüperkolesteroleemia
<i>Harv</i>	suhkurtõbi

Psühhiaatrilised häired	
<i>Sage</i>	depressioon, unetus
<i>Aeg-ajalt</i>	ärevus, segasusseisund, meeleolu labiilsus, libiido vähenemine
Närvisüsteemi häired	
<i>Väga sage</i>	peavalu
<i>Sage</i>	neuropaatia (sh perifeerne neuropaatia), pearinglus, maitsehäired, unisus
<i>Aeg-ajalt</i>	KNS hemorraagia* ^b , minestus, treemor, amneesia, tasakaaluhäired
<i>Harv</i>	tserebrovaskulaarne atakk, transitoorne isheemiline atakk, krampid, nägemisnärv neuriiit, VII närv paralüüs, dementsus, ataksia
Silma kahjustused	
<i>Sage</i>	nägemishäired (sealhulgas nägemise häirumine, ähmane nägemine ja vähenenud nägemisteravus), silmade kuivus
<i>Aeg-ajalt</i>	nägemise kahjustus, konjunktiviit, fotofoobia, suurenenud pisaravool
Kõrva ja labürindi kahjustused	
<i>Sage</i>	tinnitus
<i>Aeg-ajalt</i>	kuulmislangus, vertiigo
Südame häired	
<i>Sage</i>	südame paispuudulikkus / kardialne düsfunktsioon* ^c , perikardi efusioon*, arütmia (sh tahhükardia), palpitatsioonid
<i>Aeg-ajalt</i>	müokardi infarkt (sh letaalse lõppega)*, EKGs pikenenud QT aeg*, perikardiit, ventrikulaarne arütmia (sh ventrikulaarne tahhükardia), rinnaangiin, kardiomegalia, T-saki muutused kardiogrammis, troponiinisalduse suurenemine
<i>Harv</i>	<i>cor pulmonale</i> , müokardiit, äge koronaarsündroom, südameseiskus, PR intervalli pikenemine kardiogrammis, südame isheemiatõbi, pleuroperikardiit
<i>Teadmata</i>	kodade virvendus/kodade laperdus
Vaskulaarsed häired	
<i>Väga sage</i>	hemorraagia* ^d
<i>Sage</i>	hüpertensioon, õhetus
<i>Aeg-ajalt</i>	hüpotensioon, tromboflebiit, tromboos
<i>Harv</i>	süvaveenide tromboos, emboolia, marmornahk
<i>Teadmata</i>	trombootiline mikroangiopaatia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
<i>Väga sage</i>	pleura efusioon*, hingeldus
<i>Sage</i>	kopsuturse*, pulmonaalne hüpertensioon*, kopsu infiltratsioon, pneumoniit, 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
Seedetrakti häired	
<i>Väga sage</i>	kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu
<i>Sage</i>	gastrointestinaalne verejooks*, koliit (kaasaarvatud neutropeeniline koliit), gastriit, katarr (sh mukosiit / stomatiit), düspepsia, kõhupuhitus, kõhukinnisus, suu pehmete kudede häired
<i>Aeg-ajalt</i>	pankreatiit (sealhulgas äge pankreatiit), mao- või kaksteistsõrmiksoole haavand, ösofagiit, astsiit*, pärakulõhe, düsfaagia, gastroösofageaalne reflukshaigus
<i>Harv</i>	valgukaotusega gastroenteropaatia, iileus, anaalfistul
<i>Teadmata</i>	letaalse lõppega gastrointestinaalne hemorraagia*
Maksa ja sapiteede häired	
<i>Aeg-ajalt</i>	hepatiit, koletsüstiit, kolestaas
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
<i>Väga sage</i>	nahalööve ^e
<i>Sage</i>	alopeesia, dermatiit (sh ekseem), pruritus, akne, kuiv nahk, urtikaaria, hüperhidroos
<i>Aeg-ajalt</i>	neutrofiilne dermatoos, fotosensibilisatsiooni reaktsioon, pigmentatsiooni häired, nahahaavand, villidega reaktsioonid, küünte kahjustused, palmaar-plantaar-erütrodüsesteesia sündroom, juuste väljalangemine
<i>Harv</i>	leukotsütoklastiline vaskuliit, naha fibroos

<i>Teadmata</i>	Stevensi-Johnsoni sündroom ^f
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
<i>Väga sage</i>	luu- ja lihasvalu ^g
<i>Sage</i>	artralgia, müalgia, lihasnõrkus, lihasjäikus, lihaskrambid
<i>Aeg-ajalt</i>	rabdomüolüüs, osteonekroos, lihaste põletik, tendiniit, artriit
<i>Harv</i>	hilinenud epifüüsi fusioon, ^h kasvu pidurdumine ^h
Neerude ja kuseteede häired	
<i>Aeg-ajalt</i>	neerukahjustus (sealhulgas neerupuudulikkus), sage urineerimine, proteinuuria
<i>Teadmata</i>	nefrootiline sündroom
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid	
<i>Harv</i>	abort
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
<i>Aeg-ajalt</i>	günekomaatia, menstruatsioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
<i>Väga sage</i>	perifeerne ödeem ⁱ , kurnatus, palavik, näoturse ^j
<i>Sage</i>	jõuetus, valud, valu rindkeres, generaliseerunud turse ^{*k} , külmavärinad
<i>Aeg-ajalt</i>	halb enesetunne, muud pindmised tursed ^l
<i>Harv</i>	kõnnaku häired
Uuringud	
<i>Sage</i>	kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine
<i>Aeg-ajalt</i>	vere kreatiinfosfokinaasi taseme suurenemine, gamma-glutamüültransferaasi taseme suurenemine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
<i>Sage</i>	kontusioon

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

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

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

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

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

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

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

^h Lasteuuringutes sageli teatatud.

ⁱ Gravitatsiooniline turse, lokaalne turse, perifeerne turse.

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

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

^l Genitaalide paistetus, löikekoha 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

SPRYCEL'i 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

SPRYCEL'i 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 paispuudulikkus/kardiaalne düsfunktsioon, perikardi efusioon, pulmonaalne hüpertensioon ja kopsuturse olid teatatud < 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 kõrvaltoimet kahel eraldi korral, kuuel patsiendil 3 kõrvaltoimet, 18 patsiendil 4...8 kõrvaltoimet ning viiel üle 8 pleura efusiooni juhu.

Keskmine aeg dasatiniibiga seotud pleura efusiooni astme 1 või 2 tekkeni oli 114 nädalat (vahemik 4...299 nädalat). Vähem kui 10% pleura efusiooniga patsientidest esines tõsine (aste 3 või 4) dasatiniibiga seotud pleura efusioon. Aja mediaan kuni esimese vähemalt aste ≥ 3 dasatiniibiga seotud pleura efusiooni tekkeni oli 175 nädalat (vahemik 114...274 nädalat). Aja mediaan dasatiniibiga seotud pleura efusiooni (kõik astmed) tekkeni oli 283 päeva (ligikaudu 40 nädalat).

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

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

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

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

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 üks aasta kestnud ravi. PAH patsiendid olid teadete kohaselt dasatiniib-ravi ajal kasutanud sageli ka muid ravimeid või oli neil lisaks pahaloolumulisele kasvajale teisi kaasuvaid haigusi. Dasatiniib-ravi lõpetamisel on PAH patsientidel täheldatud hemodünaamika ja kliiniliste näitajate paranemist.

QT pikenemine

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

Viies teise faasi uuringus varasema imatiniibravi suhtes resistentsetel või intolerantsetel patsientidel korraldi ravieelset EKG-d etteantud ajahetkel ravi jooksul ning need andmed töödeldi tsentraalselt 865 SPRYCEL'i 70 mg kaks korda päevas saanud patsiendi kohta. QT intervalli korrigeeriti Fridericia meetodil vastavalt südame löögisagedusele. Annustamisjärgselt oli kaheksandal päeval QTcF intervalli muutus algväärtusest keskmiselt 4...6 ms, kusjuures ülemine 95% usaldusvahemik oli kõigi keskmiste muutuste korral < 7 ms. Kõrvaltoimena teatati QTc pikenemisest 15 patsiendil (1%) kliinilistes uuringustes SPRYCEL'i saanud varasema imatiniibravi suhtes resistentset või intolerantset 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 keskmine 30 kuud) oli pleura efusiooni ja südame paispuudulikkuse/kardiaalse düsfunktsiooni ilmnemine väiksem patsientidel, keda raviti SPRYCEL'i annusega 100 mg üks kord ööpäevas võrrelduna nendega, kes said SPRYCEL'i 70 mg kaks korda ööpäevas (Tabel 3a). Ka müelosupressiooni teatati harvem ravirühmas, kes said 100 mg üks kord ööpäevas (vt allpool toodud Laboratoorsete testide kõrvalekalded). Ravi kestuse mediaan ravirühmas, kes said 100 mg üks kord ööpäevas oli 37 kuud (vahemik 1...91 kuud). Teatud kõrvaltoimete kumulatiivsed määrad ravirühmas, kes said soovitatava algannusena 100 mg üks kord ööpäevas, on toodud tabelis 6a.

Tabel 6a: III faasi annuse optimeerimise uuringus teatatud valitud kõrvaltoimed (imatiniibi suhtes intolerantne või resistentne kroonilises faasis KML)^a

	Jälgimine vähemalt 2 aastat		Jälgimine vähemalt 5 aastat		Jälgimine vähemalt 7 aastat	
	Kõik astmed	Aste 3/4	Kõik astmed	Aste 3/4	Kõik astmed	Aste 3/4
Kõrvaltoime	Patsiente %					
Kõhulahtisus	27	2	28	2	28	2
Vedelikupeetus	34	4	42	6	48	7
Pindmine turse	18	0	21	0	22	0
Pleura efusioon	18	2	24	4	28	5
Generaliseerunud turse	3	0	4	0	4	0
Perikardiaalne efusioon	2	1	2	1	3	1
Pulmonaalne hüpertensioon	0	0	0	0	2	1
Hemorraagia	11	1	11	1	12	1
Seedetrakti verejooks	2	1	2	1	2	1

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

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

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

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

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

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

Lisaks on aset leidnud kaks uuringut, kus osales kokku 161 Ph+ ALL last ning kus SPRYCEL'i manustati kombinatsioonis kemoteraapiaga. Kesktes uuringus said 106 last SPRYCEL'i kombinatsioonis kemoteraapiaga pideva annustamiskeemi alusel. Toetavas uuringus said 35 last 55-st SPRYCEL'i kombinatsioonis kemoteraapiaga vahelduva annustamiskeemi alusel (kahenädalane ravi, millele järgnes 1...2-nädalane ravivaba periood) ning 20 last said SPRYCEL'i kombinatsioonis kemoteraapiaga pideva annustamiskeemi alusel. 126 Ph+ ALL lapse seas, keda raviti SPRYCEL'iga 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 7 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 7: Kõrvaltoimed, millest teatati $\geq 10\%$ -l Ph+ ALL lastest, keda raviti SPRYCEL'iga pideva annustamiskeemi alusel kombinatsioonis kemoteraapiaga (N=126)^a

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

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

Kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsides

Hematoloogia

Kolmanda faasi uuringus kroonilises faasis KML esmadiagnoosiga SPRYCEL'i 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%.

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

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

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

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

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

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

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

CTC astmed: neutropeenia (aste 3 $\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/l$, aste 4 $< 0.5 \times 10^9/l$); trombotsütopeenia (aste 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, aste 4 $< 25 \times 10^9/l$); aneemia (hemoglobiin aste 3 $\geq 65 - < 80$ g/l, aste 4 < 65 g/l).

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

Haigetel, kellel esines 3. või 4. astme müelosupressioon, toimus taastumine pärast lühikest ravi katkestamist ja/või vähendamist; püsivalt katkestati 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% SPRYCEL'i saanud patsientidel ja $\leq 1\%$ patsientidel 3. või 4. astme transaminaaside, kreatiniini ja bilirubiini taseme suurenemist. Vähemalt 60 kuud kestnud jälgimisel teatati kumulatiivselt 3. või 4. astme hüpofosfateemiat 7%, 3. või 4. astme kreatiniini ja bilirubiini taseme suurenemist 1% ning transaminaaside 3. või 4. astme suurenemine jäi 1%. SPRYCEL'i 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% haigetest 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% SPRYCEL'iga ravitud patsientidest, kellel oli ravi alguses normaalne kaltsiumitase, esines uuringu vältel mõnikord 3. või 4. astme mööduv hüpokaltseemia. Üldiselt ei täheldatud kaltsiumi taseme languse seost kliiniliste sümptomitega. 3. või 4. astme hüpokaltseemiaga patsientidel taastus tase sageli suukaudse kaltsiumi asendamise järgselt. 3. või 4. astme hüpokaltseemia, hüpokaleemia ja hüpofosfateemia esines patsientidel KML kõikide faaside korral, kuid teateid oli sagedamini KML müeloplastse või 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% patsientidest kauglearenenud KML faasides.

Lapsed

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

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

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

Erirühmad

Kuigi SPRYCEL'i 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 müügiloo 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 SPRYCEL'i 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, proteiinkinaasi inhibiitorid, ATC kood: L01EA02

Farmakodünaamika

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

Toimemehhanism

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

Teostati neli ühe haruga mitte-võrdlevat avatud II faasi kliinilist uuringut, et hinnata dasatiniibi ohutust ja efektiivsust haigetel KML kroonilises, progresseeruvast või müeloblastses faasis, kes olid resistentsed või intolerantsed imatiniibi suhtes. Üks randomiseeritud mittevõrdlev uuring viidi läbi haigetel kroonilises faasis, kellel oli ebaõnnestunud esialgne ravi 400 või 600 mg imatiniibiga. Dasatiniibi algannus oli 70 mg kaks korda ööpäevas. Annuse muutmine oli lubatud, et suurendada ravimi aktiivsust või vähendada toksilisust (vt lõik 4.2). Kahe randomiseeritud, avatud kolmanda faasi uuringus hinnati dasatiniibi efektiivsust manustamisel üks kord päevas võrrelduna dasatiniibi manustamisega kaks korda päevas. Lisaks sellele viidi läbi üks randomiseeritud, avatud võrdlev kolmanda faasi uuring esmaselt diagnoositud kroonilises faasis KML täiskasvanud patsientidel.

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

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

KML krooniline faas - esmaselt diagnoositud

Rahvusvaheline avatud, mitmekeskuseline, randomiseeritud, võrdlev kolmanda faasi uuring esmaselt diagnoositud kroonilises faasis KML täiskasvanud patsientidel. Patsiendid randomiseeriti saama kas SPRYCEL'i 100 mg üks kord päevas või imatiniibi 400 mg üks kord päevas. Esmaseks tulemusnäitajaks oli kinnitunud täieliku tsütogeneetilise ravivastuse (cCCyR) määr 12 kuu jooksul. Teisene tulemusnäitaja hõlmas cCCyR kestvust (ravivastuse kestvuse näitaja), aega kuni cCCyR saavutamiseni, olulise molekulaarse ravivastuse (MMR) määra, aega kuni MMR saavutamiseni, progressioonivaba elulemust (PFS) ning üldist elulemust (OS). Muud olulised efektiivsusnäitajad hõlmasid CCyR ja täieliku molekulaarse ravivastuse (CMR) määrad. Uuring jätkub.

Kokku randomiseeriti ravirühmadesse 519 patsienti: 259 saama SPRYCEL'i ja 260 imatiniibi. Ravieelselt olid kahe ravigrupi üldandmed hästi tasakaalustatud, nii oli vanus (keskmine vanus SPRYCEL'i rühmas 46 aastat ja 49 aastat imatiniibi rühmas millest vastavalt 10% ja 11% patsientidest olid vanuses 65 aastat või vanemad), sugu (naisi vastavalt 44% ja 37%) ja rass (vastavalt kaukaasia rassi 51% ja 55%; aasia rassi 42% ja 37%). Ravieelselt oli jaotus Hasford'i riski skoori põhjal sarnane nii SPRYCEL'i kui imatiniibi ravirühmas (vastavalt madal risk: 33% ja 34%; keskmine risk 48% ja 47%; kõrge risk: 19% ja 19%). Vähemalt 12 kuud kestnud jälgimise järel said esmast ravi 85% SPRYCEL'i ja 81% imatiniibi rühma randomiseeritud patsientidest. Haiguse progressiooni tõttu katkestasid 12 kuu jooksul ravi 3% SPRYCEL'i ja 5% imatiniibi saanud patsientidest.

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

Efektiivsuse näitajad on toodud tabelis 9. Esimese 12 ravikuu jooksul saavutas cCCyR statistiliselt oluliselt suurem hulk patsiente SPRYCEL'i rühmas võrrelduna imatiniibi rühmaga. SPRYCEL'i efektiivsus ilmnis püsivalt erinevates alarühmades, sealhulgas nii vanuse, soo ja ravieelse Hasford'i riski skoori põhjal.

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

	SPRYCEL n= 259	imatiniib n= 260	p-väärtus
Ravivastuse määr (95% CI)			
Tsütogeneetiline ravivastus			
12 kuu jooksul			
cCCyR ^a	76,8% (71,2...81,8)	66,2% (60,1...71,9)	p< 0,007*
CCyR ^b	85,3% (80,4...89,4)	73,5% (67,7...78,7)	—
24 kuu jooksul			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	—
CCyR ^b	87,3%	82,3%	—
36 kuu jooksul			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	—
CCyR ^b	88,0%	83,5%	—
48 kuu jooksul			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	—
CCyR ^b	87,6%	83,8%	—
60 kuu jooksul			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	—
CCyR ^b	88,0%	83,8%	—
Oluline molekulaarne ravivastus ^c			
12 kuu jooksul	52,1% (45,9...58,3)	33,8% (28,1...39,9)	p< 0,00003*
24 kuu jooksul	64,5% (58,3...70,3)	50% (43,8...56,2)	—
36 kuu jooksul	69,1% (63,1...74,7)	56,2% (49,9...62,3)	—
48 kuu jooksul	75,7% (70,0...80,8)	62,7% (56,5...68,6)	—
60 kuu jooksul	76,4% (70,8...81,5)	64,2% (58,1...70,1)	p=0,0021
Riski määr			
12 kuu jooksul (99,99% CI)			
Aeg kuni cCCyR	1,55 (1,0...2,3)		p< 0,0001*
Aeg kuni MMR	2,01 (1,2...3,4)		p< 0,0001*
cCCyR kestvus	0,7 (0,4...1,4)		p< 0,035
24 kuu jooksul (95% CI)			
Aeg kuni cCCyR	1,49 (1,22...1,82)		—
Aeg kuni MMR	1,69 (1,34...2,12)		—
cCCyR kestvus	0,77 (0,55...1,10)		—
36 kuu jooksul (95% CI)			
Aeg kuni cCCyR	1,48 (1,22...1,80)		—
Aeg kuni MMR	1,59 (1,28...1,99)		—
cCCyR kestvus	0,77 (0,53...1,11)		—
48 kuu jooksul (95% CI)			
Aeg kuni cCCyR	1,45 (1,20...1,77)		—
Aeg kuni MMR	1,55 (1,26...1,91)		—
cCCyR kestvus	0,81 (0,56...1,17)		—
60 kuu jooksul (95% CI)			
Aeg kuni cCCyR	1,46 (1,20...1,77)		p=0,0001
Aeg kuni MMR	1,54 (1,25...1,89)		p<0,0001
cCCyR kestus	0,79 (0,55...1,13)		p=0,1983

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

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

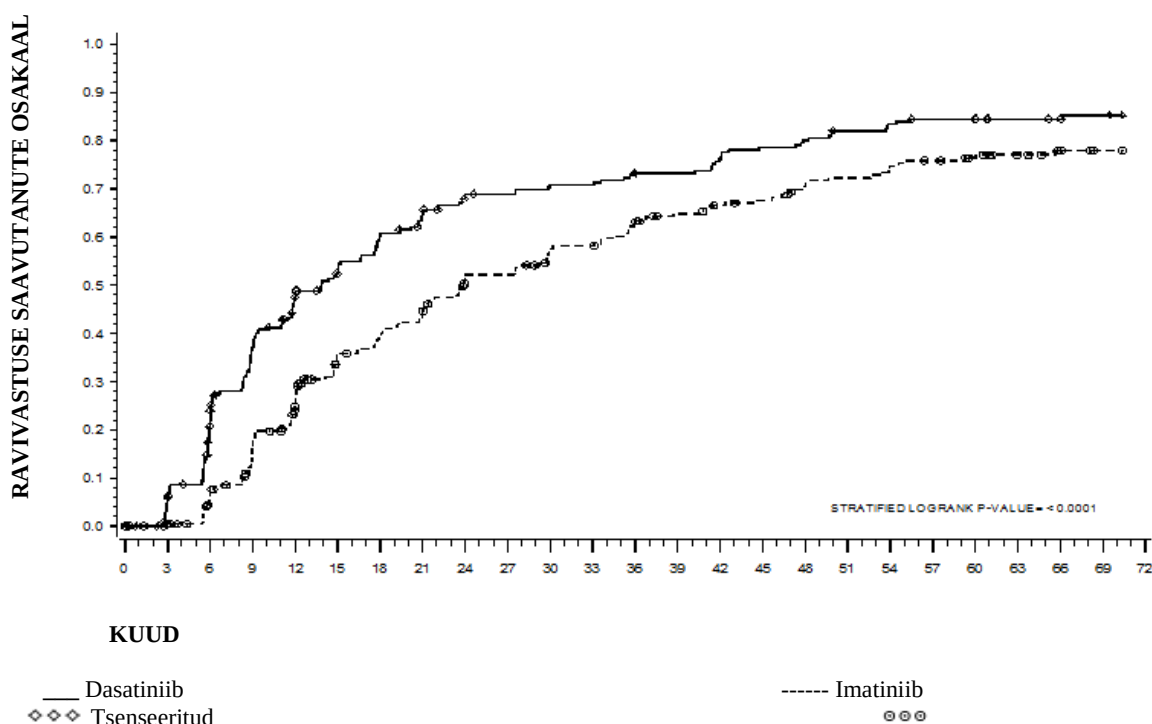
^c Oluline molekulaarne ravivastus (sõltumata ajast) defineeriti kui BCR-ABL määr ≤ 0,1% mõõdetuna RQ-PCR meetodil perifeerse vere proovis standartiseerituna vastavalt Rahvusvahelisele skaalale. Need kumulatiivsed määrad moodustuvad jälgimise minimaalsest ajavahemikest.

*Kohandatud vastavalt Hasford'i riski skoorile ning märkis statistiliselt olulist eelnevalt määratletud nominaalset tähtsustaset. CI = usaldusvahemik

Pärast 60 kuud kestnud jälgimist oli keskmine aeg cCCyR saavutamiseni kinnitunud CCyR patsientidel 3,1 kuud SPRYCEL'i rühmas ja 5,8 kuud imatiniibi rühmas. Keskmine aeg MMR saavutamiseni oli MMR patsientidel pärast 60 kuulist jälgimist 9,3 kuud SPRYCEL'i rühmas ja 15 kuud imatiniibi rühmas. Need tulemused on kooskõlas sellega, mis saadi 12, 24 ja 36 kuu jooksul.

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

Joonis 1: aeg kuni olulise molekulaarse ravivastuseni (MMR) Kaplan-Meier'i hinnangufunktsiooni põhjal

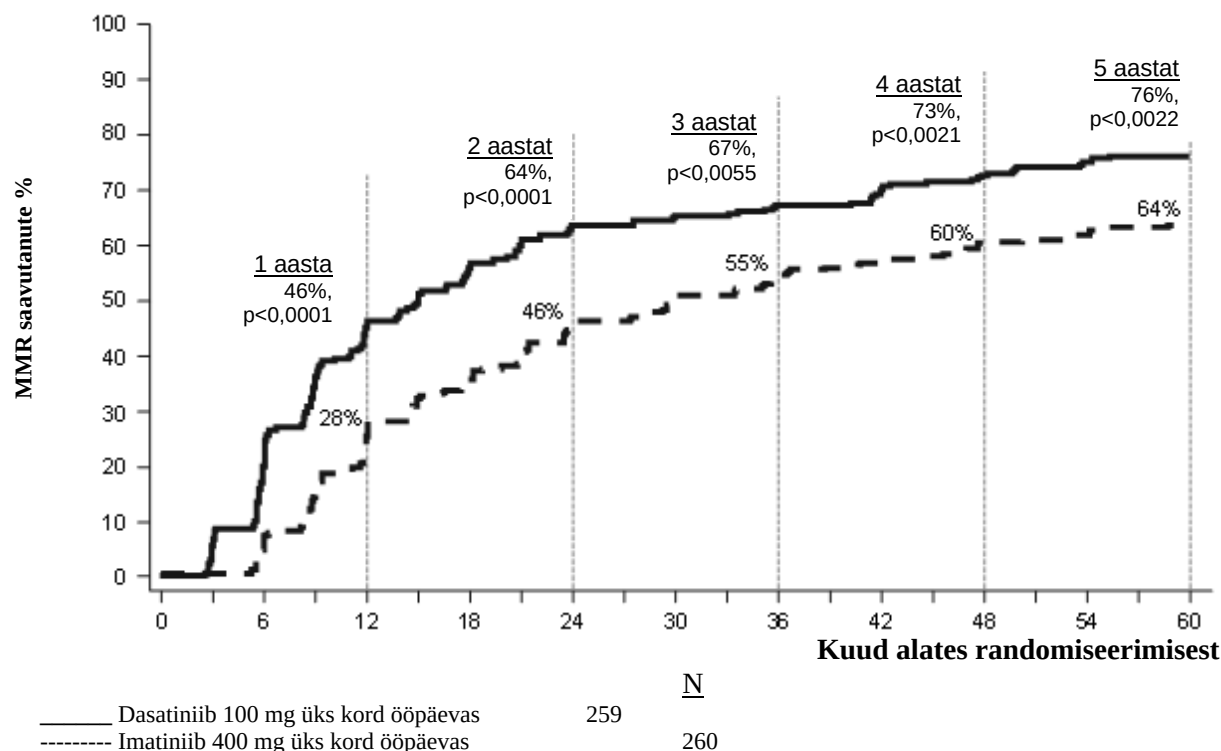


RÜHM	# RAVIVASTUSE SAAVUTANUD / # RANDOMISEERITUD	RISKI MÄÄR (95% CI)
Dasatiniib	198/259	
Imatiniib	167/260	
Dasatiniib ületab imatiniibi		1,54 (1,25 – 1,89)

Saavutatud cCCyR määrad SPRYCEL'i ja imatiniibi ravi saanute rühmades olid kolmandal kuul (54% ja 30%), 6 kuul (70% ja 56%), 9 kuul (75% ja 63%), 24 kuul (80% ja 74%) ning 36 kuul (83% ja 77%), 48 kuul (83% ja 79%) ja 60 kuul (83% ja 79%) kooskõlas esmase tulemusnäitajaga. Saavutatud MMR määr SPRYCEL'i ja imatiniibi ravi saanute rühmades olid kolmandal kuul (8% ja 0,4%), 6 kuul (27% ja 8%), 9 kuul (39% ja 18%), 12 kuul (46% ja 28%), 24 kuul (64% ja 46%) ning 36 kuul (67% ja 55%), 48 kuul (73% ja 60%) ja 60 kuul (76% ja 64%) samuti kooskõlas esmase tulemusnäitajaga.

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

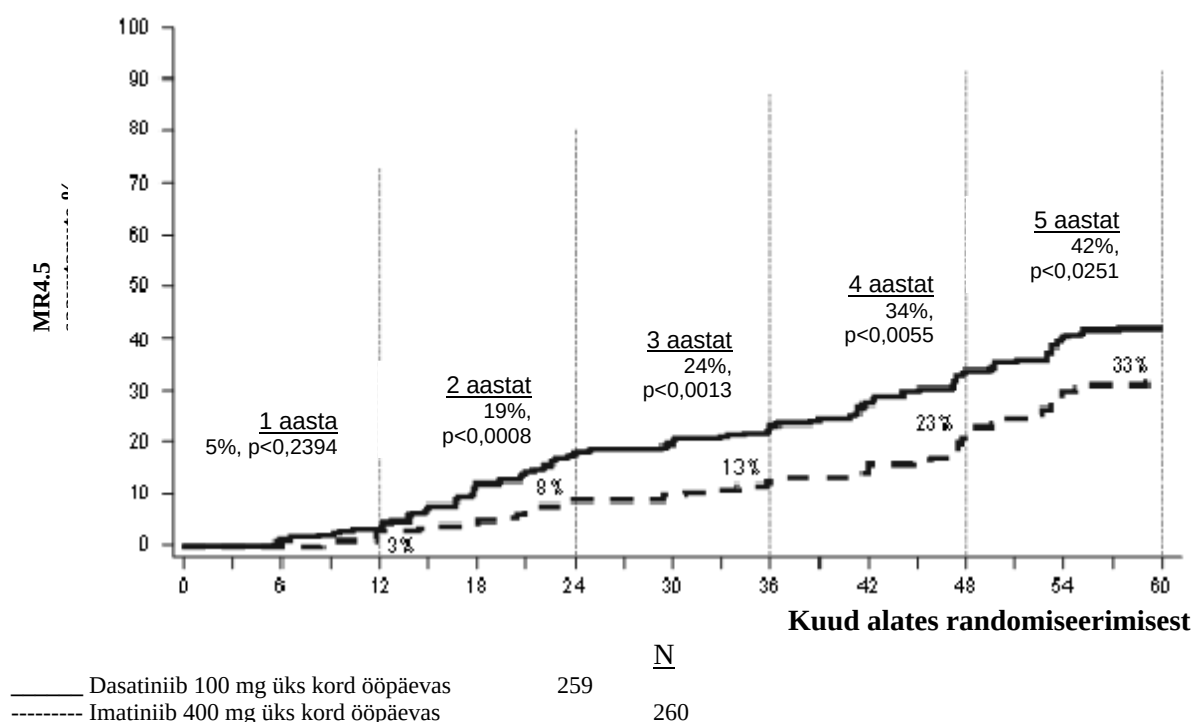
Joonis 2: MMR määrad aja jooksul - kõik kolmanda faasi uuringusse randomiseeritud esmase diagnoosiga kroonilises faasis KML patsiendid.



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

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

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



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

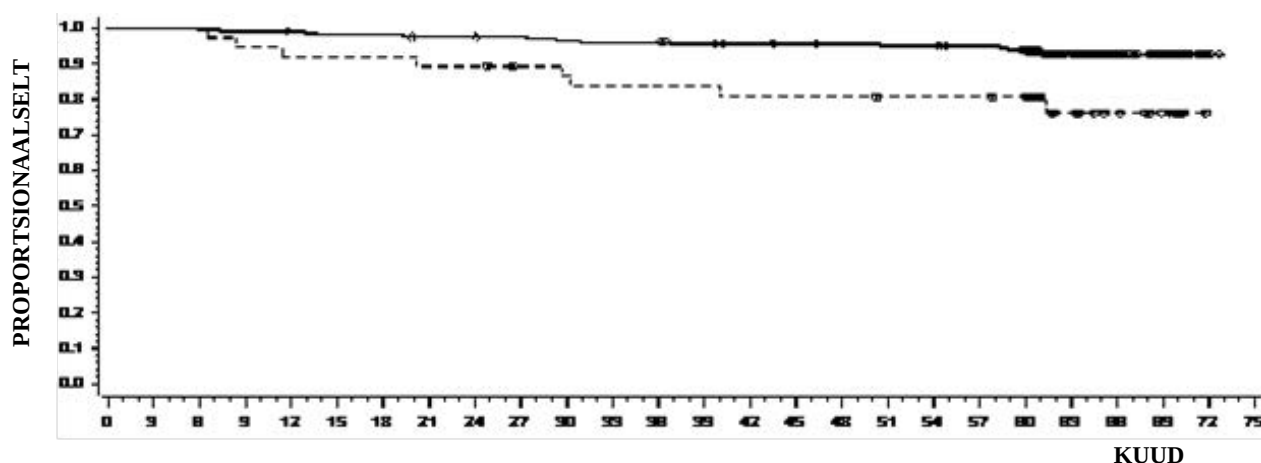
Täiendavas analüüsis saavutasid varase molekulaarse ravivastuse rohkem dasatiniibi saanud patsiendid (84%) (defineeritud kui BCR-ABL tase $\leq 10\%$ 3 kuul) võrreldes imatiniibi saanud patsientidega (64%). Nagu selgub tabelist 10, oli varase molekulaarse ravivastuse saavutanutel väiksem transformatsiooni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

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

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

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

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



Riskirühma patsiendid

$\leq 10\%$	198	198	197	196	195	193	193	191	191	190	188	187	187	184	182	181	180	179	179	177	171	96	54	29	3	0
$> 10\%$	37	37	37	35	34	34	34	33	33	31	30	29	29	29	28	28	28	27	27	27	26	15	10	6	0	0

— $\leq 10\%$
◆◆◆ Tsenseeritud

----- $> 10\%$
◆◆◆ Tsenseeritud

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

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

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

Kroonilises faasis KML - resistentsus või intolerants varasema imatiniibravi suhtes

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

1. uuring

Patsientidega, kellel esialgne ravi imatiniibi annustega 400 või 600 mg oli ebaõnnestunud, viidi läbi avatud randomiseeritud mittevõrdlev mitmekeskuseline uuring. Nad randomiseeriti (2:1) kas dasatiniibi (70 mg 2 korda ööpäevas) või imatiniibi (400 mg 2 korda ööpäevas) rühma. Üleminek alternatiivsesse raviharusse oli lubatud, kui patsientidel ilmnas haiguse progresseerumine või ravimi talumatus, mida ei saanud reguleerida annuse kohandamisega. Esmaseks tulemusnäitajaks oli MCyR nädalal 12. Kättesaadavad on 150 patsiendi tulemused: 101 randomiseeriti dasatiniibi rühma ja 49 imatiniibi rühma (kõik resistentsed imatiniibi suhtes). Keskmise intervall diagnoosimisest kuni randomiseerimiseni oli 64 kuud dasatiniibi rühmas ja 52 kuud imatiniibi rühmas. Kõiki haigeid oli

eelnevalt intensiivselt ravitud. Eelnev täielik hematoloogiline ravivastus (CHR) imatiniibile oli saadud 93%-l kõigist haigetest. Eelnev oluline tsütogeneetiline ravivastus (MCyR) oli saadud 28%-l ja 29%-l vastavalt dasatiniibi ja imatiniibi rühmas.

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

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

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

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

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

Olulise molekulaarse ravivastuse määr enne üleminekut oli dasatiniibi rühmas 29% ja imatiniibi rühmas 12% (määratletud kui BCR-ABL/kontroll transkriptsioonid $\leq 0.1\%$ mõõdetuna RQ-PCR meetodil perifeerse vere proovis).

2. uuring

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

70 mg dasatiniibi kaks korda ööpäevas said kokku 387 patsienti (288 resistentset ja 99 talumatusega). Keskmine intervall haiguse diagnoosimisest ravi alustamiseni oli 61 kuud. Suurem osa patsientidest (53%) oli saanud eelnevat ravi imatiniibiga enam kui 3 aasta vältel. Enamus resistentsetest patsientidest (72%) oli saanud > 600 mg imatiniibi. Lisaks imatiniibile oli 35% patsientidest saanud tsütotoksilist kemoterapiat. 65% oli saanud enne interferooni ja 10% tüvirakkude transplantaadi. 38%-l patsientidest esinesid enne ravi mutatsioonid, mis viitasid resistentsele imatiniibi suhtes. Dasatiniibravi keskmine kestus oli 24 kuud, kusjuures 51% patsientidest raviti > 24 kuu kuni tänaseni. Ravi efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 11. MCyR saavutasid 55% imatiniibile resistentset ja 82% imatiniibi mittetalunud patsientidest. Minimaalselt 24 kuulise jälgimise vältel progresseerus haigus ainult 21-l haigel 240-st haigest, kellel oli saavutatud oluline tsütogeneetiline ravivastus ja kellel ei saavutatud keskmist MCyR kestvust.

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

38%-l sellesse uuringusse värvatud patsientidest esines 45 erinevat BCR-ABL mutatsiooni. Täielik hematoloogiline ravivastus või MCyR saavutati erinevate imatiniibile resistentseks peetavate

BCR-ABL mutatsioonidega patsientidel, välja arvatud T315I. MCyR määr 2 aastal oli sarnane vaatamata sellele, kas enne ravi esines BCR-ABL mutatsioon, *P-loop* mutatsioon või mutatsiooni ei esinenud (vastavalt 63%, 61% ja 62%,).

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

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

KML aktseleratsiooni faas

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

KML müeloblastne faas

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

KML lümfoblastses faasis ja Ph+ ALL korral

KML lümfoblastse faasi või Ph+ ALL-ga patsientidel, kes olid resistentsete või intolerantsed eelneva imatiniibravi suhtes, viidi läbi avatud, ühe rühma mitmekeskuseline uuring. 70 mg dasatiniibi 2 korda ööpäevas said kokku 48 patsienti lümfoblastse KML-ga (42 resistentset ja 6 intolerantset imatiniibi suhtes). Keskmise intervalli haiguse diagnoosimisest ravi alustamiseni oli 28 kuud. Dasatiniibravi keskmine kestvus oli 3 kuud, kusjuures 2% patsientidest raviti > 24 kuu kuni tänaseni. Olulise molekulaarse ravivastuse määr (kõik ravitud CCyR saavutanud 22 patsienti) oli 24 kuul 50%. Lisaks said 70 mg dasatiniibi 2 korda ööpäevas 46 patsienti Ph+ ALL-ga (44 resistentset ja 2 intolerantset imatiniibi suhtes). Keskmise intervalli haiguse diagnoosimisest ravi alustamiseni oli 18 kuud. Dasatiniibravi keskmine kestus oli 3 kuud, kusjuures 7% patsientidest raviti > 24 kuu kuni tänaseni. Olulise molekulaarse ravivastuse määr (kõik ravitud CCyR saavutanud 25 patsienti) oli 24 kuul 52%. Ravi efektiivsuse edasised tulemused on toodud tabelis 11. Tuleb märkida, et oluline hematoloogiline ravivastus (MaHR) saadi kiiresti (enamasti 35 päeva vältel pärast esimest dasatiniibi manustamist patsientidel lümfoblastse KML-ga ja 55 päeva vältel patsientidel Ph+ ALL-ga).

Tabel 11: SPRYCEL'i efektiivsus II faasi ühe haruga kliinilistes uuringutes^a

	Aktseleratsi				
	Krooniline (n= 387)	oon (n= 174)	Müeloblast ne (n= 109)	Lümfoblast ne (n= 48)	Ph+ ALL (n= 46)
Hematoloogilise ravivastuse määr^b (%)					
MaHR (95% CI)	n/a	64% (57...72)	33% (24...43)	35% (22...51)	41% (27...57)
CHR (95% CI)	91% (88...94)	50% (42...58)	26% (18...35)	29% (17...44)	35% (21...50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10...21)	7% (3...14)	6% (1...17)	7% (1...18)
MaHR kestvus (%; Kaplan-Meier'i hinnangufunktsioon)					
1 aasta	n/a	79% (71...87)	71% (55...87)	29% (3...56)	32% (8...56)
2 aastat	n/a	60% (50...70)	41% (21...60)	10% (0...28)	24% (2...47)
Tsütogeneetiline ravivastus^c (%)					
MCyR (95% CI)	62% (57...67)	40% (33...48)	34% (25...44)	52% (37...67)	57% (41...71)
CCyR (95% CI)	54% (48...59)	33% (26...41)	27% (19...36)	46% (31...61)	54% (39...69)
Elulemus (%; Kaplan-Meier'i hinnangufunktsioon)					
Progressioonivaba					
1 aasta	91% (88...94)	64% (57...72)	35% (25...45)	14% (3...25)	21% (9...34)
2 aastat	80% (75...84)	46% (38...54)	20% (11...29)	5% (0...13)	12% (2...23)
Üldine					
1 aasta	97% (95...99)	83% (77...89)	48% (38...59)	30% (14...47)	35% (20...51)
2 aastat	94% (91...97)	72% (64...79)	38% (27...50)	26% (10...42)	31% (16...47)

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

^a Rasvases kirjas on esmase tulemusnäitaja väärtused.

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

CHR (krooniline KML): leukotsüüdid ≤ kehtestatud ULN, trombotsüüdid < 450000/mm³, blastid või promüelotsüüdid puuduvad perifeerses veres, < 5% müelotsüüte + metamüelotsüüte perifeerses veres, < 20% basofiile perifeerses veres ja puudub ekstramedullaarne haaratus.

CHR (progresseeruv KML/ Ph+ ALL): leukotsüüdid ≤ kehtestatud ULN, neutrofiile ≥ 1000/mm³, trombotsüüdid ≥ 100000/mm³, blastid ja promüelotsüüdid puuduvad perifeerses veres, luuüdis blaste ≤ 5%, < 5% müelotsüüte pluss metamüelotsüüte perifeerses veres, basofiile perifeerses veres < 20% ning puudub ekstramedullaarne haaratus.

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

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

n/a = ei ole kohaldatav

CI= usaldusvahemik

ULN= normväärtuse ülemine piir

Luuüditransplantatsiooni tulemusi dasatiniibi kasutamise järgselt ei ole patsientidel põhjalikumalt hinnatud.

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

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

1. uuring

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

Efektiivsus saavutati kõikides dasatiniibi ravi gruppides, manustamisel üks kord ööpäevas oli efektiivsus võrreldav (*non-inferiority*) esmase tulemusnäitaja puhul manustamisega kaks korda ööpäevas (MCyR erinevus 1,9%, 95% usaldusvahemik [-6,8%...10,6%]); siiski oli annustamine 100 mg üks kord päevas parema ohutuse ja taluvusega. Efektiivsusandmed on esitatud tabelites 12 ja 13.

Tabel 12: SPRYCEL'i efektiivsus III faasi annuse optimeerimise uuringus: imatiniibile resistentne või intolerantne KML krooniline faas (2 aasta tulemused)^a

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

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

^b Hematoloogilise ravivastuse kriteeriumid (kõik ravivastused on kinnitunud pärast 4 nädalat): CHR (*complete haematologic response*, täielik hematoloogiline ravivastus) (krooniline KML): leukotsüüte $\leq$ ravivastuse normi ülemise piiri, trombotsüüte $< 450000/\text{mm}^3$, perifeerses veres ei ole blaste ega promüelotsüüte, $< 5\%$ müelotsüüte pluss metamüelotsüüte perifeerses veres, basofiile perifeerses veres $< 20\%$ ning puudub ekstramedullaarne haaratus.

^c Tsütogeneetilise ravivastuse kriteeriumid: täielik (0% Ph+ metafaase) või osaline ($> 0\%$ –35%). MCyR (0%–35%) sisaldab nii täieliku kui osalise ravivastuse.

^d Olulise molekulaarse ravivastuse kriteeriumid: defineeritud kui BCR-ABL/kontroll transkriptsioone perifeerse vere proovis $\leq 0.1\%$ RQ-PCR analüüsis

Tabel 13: SPRYCEL'i pikaajaline efektiivsus III faasi annuse optimeerimise uuringus: imatiniibile resistentne või intolerantne KML krooniline faas^a

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

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

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

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

Efektiivsust hinnati samuti ka imatiniibi mitte-talunud patsientidel. Selles patsientide populatsioonis saavutasid MCyR 77% ja CCyR 67% patsientidest, kes said 100 mg üks kord päevas.

2. uuring

Kaugelearenenud KML ja Ph+ ALL uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks MaHR. Uuringus osalenud 611 patsienti randomiseeriti rühmadesse, kus dasatiniibi manustati kas 140 mg üks kord ööpäevas või 70 mg kaks korda ööpäevas. Ravi kestvuse mediaan keskmine 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 päevas parema ohutuse ja talutavusega. Ravivastuse määrad on esitatud tabelis 14.

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

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

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

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

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

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

^c Oluline tsütogeneetiline ravivastus (MCyR) sisaldab nii täieliku (0% Ph+ metafaase) kui osalise (> 0%-35%) ravivastuse. CI= usaldusvahemik ULN= normväärtuse ülemine piir.

Aktseleratsioonifaasis KML patsientidel, kes said ravi annusega 140 mg üks kord ööpäevas, ei saavutatud MaHR kestvuse mediaanekskmst ja üldise elulemuse keskmiist ning progressioonivaba elulemuse mediaanekskmine oli 25 kuud.

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

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

Lapsed

KML, lapsed

130 kroonilise faasi KML (KML-CP) patsiendi seas, keda raviti kahes laste uuringus (I faasi avatud mitterandomiseeritud annuse optimeerimise uuring ja II faasi avatud mitterandomiseeritud uuring), olid 84 patsienti (kõik II faasi uuringust) esmaselt diagnoositud KML-CP ja 46 patsienti (17 I faasi uuringust ja 29 II faasi uuringust) eelneva imatiniibri suhtes resistentsed või talumatud.

Üheksakümmend seitse 130-st KML-CP patsiendist said SPRYCEL tablette 60 mg/m² üks kord ööpäevas (maksimaalne annus 100 mg üks kord ööpäevas kõrge BSA-ga patsientidele). Patsiente raviti haiguse progressiooni või talumatu toksilisuse tekkeni.

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

Tabel 15: SPRYCEL'i efektiivsus KML-CP lastel**Kumulatiivne ravivastus aja jooksul minimaalsel jälgimisperioodil**

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

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

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

II faasi lasteuuringus, kus manustati tablette, oli hinnatud 24 kuu progressioonivaba elulemuse määr 51-l KML-CP patsiendil 94,0% (82,6; 98,0) ning 81,7% (61,4; 92,0) 29-l imatiniibile resistentsel/talumatul KML-CP patsiendil. Pärast 24 kuud kestnud jälgimist oli esmaselt diagnoositud patsientide OS 100% ning imatiniibi suhtes resistentsel või talumatul patsientidel 96,6%. II faasi lasteuuringus progresseerus KML blastsesse faasi 1 esmaselt diagnoositud ning 2 imatiniibi suhtes resistentsel või talumatul patsiendil.

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

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

ALL, lapsed

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

Selles mitmekeskeskuselises varasemate andmetega kontrollitud II faasi uuringus, kus dasatiniib lisati standardsele kemoterapiale, said 106 esmaselt diagnoositud Ph+ ALL last, kellest 104 patsiendil oli kinnitatud Ph+ ALL diagnoos, dasatiniibi ööpäevases annuses 60 mg/m² pideva annustamisskeemi alusel kuni 24 kuu jooksul kombinatsioonis kemoterapiaga. 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. Kemoterapia raviskeem oli sama uuringus AIEOP-BFM ALL 2000 kasutatud standardse mitut ravimit sisaldava kemoterapia 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 (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 täiskasvanud tervel ja 84 haigel katsealusel.

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 keskmine lõplik poolväärtusaeg on patsientidel ligikaudu 5...6 tundi.

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

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eliminatsioon

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

Elimineeritakse peamiselt väljaheite kaudu, enamasti metaboliitidena. Pärast ühekordset suukaudset ¹⁴C-märgistatud dasatiniibi annust elimineeritakse ligikaudu 89% 10 päeva vältel, kusjuures 4% on

tuvastatav uriinis ja 85% väljaheites. Muutumatu dasatiniib moodustas vastavalt 0,1% ja 19% annusest uriinis ja väljaheites, ülejäänud osa annusest eritus metaboliitidena.

Maksa- ja neerufunktsiooni halvenemine

Maksakahjustuse mõju selgitamiseks ühekordse annuse farmakokineetikale manustati dasatiniibi kaheksale mõõduka maksakahjustusega isikule annuses 50 mg ja viiele raske maksakahjustusega isikule annuses 20 mg võrrelduna vastavalt tervetele isikutele manustatud 70 mg dasatiniibi annusega. Dasatiniibi annusele 70 mg kohandatud keskmised C_{max} ja AUC vähenesid mõõduka maksakahjustusega isikutel vastavalt 47% ja 8% võrrelduna normaalse maksafunktsiooniga isikutel. Raske maksakahjustusega isikutel vähenesid dasatiniibi annusele 70 mg kohandatud keskmised C_{max} ja AUC vastavalt 43% ja 28% võrrelduna normaalse maksafunktsiooniga isikutel (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/m² üks kord ööpäevas ja 50...110 mg/m² kaks korda ööpäevas. Koondatud andmed kahest uuringust näitasid, et dasatiniib imendub kiiresti. Keskmise T_{max} saabus 0,5 ja 6 tunni vahel ning keskmine poolväärtusaeg oli vahemikus 2...5 tundi kõikide annuste puhul igas vanuse grupis. Dasatiniibi farmakokineetika lastel näitas ravimi ekspositsiooni tõusu proportsionaalselt annuse suurendamisega. Olulist erinevust dasatiniibi farmakokineetikas lastel ja täiskasvanutel ei täheldatud. Tavapärase annuses dasatiniibi C_{max} , AUC (0-T) ja AUC (INF) geomeetrilised keskmised olid lastel ja täiskasvanutel erinevate annuste juures sarnased. Farmakokineetilisel mudeli põhineva simulatsiooni kohaselt annab kehakaalule vastava tableti annus, mida on kirjeldatud lõigus 4.2, samaväärse ekspositsiooni, kui tableti annus 60 mg/m². Neid andmeid tuleb pidada silmas patsientide üleviimisel tablettidelt suukaudse suspensiooni pulbrile ja vastupidi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Esmane toksilisus ilmnes gastrointestinaalses, hematopoeetilises ja lümfisüsteemis. Gastrointestinaalne toksilisus osutus annust piiravaks rottidel ja ahvidel, kuna soolestik oli pidevas kokkupuutes. Rottidel 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 uuringul ahvidel, aga ei täheldatud korduval manustamisel ei ahvidel ega rottidel. Rottidel pidurdas dasatiniib trombotsüütide agregatsiooni *in vitro* ja pikendas kutiikula veritsusaega *in vivo*, aga ei põhjustanud spontaanseid hemorraagiaid.

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

Dasatiniib ei olnud mutageenne *in vitro* bakteriraku katsetes (Ames'i test) ega olnud genotoksiline *in vivo* roti mikrotuumu uuringus. Dasatiniib oli klastogeneenne *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 ilmneshid 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 immuunsupressiooni, mis sõltus annusest ja oli efektiivselt reguleeritav annuse vähendamisega ja/või annustamisskeemi muutmisega. Neutraalpunase omastamise katses fototoksilisuse hindamiseks *in vitro* hiire fibroblastidel ilmnesh dasatiniibil fototoksiline potentsiaal. Inimesele soovitatava terapeutilise annuse manustamisel saavutatavat ekspositsiooni (AUC põhjal) kolm korda ületava ühekordse suukaudse annuse manustamisel emastele karvadeta hiirtele osutus dasatiniib *in vivo* mitte fototoksiliseks.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Hüdroksüpropüülselluloos
Magneesiumstearaat

Kattekiie

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 400

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamise eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

SPRYCEL 20 mg, SPRYCEL 50 mg, SPRYCEL 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Alu/Alu blisterribad (kalender blisterribad või perforeeritud üheannuselised blisterribad).
HDPE pudel polüpropüleenist lastekindla korgiga ja desikant silikageeliga.

Karp sisaldab 56 õhukese polümeerikattega tabletti 4 kalender-blisterribal, igal ribal 14 õhukese polümeerikattega tabletti.

Karp sisaldab 60 x 1 õhukese polümeerikattega tablett perforeeritud üksikannuse blisterribal.

Karp sisaldab ühe pudeli 60 õhukese polümeerikattega tabletiga.

SPRYCEL 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Alu/Alu blisterribad (perforeeritud üheannuselised blisterribad).
HDPE pudel polüpropüleenist lastekindla korgiga ja desikant silikageeliga.

Karbis on 30 x 1 õhukese polümeerikattega tablett perforeeritud üksikannuse blisterribal.

Karbis on üks pudel 30 õhukese polümeerikattega tabletiga.

SPRYCEL 80 mg, SPRYCEL 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Alu/Alu blisterribad (perforeeritud üheannuselised blisterribad).
HDPE pudel polüpropüleenist lastekindla korgiga.

Karbis on 30 x 1 õhukese polümeerikattega tablett perforeeritud üksikannuse blisterribal.

Karbis on üks pudel 30 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Õhukese polümeerikattega tabletid koosnevad tableti südamikust, mis on kaetud õhukese polümeerkilega, vältimaks meditsiinitöötajate kokkupuudet toimeainega. 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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

SPRYCEL 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/06/363/004
EU/1/06/363/007
EU/1/06/363/001

SPRYCEL 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/06/363/005

EU/1/06/363/008

EU/1/06/363/002

SPRYCEL 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/06/363/006

EU/1/06/363/009

EU/1/06/363/003

SPRYCEL 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/06/363/013

EU/1/06/363/012

SPRYCEL 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/06/363/011

EU/1/06/363/010

SPRYCEL 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/06/363/015

EU/1/06/363/014

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. november 2006

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. juuli 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SPRYCEL 10 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pudel suukaudse suspensiooni pulbrit sisaldab 990 mg dasatiniibi (monohüdraadina). Pärast valmistamist sisaldab üks pudel 99 ml suukaudset suspensiooni. Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab 10 mg dasatiniibi (monohüdraadina).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab ligikaudu 291 mg sahharoosi, 2,1 mg naatriumi, 0,25 mg naatriumbensoaati, 0,25 mg bensoehapet, 0,017 mg bensüülalkoholi ja <10 ppm vääveldioksiidi (E220).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni pulber.
Valge kuni kahvatuvalge pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

SPRYCEL on näidustatud laste raviks:

- esmaselt diagnoositud Philadelphia kromosoom-positiivse kroonilise müeloidse leukeemia (Ph+ KML) kroonilises faasis või kroonilises faasis Ph+ KML raviks kui eelnev ravi (kaasa arvatud imatiniib) ei ole andnud soovitud tulemusi või kui see ei olnud talutav.
- esmaselt diagnoositud Ph+ ägeda lümfoblastleukeemia (ALL) raviks kombinatsioonis kemoteraapiaga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustamine

Annustatakse vastavalt kehakaalule (vt tabel 1). Dasatiniibi manustatakse üks kord ööpäevas kas SPRYCEL suukaudse suspensiooni pulbrina või SPRYCEL õhukese polümeerikattega tablettidena (vt SPRYCEL õhukese polümeerikattega tablettide ravimi omaduste kokkuvõte). 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 SPRYCEL'i kasutamise kohta alla 1 aasta vanustel lastel.

SPRYCEL õhukese polümeerikattega tabletid ja SPRYCEL suukaudse suspensiooni pulber ei ole bioekvivalentsed. Patsiendid, kes on võimelised neelama tablette ja kes soovivad SPRYCEL suukaudse suspensiooni pulbrilt minna üle SPRYCEL 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.

SPRYCEL suukaudse suspensiooni pulbri soovitatav ööpäevane algannus Ph+ KML-CP või Ph+ ALL lastele ja Ph+ KML-CP täiskasvanud patsientidele, kes ei saa tablette neelata, on toodud tabelis 1.

Tabel 1: SPRYCEL suukaudse suspensiooni pulbri annus Ph+ KML-CP patsientidele ja Ph+ ALL lastele (10 mg/ml valmissuspensioon)

Kehakaal (kg)	Ööpäevane annus, ml (mg)
5 kuni 10 kg	4 ml (40 mg)
10 kuni 20 kg	6 ml (60 mg)
20 kuni 30 kg	9 ml (90 mg)
30 kuni 45 kg	10,5 ml (105 mg)
alates 45 kg	12 ml (120 mg)

Suukaudse suspensiooni pulbri annus täiskasvanud patsientidele aktseleratsiooni, müeloblastse või lümfoblastse faasi (kaugelearenenud faasi) KML või Ph+ ALL korral kasutamiseks pole kindlaks tehtud.

Ravi kestus

Kliinilistes uuringutes jätkati ravi SPRYCEL'iga täiskasvanutel, kellel oli Ph+ KML-CP, aktseleratsiooni, müeloidses või lümfooidses blastses faasis (kaugelearenenud faasis) KML või Ph+ ALL, ning lastel, kellel oli Ph+ KML-CP, kuni haiguse progresseerumise või talumatuse tekkimiseni. Ravi lõpetamise tagajärgi haiguse kaugtulemusele pärast tsütogeneetilise ravivastuse [sealhulgas täieliku tsütogeneetilise ravivastuse (CCyR), olulise molekulaarse ravivastuse (MMR, *major molecular response*) ja MR4.5] saavutanud patsientidel ei ole uuritud.

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

Soovitava annuse saavutamiseks on SPRYCEL saadaval 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg ja 140 mg õhukese polümeerikattega tablettidena ja suukaudse suspensiooni pulbrina (10 mg/ml valmissuspensioon). Annuse suurendamine või vähendamine võib toimuda vastavalt patsiendi ravivastusele ja taluvusele.

Annuse suurendamine

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

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

	Annus (maksimaalne ööpäevane annus)	
	Algannus	Suurendamine
Suukaudse suspensiooni pulber	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)
	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)
	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)
	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)
	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)

Annuse suurendamine ei ole soovitatav Ph+ ALL lastel, sest nendel patsientidel manustatakse SPRYCEL'i kombinatsioonis kemoterapiaga.

Annuse reguleerimine kõrvaltoimete puhul

Müelosupressioon

Müelosupressiooni korral kliinilistes uuringutes ravi katkestati, vähendati annust või lõpetati ravi. Vastavalt vajadusele kasutati ka trombotsüütide ja erütrotsüütide ülekannet. Resistentse müelosupressiooniga patsientidel kasutati hematopoeesi kasvufaktorit.

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

Tabel 3: Annuse kohandamine neutropeenias ja trombotsütopeenias korral lastel, kellel on Ph+ KML-CP

	Annus (maksimaalne ööpäevane annus)			
	Esialgne algannus	Ühekordne annuse vähendamine	Kahekordne annuse vähendamine	
1. Tsütopeenias püsivalt üle 3 nädala kontrollida, kas tsütopeenias on seotud leukeemiaga (luuüdi aspiraati või biopsia).	Suukaudse suspensiooni pulber	4 ml (40 mg)	3 ml (30 mg)	2 ml (20 mg)
		6 ml (60 mg)	5 ml (50 mg)	4 ml (40 mg)
		9 ml (90 mg)	7 ml (70 mg)	6 ml (60 mg)
		10,5 ml (105 mg)	9 ml (90 mg)	7 ml (70 mg)
2. Kui tsütopeenias ei ole leukeemiaga seotud, siis katkestada ravi, kuni neutrofiilid $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ja trombotsüüdid $\geq 75 \times 10^9/l$ ning jätkata seejärel algannusega või vähendatud annusega.		12 ml (120 mg)	10 ml (100 mg)	8 ml (80 mg)
3. Kui tsütopeenias kordub, korrata luuüdi aspiraati/biopsiat ning jätkata ravi vähendatud annusega.				

Kui Ph+ KML-CP lastel tekib ≥ 3 . astme neutropeenias või trombotsütopeenias täieliku hematoloogilise ravivastuse ajal (CHR), siis tuleb SPRYCEL-ravi katkestada ning seda võib hiljem taasalustada vähendatud annusega. Keskmise astme tsütopeenias ja ravivastuse esinemisel tuleb vajadusel rakendada ajutist annuse vähendamist.

Ph+ ALL lastel ei ole annuse muutmine soovitatav 1.-4. astme hematoloogiliste kõrvaltoimete esinemise korral. Kui neutropeenias ja/või trombotsütopeenias tõttu lükatakse järgmine ravitsükkel edasi rohkem kui 14 päeva, tuleb SPRYCEL-ravi katkestada ja seda võib taasalustada sama annusetaseme juures siis, kui alustatakse järgmist ravitsükli. Kui neutropeenias ja/või trombotsütopeenias 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 SPRYCEL'iga 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 SPRYCEL-ravi taasalustamist.

Mittehematoloogilised kõrvaltoimed

Dasatiniibi kasutamisel mõõduka, 2. astme mittehematoloogilise kõrvaltoime tekkimisel tuleb katkestada ravi kuni kõrvaltoime möödumiseni või ravieelsele tasemele taastumiseni. Esimese juhtumi korral jätkake ravi varasema annusega ning korduva kõrvaltoime korral vähendatud annusega. Kui dasatiniibi kasutamise ajal tekivad rasked 3. või 4. astme mittehematoloogilised kõrvaltoimed, siis tuleb ravi kõrvaltoime möödumiseni peatada. Seejärel võib sobivusel ravi jätkata vähendatud annusega sõltuvalt kõrvaltoime esialgsest raskusest. Mittehematoloogiliste kõrvaltoimetega KML-CP lastel tuleb järgida ülaltoodud juhiseid annuse vähendamiseks hematoloogiliste kõrvaltoimete korral.

Mittehematoloogiliste kõrvaltoimetega Ph+ ALL lastel tuleb vajadusel vähendada annust ühe taseme võrra vastavalt ülaltoodud annuse vähendamise juhistele hematoloogiliste kõrvaltoimete korral.

Pleura efusioon

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

Annuse vähendamine tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegse kasutamise korral

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

- 40 mg-ni ööpäevas patsientidel, kes saavad SPRYCEL'i 140 mg tableti ööpäevas.
- 20 mg-ni ööpäevas patsientidel, kes saavad SPRYCEL'i 100 mg tableti ööpäevas.
- 20 mg-ni ööpäevas patsientidel, kes saavad SPRYCEL'i 70 mg tableti ööpäevas.

Patsientidel, kes saavad SPRYCEL'i annuses 60 mg või 40 mg ööpäevas, tuleb kaaluda SPRYCEL-ravi katkestamist kuni CYP3A4 inhibiitoriga ravi lõpetamiseni või üleminekut väiksemale annusele, kasutades suukaudse suspensiooni pulbri ravimvormi. Pärast inhibiitori ärajätmist ja enne SPRYCEL-ravi taaslustamist peab aset leidma umbes 1-nädalane inhibiitori organismist eritumise periood.

SPRYCEL'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 SPRYCEL ei ole pärast annuse vähendamist talutav, tuleb kas lõpetada ravi tugeva CYP3A4 inhibiitoriga või katkestada SPRYCEL-ravi kuni inhibiitoriga ravi lõpetamiseni. Pärast inhibiitori ärajätmist ja enne SPRYCEL'i annuse suurendamist peab aset leidma umbes 1-nädalane inhibiitori organismist eritumise periood.

Tabelis 4 on toodud annuse vähendamise juhised laste puhul, kellele peab SPRYCEL suukaudse suspensiooni pulbrit manustama koos tugeva CYP3A4 inhibiitoriga.

Tabel 4: Annuse vähendamine tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegse kasutamise puhul lastel

Annus		
Kehakaal (kg)	Esialgne annus	Annuse vähendamine
Suukaudse suspensiooni pulber		
5 kuni alla 10	4 ml (40 mg)	1 ml (10 mg)
10 kuni alla 20	6 ml (60 mg)	1 ml (10 mg)
20 kuni alla 30	9 ml (90 mg)	2 ml (20 mg)
30 kuni alla 45	10,5 ml (105 mg)	2 ml (20 mg)
vähemalt 45	12 ml (120 mg)	2,5 ml (25 mg)

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Maksakahjustus

Kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel võib kasutada soovitatud algannuseid. Sellele vaatamata tuleb maksakahjustusega patsientidel kasutada SPRYCEL'i ettevaatusega (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

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

Manustamisviis

SPRYCEL'i tuleb manustada suukaudselt. Seda võib võtta kas koos toiduga või ilma järjepidevalt, kas hommikul või öhtul (vt lõik 5.2). Suukaudset suspensiooni ei tohi võtta koos greipfruudi või greipfruudimahla (vt lõik 4.5). Valmissuspensiooni võib segada piima, jogurti, õunamahla või õunapüreega.

Täpsed selle ravimi valmistamise, manustamise ja kasutamise juhised, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise lõigus 6.1 loetletud 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 võivad inhibeerida CYP3A4 (nt ketokonasool, itrakonasool, erütromütsiin, klaritromütsiin, ritonaviir, telitromütsiin, greipfruudimahl) võib tugevdada dasatiniibi toimet. Seetõttu ei ole dasatiniibi kasutamisel patsientidel tugeva CYP3A4 inhibiitori samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Dasatiniibi ja CYP3A4 indutseerivate preparaatide (deksametasoon, fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal või lihtnaistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid) samaaegne kasutamine võib oluliselt vähendada dasatiniibi toimet, mis võib suurendada ravi ebaõnnestumise riski. Seetõttu tuleb patsientidel, kelle raviks kasutatakse dasatiniibi, valida kaasuvaks raviks väikese 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 substraadidega nagu astemisool, terfenadiin, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, bepridiil või tungaltera alkaloidid (ergotamiin, dihidroergotamiin) (vt lõik 4.5).

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

Patsientide erirühmad

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

Olulised kõrvaltoimed

Müelosupressioon

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

Verejooksud

Kroonilises faasis KML patsientidest (n=548) esines viiel dasatiniibi saanud patsiendil (1%) 3. või 4. astme hemorraagia. SPRYCEL'i soovitatavat annust saanud kaugelearenenud KML patsientidel (n=304) esines rasket kesknärvisüsteemi (KNS) hemorraagiat 1% patsientidest. Üks juhtum lõppes surmaga ning see seostati *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. Muud CTC 3. või 4. astme verejookse esines 2%-l kaugelearenenud KML patsiendil. Enamus verejooksuga kulgenud kõrvaltoimetest olid neil patsientidel seostatavad CTC 3. või 4. astme trombotsütopeeniaga (vt lõik 4.8). Lisaks sellele võib trombotsüütide *in vitro* ja *in vivo* uuringust järeldada, et SPRYCEL'i 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 13 patsiendil (5%) dasatiniibi harust ja 2 patsiendil (1%) imatiniibi harust (vt lõik 4.8). Kõigist KML kroonilises faasis SPRYCEL'i ravi saanud patsientidest esines raske vedelikupeetus 32 patsiendil (6%), kes said SPRYCEL'i soovitatavas annuses (n=548). Kliinilistes uuringutes SPRYCEL'i 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. Nendest patsientidest registreeriti CTC 3. või 4. astme kopsuturset 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 kasutatakse üldiselt toetavaid ravimeetmeid, sh diureetikume ja lühiajalist ravi glükokortikosteroididega (vt lõigud 4.2 ja 4.8). 65 aastastel ja vanematel patsientidel esines pleuraefusiooni, düspnoed, köha, perikardi efusiooni ja südame paispuudulikkust sagedamini kui noorematel patsientidel ning neid tuleb hoolikamalt 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 üks aasta kestnud ravi.

Enne ravi alustamist dasatiniibiga tuleb patsiente uurida kardiopulmonaalse haiguse võimalike sümptomite suhtes. Ehhokardiograafia tuleb teha enne ravi alustamist igal patsiendil, kellel esineb südamehaiguse 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 dasatiniibravi saanud ja 258 imatiniibravi saanud patsiendist esines vähemalt 60 kuud kestnud jälgimisel ühel patsiendil (< 1%) kummagis harus QTc pikenemine, millest teatati kõrvaltoimena. Võrreldes ravieelsega oli QTcF keskmine pikenemine 3,0 ms dasatiniibravi saanud patsientidel ning 8,2 ms imatiniibravi saanud patsientidel. Ühel patsiendil igast harust (< 1%) oli QTcF > 500 ms. Teise faasi kliinilises uuringus 865 leukeemia patsiendil, kelle raviks kasutati dasatiniibi, näitasid Fridericia'i meetodit (QTcF) kasutades QTc intervalli keskmist muutust algväärtusest 4...6 ms, kusjuures ülemine 95% usaldusvahemik oli kõigi keskmiste muutuste korral alla 7 ms (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes dasatiniibi saanud 2182 varasema imatiniibravi suhtes resistentse või intolerantse patsiendil esines kõrvaltoimena teatatud QTc pikenemist 15 patsiendil (1%). QTcF > 500 ms esines 21 patsiendil (1%).

Dasatiniibi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on või võib tekkida QTc pikenemine. Nende hulka kuuluvad hüpokaleemia ja hüpomagneeseemia 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 hüpomagneeseemia tuleb enne dasatiniibi manustamist korrigeerida.

Südame kõrvaltoimed

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

Selliste kliiniliste nähtude ja sümptomite tekkimisel on arstidel soovitatav dasatiniibi manustamine katkestada ja kaaluda alternatiivset KML-spetsiifilist ravi. Pärast taastumist tuleb enne ravi taasalgust hinnata patsiendi funktsionaalset seisundit. Dasatiniibi taasalgustamisel võib nõrga/mõõduka kõrvaltoime (≤ 2 . aste) korral jätkata varasema annusega või raske kõrvaltoime korral (≥ 3 . aste) 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 SPRYCEL'i kasutajatel (vt lõik 4.8). Kui SPRYCEL'i saaval patsiendil tekivad TMA-ga seotud laboratoorsed või kliinilised leiud, tuleb ravi SPRYCEL'iga 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 SPRYCEL'iga 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 SPRYCEL'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. Patsientidel, kellel HBV-infektsiooni uuring on ravi ajal positiivne, tuleb samuti konsulteerida maksahaiguste ning B-hepatiidi ravi spetsialistidega. SPRYCEL'iga 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

SPRYCEL'i lasteuuringutes imatiniibi suhtes resistentsetel või seda mittetaluvatel Ph+ KML-CP lastel ning ravinaivsetel 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 raskekujuline (3. astme kasvu pidurdumine). Nende 6 juhu hulgas olid epifüüsi fusiooni hilinemine, osteopeenia, kasvu pidurdumine ja günekomastia (vt lõik 5.1). Neid tulemusi on kroonilise haiguse, nagu KML, kontekstis raske interpreteerida ning need vajavad pikemaajalist jälgimist.

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

Abiained

Naatrium

Ravim sisaldab 2,1 mg naatriumi SPRYCEL suukaudse suspensiooni 1 ml kohta. Suukaudse suspensiooni maksimaalse ööpäevase annuse 16 ml puhul on see võrdne 1,7%-ga naatriumi maksimaalsest WHO soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest (2 g) täiskasvanutel.

Sahharoos

SPRYCEL suukaudse suspensiooni pulber sisaldab ligikaudu 0,29 g/ml sahharoosi veega valmistatud valmissuspensioonis. SPRYCEL suukaudne suspensioon sisaldab soovitatavate laste annuste juures 1,17 grammi sahharoosi 40 mg dasatiniibi ja 4,37 grammi sahharoosi 150 mg dasatiniibi kohta. Seda tuleb arvestada melliitdiabeediga patsientide ravimisel.

Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni või sukraasi-isomaltasii puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada. Võib kahjustada hambaid.

Bensoehape ja bensoaadid

SPRYCEL sisaldab suukaudse suspensiooni 1 ml kohta 0,25 mg bensoehapet ja 0,25 mg naatriumbensoaati.

Bensoehape/bensoaat võib suurendada vastsündinutel (kuni 4 nädala vanustel) kollasuse riski (naha ja silmavalgete kollasus).

Bensüülalkohol

SPRYCEL sisaldab 0,017 mg bensüülalkoholi ühe ml suukaudse suspensiooni kohta.

Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Alla 3-aastaseid lapsi tuleb jälgida hingamisteede sümptomite suhtes.

SPRYCEL'i ei tohi kasutada raseduse ajal väljaarvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi dasatiniibiga (vt lõik 4.6). Patsiente, kes on rasedad või võivad rasestuda, tuleb informeerida dasatiniibi võimalikust riskist lootele ja abiainest bensüülalkohol, mis võib aja jooksul akumuleeruda ning põhjustada metaboolset atsidoosi.

Kasutada ettevaatusega maksa- või neerukahjustusega patsientidel, kuna bensüülalkohol võib aja jooksul akumuleeruda ning põhjustada metaboolset atsidoosi.

Vääveldioksiid (E220)

Võib harva põhjustada raskeid ülitundlikkusreaktsioone ja bronhospasmi.

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 kasutamine samaaegselt koos CYP3A4 inhibeervate ravimite (nagu ketokonasool, itrakonasool, erütromütsiin, klaritromütsiin, ritonaviir, telitromütsiin, greipfruudimahla) või ainetega, mis võivad tugevdada dasatiniibi toimet. Seetõttu ei ole dasatiniibi kasutatavatel patsientidel tugeva CYP3A4 inhibiitori süsteemne manustamine soovitatav (vt lõik 4.2).

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

Toimeained, mis võivad langetada dasatiniibi kontsentratsiooni plasmas

Kui dasatiniibi manustati pärast 8 päeva väldanud igaõhtust 600 mg rifampitsiini (tugev CYP3A4 indutseerija) manustamist, vähenes dasatiniibi AUC 82% võrra. Teised CYP3A4 aktiivsust indutseerivad ravimid (nagu deksametasoon, fenütoin, karbamasepiin, fenobarbitaal või lihtnaistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid), võivad samuti suurendada 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 H₂ antagonistide või prootonpumba inhibiitoritega (nagu famotidiin ja omeprasool), vähendab tõenäoliselt dasatiniibi toimet. Ühekordse annuse uuringus tervetel uuritavatel, vähendas famotidiini manustamine 10 tundi enne SPRYCEL'i ühekordset annust dasatiniibi ekspositsiooni 61% võrra. Uuringus 14-le tervele katsealusele SPRYCEL'i 100 mg annuse ühekordsel manustamisel 22 tundi pärast omeprasooli 40 mg annuse manustamist nelja päeva jooksul vähenesid püsikontsentratsiooni tingimustes dasatiniibi AUC 43% ja C_{max} 42%. SPRYCEL'i kasutatavatel patsientidel tuleks kaaluda H₂ antagonistide või prootonpumba inhibiitorite asemel antatsiidide kasutamist (vt. lõik 4.4).

Antatsiidid

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

Toimeained, mille kontsentratsiooni plasmas võib dasatiniib mõjutada

Dasatiniibi kasutamine koos CYP3A4 substraadiga võib suurendada CYP3A4 substraadi toimet. 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, dihüdroergotamiin]), manustada dasatiniibi kasutavatele patsientidele ettevaatusega (vt. lõik 4.4).

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

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

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

Rasedus

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

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

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

Imetamine

Dasatiniibi eritumise kohta inimese või looma emapiima on andmed puudulikud ja ebapiisavad.

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

Rinnapiimaga toitmine tuleb SPRYCEL-ravi ajaks lõpetada.

Rasedad või rinnaga toitvad emad peavad SPRYCEL suukaudse suspensiooni pulbri kasutamisest hoiduma.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

SPRYCEL 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 SPRYCEL'i monoterapia kõigi annuste kliinilistes uuringutes osalenud 2900 patsiendi andmed, nende hulgas 324 esmaselt diagnoositud kroonilises faasis KML täiskasvanud patsienti, 2388 imatiniibi suhtes resistentse või selle talumatusega kroonilises või kauglearenenud faasis KML või Ph+ ALL täiskasvanud patsienti ja 188 last.

Kroonilises või kauglearenenud faasis KML või Ph+ ALL 2712 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 patsiendil oli 29 kuud (vahemik 0...92,9 kuud). Kauglearenenud faasis CML või Ph+ ALL 1094 täiskasvanud patsiendil oli ravi kestuse mediaan 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 SPRYCEL'iga ravitud laste algarupis oli ravi kestuse mediaan 42,3 kuud (vahemik 0,1...99,6 kuud).

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

SPRYCEL'i 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 SPRYCEL'iga ravitud KML-CP lapsest esines ravi katkestamist põhjustanud kõrvaltoimeid 2-l (1,5%).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt SPRYCEL'i monoterapiat saanud patsientidel esinesid järgmised kõrvaltoimed, välja arvatud kõrvalekalded laborianalüüside tulemustes (tabel 5). Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemide kaupa ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedus defineeritakse: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate turuletulekujärgsete andmete põhjal). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 5: Kõrvaltoimete tabel

Infektsioonid ja infestatsioonid	
<i>Väga sage</i>	infektsioon (sh bakteriaalne, viiruslik, seennakkus, täpsustamata)
<i>Sage</i>	kopsupõletik (nii bakteriaalne, viiruslik kui seennakkus), ülemiste hingamisteede infektsioon/põletik, herpesviiruse infektsioon (sh tsütomegaloviiruse (CMV) infektsioon), enterokoliit, sepsis (sh aeg-ajalt esinenud letaalse lõppega juhud)
<i>Teadmata</i>	B-hepatiidi reaktivatsioon
Vere- ja lümfisüsteemi häired	
<i>Väga sage</i>	müelosupressioon (sealhulgas aneemia, neutropeenia, trombotsütopeenia)
<i>Sage</i>	febriilne neutropeenia
<i>Aeg-ajalt</i>	lümfadenopaatia, lümfopeenia
<i>Harv</i>	erütrotsüütide aplaasia
Immuunsüsteemi häired	
<i>Aeg-ajalt</i>	ülitundlikkus (sh nodoosne erüteem)
<i>Harv</i>	anafülaktiline šokk
Endokriinsüsteemi häired	
<i>Aeg-ajalt</i>	hüpotüroidism
<i>Harv</i>	hüpertüroidism, türoidiit
Ainevahetuse ja toitumishäired	
<i>Sage</i>	isu muutused ^a , hüperurikeemia
<i>Aeg-ajalt</i>	kasvaja lahustussündroom, hüpoalbumineemia, hüperkolesteroleemia

<i>Harv</i>	melliitdiabeet
Psühhiaatrilised häired	
<i>Sage</i>	depressioon, unetus
<i>Aeg-ajalt</i>	ärevus, segasusseisund, meeleolu labiilsus, libiido vähenemine
Närvisüsteemi häired	
<i>Väga sage</i>	peavalu
<i>Sage</i>	neuropaatia (sh perifeerne neuropaatia), pearinglus, maitsehäired, unisus
<i>Aeg-ajalt</i>	KNS hemorraagia* ^b , minestus, treemor, amneesia, tasakaaluhäired
<i>Harv</i>	tserebrovaskulaarne atakk, transitoorne isheemiline atakk, krambid, nägemisnärvi neuriit, VII närvi paralüüs, dementsus, ataksia
Silma kahjustused	
<i>Sage</i>	nägemishäired (sealhulgas nägemise häirumine, ähmane nägemine ja vähenenud nägemisteravus), silmade kuivus
<i>Aeg-ajalt</i>	nägemise kahjustus, konjunktiviit, fotofoobia, suurenenud pisaravool
Kõrva ja labürindi kahjustused	
<i>Sage</i>	tinnitus
<i>Aeg-ajalt</i>	kuulmislangus, vertiigo
Südame häired	
<i>Sage</i>	südame paispuudulikkus / kardialne düsfunktsioon* ^c , perikardi efusioon*, arütmia (sh tahhükardia), palpitatsioonid
<i>Aeg-ajalt</i>	müokardi infarkt (sh letaalse lõppega)*, EKGs pikenenud QT aeg*, perikardiit, ventrikulaarne arütmia (sh ventrikulaarne tahhükardia), rinnaangiin, kardiomegalia, T-saki muutused kardiogrammis, troponiinisalduse suurenemine
<i>Harv</i>	<i>cor pulmonale</i> , müokardiit, äge koronaarsündroom, südameseiskus, PR intervalli pikenemine kardiogrammis, südame isheemiatõbi, pleuroperikardiit
<i>Teadmata</i>	kodade virvendus/kodade laperdus
Vaskulaarsed häired	
<i>Väga sage</i>	hemorraagia* ^d
<i>Sage</i>	hüpertensioon, õhetus
<i>Aeg-ajalt</i>	hüpotensioon, tromboflebiit, tromboos
<i>Harv</i>	süvaveenide tromboos, emboolia, marmornahk
<i>Teadmata</i>	trombootiline mikroangiopaatia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
<i>Väga sage</i>	pleura efusioon*, hingeldus
<i>Sage</i>	kopsuturse*, pulmonaalne hüpertensioon*, kopsu infiltratsioon, pneumoniit, 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
Seedetrakti häired	
<i>Väga sage</i>	kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu
<i>Sage</i>	gastrointestinaalne verejooks*, koliit (kaasaarvatud neutropeeniline koliit), gastriit, katarr (sh mukosiit / stomatiit), düspepsia, kõhupuhitus, kõhukinnisus, suu pehmete kudede häired
<i>Aeg-ajalt</i>	pankreatiit (sealhulgas äge pankreatiit), mao- või kaksteistsõrmiksoole haavand, ösofagiit, astsiit*, pärakulõhe, düsfaagia, gastroösofageaalne reflukshaigus
<i>Harv</i>	valgukaotusega gastroenteropaatia, iileus, anaalfistul
<i>Teadmata</i>	letaalse lõppega gastrointestinaalne hemorraagia*
Maksa ja sapiteede häired	
<i>Aeg-ajalt</i>	hepatiit, koletsüstiit, kolestaas
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
<i>Väga sage</i>	nahalööve ^e
<i>Sage</i>	alopeesia, dermatiit (sh ekseem), pruritus, akne, kuiv nahk, urtikaaria, hüperhidroos
<i>Aeg-ajalt</i>	neutrofiilne dermatoos, fotosensibilisatsiooni reaktsioon, pigmentatsiooni häired, nahahaavand, villidega reaktsioonid, küünte kahjustused, palmar-plantaar-erütrodüsesteesia sündroom, juuste väljalangemine

<i>Harv</i>	leukotsütoklastiline vaskuliit, naha fibroos
<i>Teadmata</i>	Stevensi-Johnsoni sündroom ^f
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
<i>Väga sage</i>	luu- ja lihasvalu ^g
<i>Sage</i>	artralgia, müalgia, lihasnõrkus, lihasjäikus, lihaskrambid
<i>Aeg-ajalt</i>	rabdomüolüüs, osteonekroos, lihaste põletik, tendiniit, artriit
<i>Harv</i>	hilinenud epifüüsi fusioon, ^h kasvu pidurdumine ^h
Neerude ja kuseteede häired	
<i>Aeg-ajalt</i>	neerukahjustus (sealhulgas neerupuudulikkus), sage urineerimine, proteiinuuria
<i>Teadmata</i>	nefrootiline sündroom
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid	
<i>Harv</i>	abort
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
<i>Aeg-ajalt</i>	günekomaastia, menstruatsioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
<i>Väga sage</i>	perifeerne ödeem ⁱ , kurnatus, palavik, näoturse ^j
<i>Sage</i>	jõuetus, valud, valu rindkeres, generaliseerunud turse ^{*k} , külmavärinad
<i>Aeg-ajalt</i>	halb enesetunne, muud pindmised tursed ^l
<i>Harv</i>	kõnnaku häired
Uuringud	
<i>Sage</i>	kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine
<i>Aeg-ajalt</i>	vere kreatiinfosfokinaasi taseme suurenemine, gamma-glutamüültransferaasi taseme suurenemine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
<i>Sage</i>	kontusioon

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

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

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

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

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

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

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

^h Lasteuuringutes sageli teatatud.

ⁱ Gravitatsiooniline turse, lokaalne turse, perifeerne turse.

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

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

^l Genitaalide paistetus, löikekoha 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

SPRYCEL'i 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

SPRYCEL'i 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 paispuudulikkus/kardiaalne düsfunktsioon, perikardi efusioon, pulmonaalne hüpertensioon ja kopsuturse olid teatatud < 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 kõrvaltoimet kahel eraldi korral, kuuel patsiendil 3 kõrvaltoimet, 18 patsiendil 4...8 kõrvaltoimet ning viiel üle 8 pleura efusiooni juhu.

Keskmine aeg dasatiniibiga seotud pleura efusiooni astme 1 või 2 tekkeni oli 114 nädalat (vahemik 4...299 nädalat). Vähem kui 10% pleura efusiooniga patsientidest esines tõsine (aste 3 või 4) dasatiniibiga seotud pleura efusioon. Aja mediaan kuni esimese vähemalt aste ≥ 3 dasatiniibiga seotud pleura efusiooni tekkeni oli 175 nädalat (vahemik 114...274 nädalat). Aja mediaan dasatiniibiga seotud pleura efusiooni (kõik astmed) tekkeni oli 283 päeva (ligikaudu 40 nädalat).

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

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

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

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

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

QT pikenemine

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

Viies teise faasi uuringus varasema imatiniibravi suhtes resistentsetel või intolerantsetel patsientidel korraldati ravieelset EKG-d etteantud ajahetkel ravi jooksul ning need andmed töödeldi tsentraalselt 865 SPRYCEL'i 70 mg kaks korda päevas saanud patsiendi kohta. QT intervalli korregeeriti Fridericia meetodil vastavalt südame löögisagedusele. Annustamisjärgselt oli kaheksandal päeval QTcF intervalli muutus algväärtusest keskmiselt 4...6 ms, kusjuures ülemine 95% usaldusvahemik oli kõigi keskmiste muutuste korral < 7 ms. Kõrvaltoimena teatati QTc pikenemisest 15 patsiendil (1%) kliinilistes uuringustes SPRYCEL'i saanud varasema imatiniibravi suhtes resistentset või intolerantset 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 keskmine 30 kuud) oli pleura efusiooni ja südame paispuudulikkuse/kardiaalse düsfunktsiooni ilmnemine väiksem patsientidel, keda raviti SPRYCEL'i annusega 100 mg üks kord ööpäevas võrrelduna nendega, kes said SPRYCEL'i 70 mg kaks korda ööpäevas. Ka müelosupressioonist teatati harvem ravirühmas, kes said 100 mg üks kord ööpäevas (vt allpool toodud Laboratoorsete testide kõrvalekalded). Ravi kestuse mediaan ravirühmas, kes said 100 mg üks kord ööpäevas oli 37 kuud (vahemik 1...91 kuud). Teatatud kõrvaltoimete kumulatiivsed määrad ravirühmas, kes said soovitatava algannusena 100 mg üks kord ööpäevas, on toodud tabelis 6a.

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

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

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

Kolmanda faasi annuse optimeerimise uuringus kaugelearenenud KML ja Ph+ ALL patsientidel oli ravi kestvuse mediaan keskmine 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 valitud kõrvaltoimed on toodud tabelis 6b. Uuriti ka annustamisskeemi 70 mg kaks korda ööpäevas. Annuse 140 mg üks kord ööpäevas efektiivsus oli võrreldav manustamisega 70 mg kaks korda ööpäevas, kuid soodsama ohutusprofiiliga.

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

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

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

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

Lisaks on aset leidnud kaks uuringut, kus osales kokku 161 Ph+ ALL last ning kus SPRYCEL'i manustati kombinatsioonis kemoterapiaga. Kesktes uuringus said 106 last SPRYCEL'i kombinatsioonis kemoterapiaga pideva annustamiskeemi alusel. Toetavas uuringus said 35 last 55-st SPRYCEL'i kombinatsioonis kemoterapiaga vahelduva annustamiskeemi alusel (kahenädalane ravi, millele järgnes 1...2-nädalane ravivaba periood) ning 20 last said SPRYCEL'i kombinatsioonis kemoterapiaga pideva annustamiskeemi alusel. 126 Ph+ ALL lapse seas, keda raviti SPRYCEL'iga 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 7 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 7: Kõrvaltoimed, millest teatati $\geq 10\%$ -l Ph+ ALL lastest, keda raviti SPRYCEL'iga pideva annustamiskeemi alusel kombinatsioonis kemoterapiaga (N=126)^a

Patsientide protsent (%)		
Kõrvaltoime	Kõik astmed	Aste 3/4
Febriilne neutropeenia	27,0	26,2
Iiveldus	20,6	5,6
Oksendamine	20,6	4,8
Kõhuvalu	14,3	3,2
Kõhulahtisus	12,7	4,8
Palavik	12,7	5,6
Peavalu	11,1	4,8
Söögiisu vähenemine	10,3	4,8
Väsimus	10,3	0

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

Kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsid

Hematoloogia

Kolmanda faasi uuringus kroonilises faasis KML esmadiagnoosiga SPRYCEL'i 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%.

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

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

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

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

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

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

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

CTC astmed: neutropeenia (aste 3 $\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/l$, aste 4 $< 0.5 \times 10^9/l$); trombotsütopeenia (aste 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, aste 4 $< 25 \times 10^9/l$); aneemia (hemoglobiin aste 3 $\geq 65 - < 80$ g/l, aste 4 < 65 g/l).

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

Haigetel, kellel esines 3. või 4. astme müelosupressioon, toimus taastumine pärast lühikest ravi katkestamist ja/või vähendamist; püsivalt katkestati 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% SPRYCEL'i saanud patsientidel ja $\leq 1\%$ patsientidel 3. või 4. astme transaminaaside, kreatiniini ja bilirubiini taseme suurenemist. Vähemalt 60 kuud kestnud jälgimisel teatati kumulatiivselt 3. või 4. astme hüpofosfateemiat 7%, 3. või 4. astme kreatiniini ja bilirubiini taseme suurenemist 1% ning transaminaaside 3. või 4. astme suurenemine jäi 1%. SPRYCEL'i 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% haigetest 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% SPRYCEL'iga 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% patsientidest kaugemalearenenud KML faasides.

Lapsed

Monoteraapiana manustatud SPRYCEL'i ohutusprofiil Ph+ KML-CP lastel oli võrreldav täiskasvanutel täheldatud ohutusprofiiliga.

Koos kemoteraapiaga manustatud Sprycel'i ohutusprofiil Ph+ ALL lastel oli kooskõlas Sprycel'i 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 SPRYCEL'i ohutusprofiil eakatel ja nooremal populatsioonil on sarnane, võib patsientidel vanuses 65 aastat ja üle selle esineda rohkem sagedamini esinenud kõrvaltoimeid, nagu väsimus, pleuraefusioon, hingeldus, köha, seedetrakti alaosa verejooks ja söögiisu häired ning suurem tõenäolisus kogeda harvem esinenud kõrvaltoimeid nagu pingetunne kõhus, pearinglus, perikardi efusioon, südame paispuudulikkus ja kehakaalu langus, mistõttu seda tuleks täpsemalt jälgida (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo 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 SPRYCEL'i 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, proteiinkinaasi inhibiitorid, ATC kood: L01EA02

Farmakodünaamika

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

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

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

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

KML krooniline faas - esmaselt diagnoositud

Rahvusvaheline avatud, mitmekeskuseline, randomiseeritud, võrdlev kolmanda faasi uuring esmaselt diagnoositud kroonilises faasis KML täiskasvanud patsientidel. Patsiendid randomiseeriti saama kas SPRYCEL'i 100 mg üks kord päevas või imatiniibi 400 mg üks kord päevas. Esmaseks tulemusnäitajaks oli kinnitunud täieliku tsütogeneetilise ravivastuse (cCCyR) määr 12 kuu jooksul. Teisene tulemusnäitaja hõlmas cCCyR kestvust (ravivastuse kestvuse näitaja), aega kuni cCCyR saavutamiseni, olulise molekulaarse ravivastuse (MMR) määra, aega kuni MMR saavutamiseni, progressioonivaba elulemust (PFS) ning üldist elulemust (OS). Muud olulised efektiivsusnäitajad hõlmasid CCyR ja täieliku molekulaarse ravivastuse (CMR) määrad. Uuring jätkub.

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

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

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

Efektiivsuse näitajad on toodud tabelis 9. Esimese 12 ravikuu jooksul saavutas cCCyR statistiliselt oluliselt suurem hulk patsiente SPRYCEL'i rühmas võrrelduna imatiniibi rühmaga. SPRYCEL'i efektiivsus ilmnis püsivalt erinevates alarühmades, sealhulgas nii vanuse, soo ja ravieelse Hasford'i riski skoori põhjal.

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

	SPRYCEL n= 259	imatiniib n= 260	p-väärtus
Ravivastuse määr (95% CI)			
Tsütogeneetiline ravivastus			
12 kuu jooksul			
cCCyR ^a	76,8% (71,2...81,8)	66,2% (60,1...71,9)	p< 0,007*
CCyR ^b	85,3% (80,4...89,4)	73,5% (67,7...78,7)	—
24 kuu jooksul			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	—
CCyR ^b	87,3%	82,3%	—
36 kuu jooksul			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	—
CCyR ^b	88,0%	83,5%	—
48 kuu jooksul			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	—
CCyR ^b	87,6%	83,8%	—
60 kuu jooksul			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	—
CCyR ^b	88,0%	83,8%	—
Oluline molekulaarne ravivastus ^c			
12 kuu jooksul	52,1% (45,9...58,3)	33,8% (28,1...39,9)	p< 0,00003*
24 kuu jooksul	64,5% (58,3...70,3)	50% (43,8...56,2)	—
36 kuu jooksul	69,1% (63,1...74,7)	56,2% (49,9...62,3)	—
48 kuu jooksul	75,7% (70,0...80,8)	62,7% (56,5...68,6)	—
60 kuu jooksul	76,4% (70,8...81,5)	64,2% (58,1...70,1)	p=0,0021
Riski määr			
12 kuu jooksul (99,99% CI)			
Aeg kuni cCCyR	1,55 (1,0...2,3)		p< 0,0001*
Aeg kuni MMR	2,01 (1,2...3,4)		p< 0,0001*
cCCyR kestus	0,7 (0,4...1,4)		p< 0,035
24 kuu jooksul (95% CI)			
Aeg kuni cCCyR	1,49 (1,22...1,82)		—
Aeg kuni MMR	1,69 (1,34...2,12)		—
cCCyR kestvus	0,77 (0,55...1,10)		—
36 kuu jooksul (95% CI)			
Aeg kuni cCCyR	1,48 (1,22...1,80)		—
Aeg kuni MMR	1,59 (1,28...1,99)		—
cCCyR kestvus	0,77 (0,53...1,11)		—
48 kuu jooksul (95% CI)			
Aeg kuni cCCyR	1,45 (1,20...1,77)		—
Aeg kuni MMR	1,55 (1,26...1,91)		—
cCCyR kestvus	0,81 (0,56...1,17)		—
60 kuu jooksul (95% CI)			
Aeg kuni cCCyR	1,46 (1,20...1,77)		p=0,0001
Aeg kuni MMR	1,54 (1,25...1,89)		p<0,0001
cCCyR kestus	0,79 (0,55...1,13)		p=0,1983

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

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

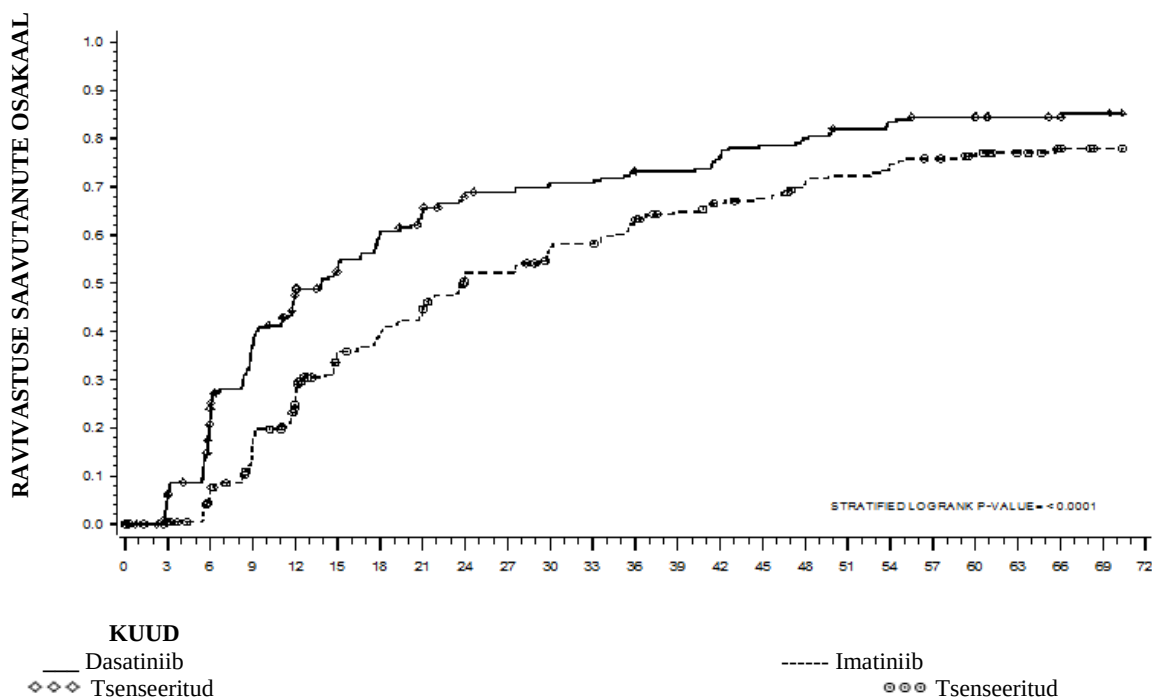
^c Oluline molekulaarne ravivastus (sõltumata ajast) defineeriti kui BCR-ABL määr $\leq 0,1\%$ mõõdetuna RQ-PCR meetodil perifeerse vere proovis standartiseerituna vastavalt Rahvusvahelisele skaalale. Need kumulatiivsed määrad moodustuvad jälgimise minimaalsest ajavahemikest.

*Kohandatud vastavalt Hasford'i riski skoorile ning märkis statistiliselt olulist eelnevalt määratletud nominaalset tähtsustaset. CI = usaldusvahemik

Pärast 60 kuud kestnud jälgimist oli keskmine aeg cCCyR saavutamiseni kinnitunud CCyR patsientidel 3,1 kuud SPRYCEL'i rühmas ja 5,8 kuud imatiniibi rühmas. Keskmine aeg MMR saavutamiseni oli MMR patsientidel pärast 60 kuulist jälgimist 9,3 kuud SPRYCEL'i rühmas ja 15 kuud imatiniibi rühmas. Need tulemused on kooskõlas sellega, mis saadi 12, 24 ja 36 kuu jooksul.

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

Joonis 1: aeg kuni olulise molekulaarse ravivastuseni (MMR) Kaplan-Meier'i hinnangufunktsiooni põhjal

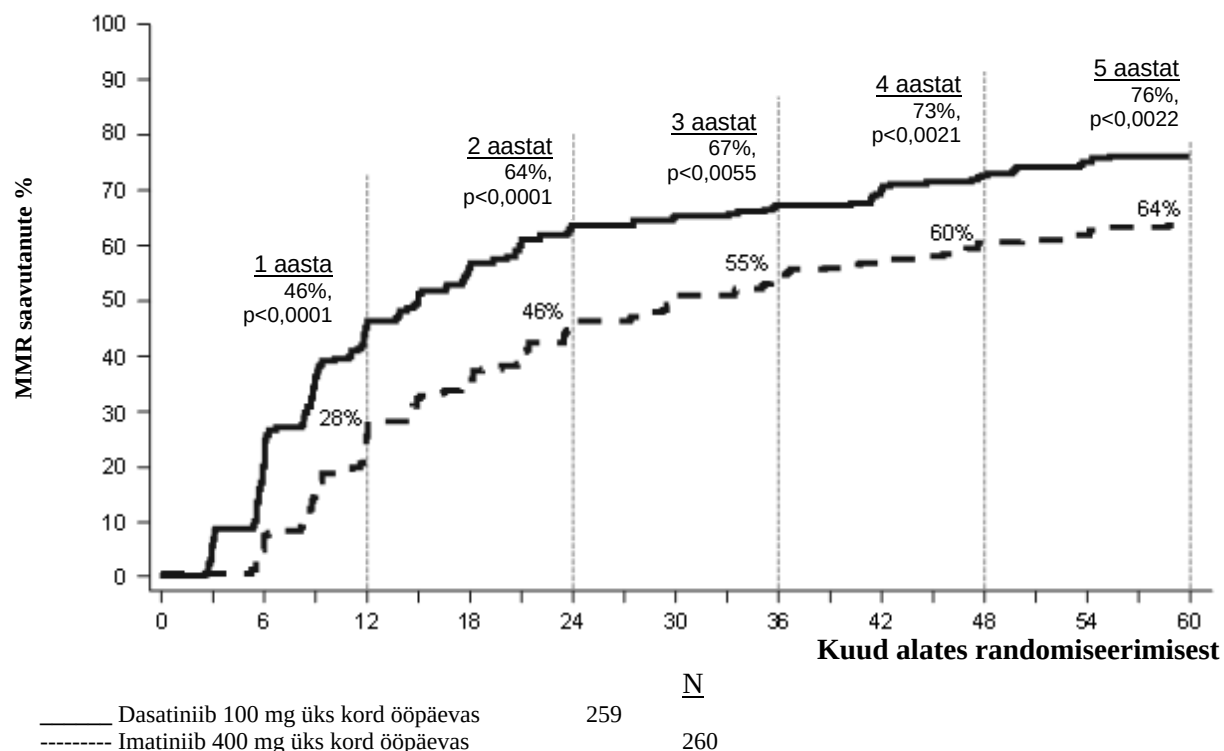


RÜHM	# RAVIVASTUSE SAAVUTANUD / # RANDOMISEERITUD	RISKI MÄÄR (95% CI)
Dasatiniib	198/259	
Imatiniib	167/260	
Dastatiniib ületab imatiniibi		1,54 (1,25 – 1,89)

Saavutatud cCCyR määrad SPRYCEL'i ja imatiniibi ravi saanute rühmades olid kolmandal kuul (54% ja 30%), 6 kuul (70% ja 56%), 9 kuul (75% ja 63%), 24 kuul (80% ja 74%) ning 36 kuul (83% ja 77%), 48 kuul (83% ja 79%) ja 60 kuul (83% ja 79%) kooskõlas esmase tulemusnäitajaga. Saavutatud MMR määr SPRYCEL'i ja imatiniibi ravi saanute rühmades olid kolmandal kuul (8% ja 0,4%), 6 kuul (27% ja 8%), 9 kuul (39% ja 18%), 12 kuul (46% ja 28%), 24 kuul (64% ja 46%) ning 36 kuul (67% ja 55%), 48 kuul (73% ja 60%) ja 60 kuul (76% ja 64%) samuti kooskõlas esmase tulemusnäitajaga.

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

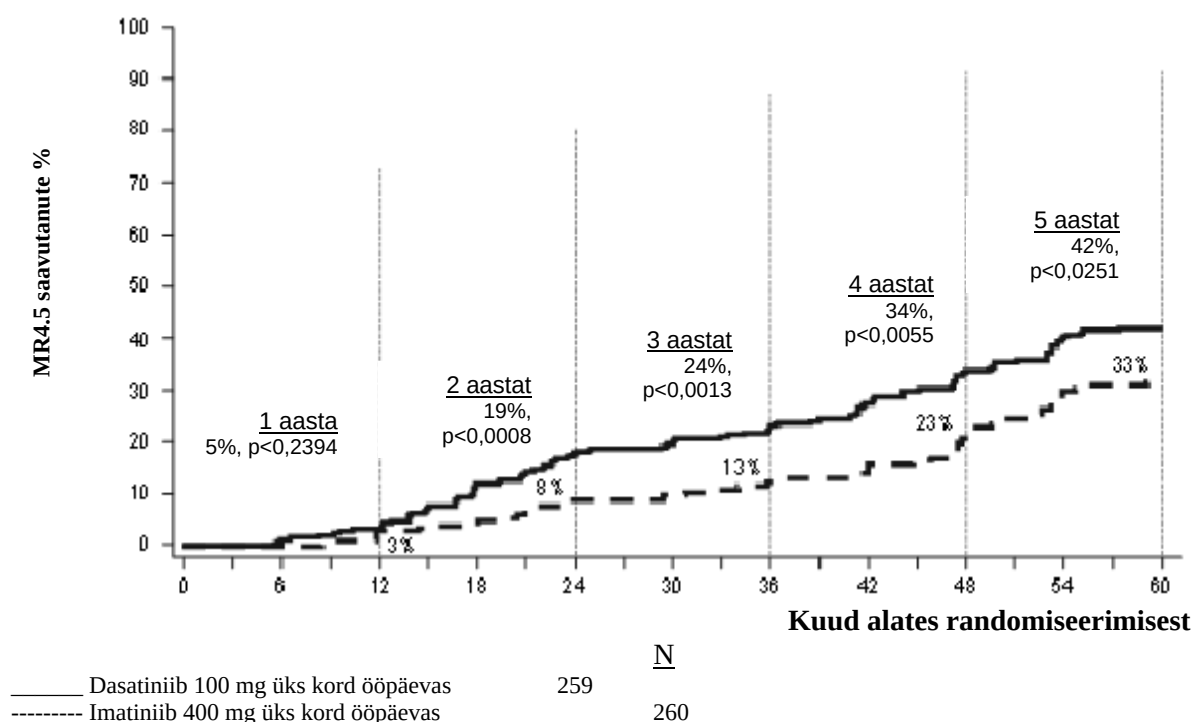
Joonis 2: MMR määrad aja jooksul - kõik kolmanda faasi uuringusse randomiseeritud esmase diagnoosiga kroonilises faasis KML patsiendid.



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

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

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



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

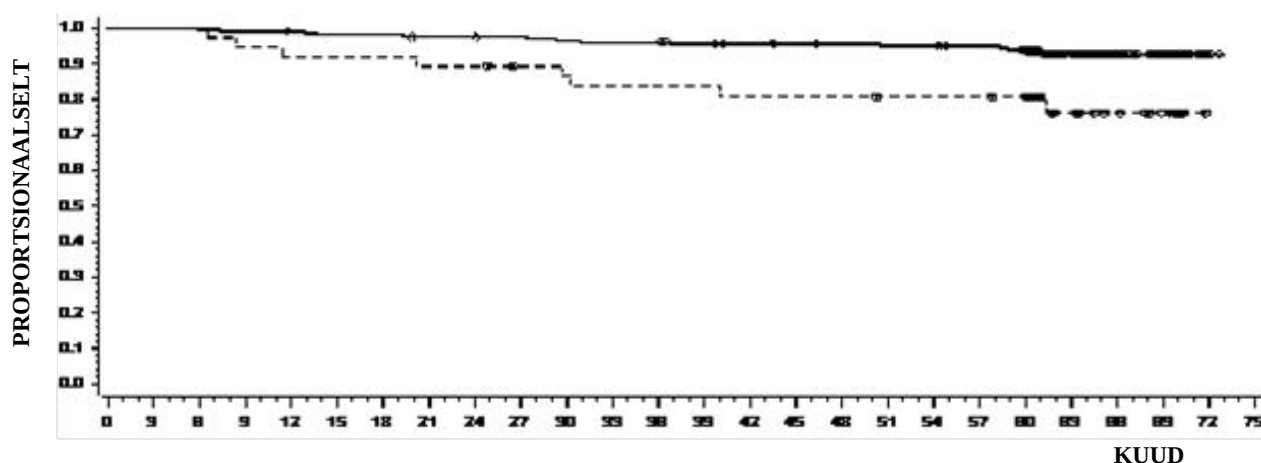
Täiendavas analüüsis saavutasid varase molekulaarse ravivastuse rohkem dasatiniibi saanud patsiendid (84%) (defineeritud kui BCR-ABL tase $\leq 10\%$ 3 kuul) võrreldes imatiniibi saanud patsientidega (64%). Nagu selgub tabelist 10, oli varase molekulaarse ravivastuse saavutanutel väiksem transformatsiooni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

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

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

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

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



Riskirühma patsiendid

$\leq 10\%$	198	198	197	196	195	193	193	191	191	190	188	187	187	184	182	181	180	179	179	177	171	96	54	29	3	0
$> 10\%$	37	37	37	35	34	34	34	33	33	31	30	29	29	29	28	28	28	27	27	27	26	15	10	6	0	0

— $\leq 10\%$
◆◆◆ Tsenseeritud

----- $> 10\%$
●●● Tsenseeritud

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

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

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

Kroonilises faasis KML - resistentsus või intolerants varasema imatiniibravi suhtes

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

1. uuring

Patsientidega, kellel esialgne ravi imatiniibi annustega 400 või 600 mg oli ebaõnnestunud, viidi läbi avatud randomiseeritud mittevõrdlev mitmekeskuseline uuring. Nad randomiseeriti (2:1) kas dasatiniibi (70 mg 2 korda ööpäevas) või imatiniibi (400 mg 2 korda ööpäevas) rühma. Üleminek alternatiivsesse raviharusse oli lubatud, kui patsientidel ilmnas haiguse progresseerumine või ravimi talumatus, mida ei saanud reguleerida annuse kohandamisega. Esmaseks tulemusnäitajaks oli MCyR nädalal 12. Kättesaadavad on 150 patsiendi tulemused: 101 randomiseeriti dasatiniibi rühma ja 49 imatiniibi rühma (kõik resistentsed imatiniibi suhtes). Keskmise intervall diagnoosimisest kuni randomiseerimiseni oli 64 kuud dasatiniibi rühmas ja 52 kuud imatiniibi rühmas. Kõiki haigeid oli

eelnevalt intensiivselt ravitud. Eelnev täielik hematoloogiline ravivastus (CHR) imatiniibile oli saadud 93%-l kõigist haigetest. Eelnev oluline tsütogeneetiline ravivastus (MCyR) oli saadud 28%-l ja 29%-l vastavalt dasatiniibi ja imatiniibi rühmas.

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

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

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

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

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

Olulise molekulaarse ravivastuse määr enne üleminekut oli dasatiniibi rühmas 29% ja imatiniibi rühmas 12% (määratletud kui BCR-ABL/kontroll transkriptsioonid $\leq 0.1\%$ mõõdetuna RQ-PCR meetodil perifeerse vere proovis).

2. uuring

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

70 mg dasatiniibi kaks korda ööpäevas said kokku 387 patsienti (288 resistentset ja 99 talumatusega). Keskmine intervall haiguse diagnoosimisest ravi alustamiseni oli 61 kuud. Suurem osa patsientidest (53%) oli saanud eelnevat ravi imatiniibiga enam kui 3 aasta vältel. Enamus resistentsetest patsientidest (72%) oli saanud > 600 mg imatiniibi. Lisaks imatiniibile oli 35% patsientidest saanud tsütotoksilist kemoterapiat. 65% oli saanud enne interferooni ja 10% tüvirakkude transplantaadi. 38%-l patsientidest esinesid enne ravi mutatsioonid, mis viitasid resistentsele imatiniibi suhtes. Dasatiniibravi keskmine kestus oli 24 kuud, kusjuures 51% patsientidest raviti > 24 kuu kuni tänaseni. Ravi efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 11. MCyR saavutasid 55% imatiniibile resistentset ja 82% imatiniibi mittetalunud patsientidest. Minimaalselt 24 kuulise jälgimise vältel progresseerus haigus ainult 21-l haigel 240-st haigest, kellel oli saavutatud oluline tsütogeneetiline ravivastus ja kellel ei saavutatud keskmist MCyR kestvust.

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

38%-l sellesse uuringusse värvatud patsientidest esines 45 erinevat BCR-ABL mutatsiooni. Täielik hematoloogiline ravivastus või MCyR saavutati erinevate imatiniibile resistentseks peetavate

BCR-ABL mutatsioonidega patsientidel, välja arvatud T315I. MCyR määr 2 aastal oli sarnane vaatamata sellele, kas enne ravi esines BCR-ABL mutatsioon, *P-loop* mutatsioon või mutatsiooni ei esinenud (vastavalt 63%, 61% ja 62%,).

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

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

KML aktseleratsiooni faas

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

KML müeloblastne faas

Patsientidel, kes olid intolerantsed või resistentsete imatiniibi suhtes, viidi läbi avatud, ühe haruga mitmekeskuseline uuring. 70 mg dasatiniibi 2 korda ööpäevas said kokku 109 patsienti (99 resistentset ja 10 imatiniibi suhtes intolerantset). Keskmise intervalli haiguse diagnoosimisest ravi alustamiseni oli 48 kuud. Dasatiniibravi keskmine kestus oli 3,5 kuud, kusjuures 12% patsientidest raviti > 24 kuu kuni tänaseni. Olulise molekulaarse ravivastuse määr (hinnatud CCyR saavutanud 19 patsiendil) oli 24 kuul 68%. Ravi efektiivsuse edasised tulemused on toodud tabelis 11.

KML lümfoblastses faasis ja Ph+ ALL korral

KML lümfoblastse faasi või Ph+ ALL-ga patsientidel, kes olid resistentsete või intolerantsed eelneva imatiniibravi suhtes, viidi läbi avatud, ühe rühma mitmekeskuseline uuring. 70 mg dasatiniibi 2 korda ööpäevas said kokku 48 patsienti lümfoblastse KML-ga (42 resistentset ja 6 intolerantset imatiniibi suhtes). Keskmise intervalli haiguse diagnoosimisest ravi alustamiseni oli 28 kuud. Dasatiniibravi keskmine kestus oli 3 kuud, kusjuures 2% patsientidest raviti > 24 kuu kuni tänaseni. Olulise molekulaarse ravivastuse määr (kõik ravitud CCyR saavutanud 22 patsienti) oli 24 kuul 50%. Lisaks said 70 mg dasatiniibi 2 korda ööpäevas 46 patsienti Ph+ ALL-ga (44 resistentset ja 2 intolerantset imatiniibi suhtes). Keskmise intervalli haiguse diagnoosimisest ravi alustamiseni oli 18 kuud. Dasatiniibravi keskmine kestus oli 3 kuud, kusjuures 7% patsientidest raviti > 24 kuu kuni tänaseni. Olulise molekulaarse ravivastuse määr (kõik ravitud CCyR saavutanud 25 patsienti) oli 24 kuul 52%. Ravi efektiivsuse edasised tulemused on toodud tabelis 11. Tuleb märkida, et oluline hematoloogiline ravivastus (MaHR) saadi kiiresti (enamasti 35 päeva vältel pärast esimest dasatiniibi manustamist patsientidel lümfoblastse KML-ga ja 55 päeva vältel patsientidel Ph+ ALL-ga).

Tabel 11: SPRYCEL'i efektiivsus II faasi ühe haruga kliinilistes uuringutes^a

	Krooniline (n= 387)	Aktseleratsi oon (n= 174)	Müeloblastn e (n= 109)	Lümfolblastn e (n= 48)	Ph+ ALL (n= 46)
Hematoloogilise ravivastuse määr^b (%)					
MaHR (95% CI)	n/a	64% (57...72)	33% (24...43)	35% (22...51)	41% (27...57)
CHR (95% CI)	91% (88...94)	50% (42...58)	26% (18...35)	29% (17...44)	35% (21...50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10...21)	7% (3...14)	6% (1...17)	7% (1...18)
MaHR kestvus (%; Kaplan-Meier'i hinnangufunktsioon)					
1 aasta	n/a	79% (71...87)	71% (55...87)	29% (3...56)	32% (8...56)
2 aastat	n/a	60% (50...70)	41% (21...60)	10% (0...28)	24% (2...47)
Tsütogeneetiline ravivastus^c (%)					
MCyR (95% CI)	62% (57...67)	40% (33...48)	34% (25...44)	52% (37...67)	57% (41...71)
CCyR (95% CI)	54% (48...59)	33% (26...41)	27% (19...36)	46% (31...61)	54% (39...69)
Elulemus (%; Kaplan-Meier'i hinnangufunktsioon)					
Progressioonivaba					
1 aasta	91% (88...94)	64% (57...72)	35% (25...45)	14% (3...25)	21% (9...34)
2 aastat	80% (75...84)	46% (38...54)	20% (11...29)	5% (0...13)	12% (2...23)
Üldine					
1 aasta	97% (95...99)	83% (77...89)	48% (38...59)	30% (14...47)	35% (20...51)
2 aastat	94% (91...97)	72% (64...79)	38% (27...50)	26% (10...42)	31% (16...47)

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

^a Rasvases kirjas on esmase tulemusnäitaja väärtused.

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

CHR (krooniline KML): leukotsüüdid ≤ kehtestatud ULN, trombotsüüdid < 450000/mm³, blastid või promüelotsüüdid puuduvad perifeerses veres, < 5% müelotsüüte + metamüelotsüüte perifeerses veres, < 20% basofiile perifeerses veres ja puudub ekstramedullaarne haaratus.

CHR (progressseeruv KML/ Ph+ ALL): leukotsüüdid ≤ kehtestatud ULN, neutrofiile ≥ 1000/mm³, trombotsüüdid ≥ 100000/mm³, blastid ja promüelotsüüdid puuduvad perifeerses veres, luuüdis blaste ≤ 5%, < 5% müelotsüüte pluss metamüelotsüüte perifeerses veres, basofiile perifeerses veres < 20% ning puudub ekstramedullaarne haaratus.

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

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

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

Luuüditransplantatsiooni tulemusi dasatiniibi kasutamise järgselt ei ole patsientidel põhjalikumalt hinnatud.

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

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

1. uuring

KML kroonilise faasi uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks imatiniibile resistentsete patsientide MCyR. Teiseks peamiseks tulemusnäitajaks oli MCyR vastavalt imatiniibile resistentsetele patsientidele manustatud ööpäevasele annusele. Muud sekundaarsed tulemusnäitajad hõlmasid MCyR kestuse, progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse. Kokku randomiseeriti 670 patsienti, kellest 497 olid imatiniibile resistentsed, dasatiniibi annustele 100 mg üks kord ööpäevas, 140 mg üks kord ööpäevas, 50 mg kaks korda ööpäevas või 70 mg kaks korda ööpäevas. Ravi kestuse mediaan oli kõigil ravi jätkavatel vähemalt 5 aastase jälgimisega patsientidel (n=205) 59 kuud (vahemik

28...66 kuud). Ravi kestuse mediaan patsientidele jälgimisega 7 aastat oli 29,8 kuud (vahemik < 1...92,9 kuud).

Efektiivsus saavutati kõikides dasatiniibi ravi gruppides, manustamisel üks kord ööpäevas oli efektiivsus võrreldav (*non-inferiority*) esmase tulemusnäitaja puhul manustamisega kaks korda ööpäevas (MCyR erinevus 1,9%, 95% usaldusvahemik [-6,8%...10,6%]); siiski oli annustamine 100 mg üks kord päevas parema ohutuse ja taluvusega. Efektiivsusandmed on esitatud tabelites 12 ja 13.

Tabel 12: SPRYCEL'i efektiivsus III faasi annuse optimeerimise uuringus: imatiniibile resistentne või intolerantne KML krooniline faas (2 aasta tulemused)^a

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

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

^b Hematoloogilise ravivastuse kriteeriumid (kõik ravivastused on kinnitunud pärast 4 nädalat): CHR (*complete haematologic response*, täielik hematoloogiline ravivastus) (krooniline KML): leukotsüüte $\leq$ ravisustuse normi ülemise piiri, trombotsüüte $< 450000/\text{mm}^3$, perifeerses veres ei ole blaste ega promüelotsüüte, $< 5\%$ müelotsüüte pluss metamüelotsüüte perifeerses veres, basofiile perifeerses veres $< 20\%$ ning puudub ekstramedullaarne haaratus.

^c Tsütogeneetilise ravivastuse kriteeriumid: täielik (0% Ph+ metafaase) või osaline ($> 0\%$ –35%). MCyR (0%–35%) sisaldab nii täieliku kui osalise ravivastuse.

^d Olulise molekulaarse ravivastuse kriteeriumid: defineeritud kui BCR-ABL/kontroll transkriptsioone perifeerse vere proovis $\leq 0.1\%$ RQ-PCR analüüsis

Tabel 13: SPRYCEL'i pikaajaline efektiivsus III faasi annuse optimeerimise uuringus: imatiniibile resistentne või intolerantne KML krooniline faas^a

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

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

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

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

Efektiivsust hinnati samuti ka imatiniibi mitte-talunud patsientidel. Selles patsientide populatsioonis saavutasid MCyR 77% ja CCyR 67% patsientidest, kes said 100 mg üks kord päevas.

2. uuring

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

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja (MaHR erinevus 0,8%, 95% usaldusvahemik [-7,1%...8,7%]) kohaselt oli manustamisel üks kord ööpäevas efektiivsus võrreldav (*non-inferiority*) manustamisega kaks korda ööpäevas; siiski oli annustamine 140 mg üks kord päevas parema ohutuse ja talutavusega. Ravivastuse määrad on esitatud tabelis 14.

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

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

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

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

CHR: leukotsüüdid $\leq$ kehtestatud ULN, neutrofiile $\geq 1000/\text{mm}^3$, trombotsüüdid $\geq 100000/\text{mm}^3$, blastid ja promüelotsüüdid puuduvad perifeerses veres, luuüdis blaste $\leq 5\%$, $< 5\%$ müelotsüüte pluss metamüelotsüüte perifeerses veres, basofiile perifeerses veres $< 20\%$ ning puudub ekstramedullaarne haaratus.

Leukeemia tunnuste puudumine (NEL): samad kriteeriumid nagu CHR korral, kuid neutrofiile $\geq 500/\text{mm}^3$ ja $< 1000/\text{mm}^3$ või trombotsüüte $\geq 20000/\text{mm}^3$ ja $\leq 100000/\text{mm}^3$.

^c Oluline tsütogeneetiline ravivastus (MCyR) sisaldab nii täieliku (0% Ph+ metafaase) kui osalise ($> 0\%$ -35%) ravivastuse. CI= usaldusvahemik ULN= normväärtuse ülemine piir.

Aktseleratsioonifaasis KML patsientidel, kes said ravi annusega 140 mg üks kord ööpäevas, ei saavutatud MaHR kestvuse mediaanekskmst ja üldise elulemuse keskmiist ning progressioonivaba elulemuse mediaanekskmine oli 25 kuud.

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

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

Lapsed

KML, lapsed

130 kroonilise faasi KML (KML-CP) patsiendi seas, keda raviti kahes laste uuringus (I faasi avatud mitterandomiseeritud annuse optimeerimise uuring ja II faasi avatud mitterandomiseeritud uuring), olid 84 patsienti (kõik II faasi uuringust) esmaselt diagnoositud KML-CP ja 46 patsienti (17 I faasi uuringust ja 29 II faasi uuringust) eelneva imatiniibravi suhtes resistentsed või talumatud.

Üheksakümmend seitse 130-st KML-CP patsiendist said SPRYCEL tablette 60 mg/m² üks kord ööpäevas (maksimaalne annus 100 mg üks kord ööpäevas kõrge BSA-ga patsientidele). Patsiente raviti haiguse progressiooni või talumatu toksilisuse tekkeni.

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

Tabel 15: SPRYCEL'i efektiivsus KML-CP lastel
Kumulatiivne ravivastus aja jooksul minimaalsel jälgimisperioodil

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

^a Esmaselt diagnoositud KML-CP patsiendid II faasi lasteuuringust, kes said suukaudset tabletti

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

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

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

II faasi lasteuuringus progresseerus KML blastsesse faasi 1 esmaselt diagnoositud ning 2 imatiniibi suhtes resistentsel või talumatul patsienti.

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

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

ALL, lapsed

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

Selles mitmekeskuselises varasemate andmetega kontrollitud II faasi uuringus, kus dasatiniib lisati standardsele kemoterapiale, said 106 esmaselt diagnoositud Ph+ ALL last, kellest 104 patsiendil oli kinnitatud Ph+ ALL diagnoos, dasatiniibi ööpäevases annuses 60 mg/m² pideva annustamisskeemi alusel kuni 24 kuu jooksul kombinatsioonis kemoterapiaga. 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. Kemoterapia raviskeem oli sama uuringus AIEOP-BFM ALL 2000 kasutatud standardse mitut ravimit sisaldava kemoterapia 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 (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 täiskasvanud tervel ja 84 haigel katsealusel.

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 keskmine lõplik poolväärtusaeg on patsientidel ligikaudu 5...6 tundi.

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

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eliminatsioon

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

Elimineeritakse peamiselt väljaheite kaudu, enamasti metaboliitidena. Pärast ühekordset suukaudset ¹⁴C-märgistatud dasatiniibi annust elimineeritakse ligikaudu 89% 10 päeva vältel, kusjuures 4% on

tuvastatav uriinis ja 85% väljaheites. Muutumatu dasatiniib moodustas vastavalt 0,1% ja 19% annusest uriinis ja väljaheites, ülejäänud osa annusest eritus metaboliitidena.

Maksa- ja neerufunktsiooni halvenemine

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

77-l täiskasvanul läbi viidud uuringus, kus hinnati suukaudse suspensiooni pulbri bioekvivalentsust tabletiga, leiti, et suukaudse suspensiooni ekspositsioon oli võrreldes tabletiga 19% madalam. Viidi läbi farmakokineetiline koondanalüüs kontsentratsiooni andmetest 32-lt lapselt, keda raviti suukaudse suspensiooni pulbriga annuses 72 mg/m² ja tablette saanud lastelt. Tulemused näitasid, et suukaudse suspensioonipulbri ekspositsioon annuse 72 mg/m² (tasakaalu kontsentratsioonis ajakeskmiselt mõõdetuna [Cavgs]) juures oli ligikaudu 30% madalam kui tabletil 60 mg/m² annuse juures. Farmakokineetilisel mudelil põhineva simulatsiooni kohaselt annab kehakaalule vastava suukaudse suspensiooni annus, mida on kirjeldatud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.2, samaväärse ekspositsiooni, kui tableti annus 60 mg/m². Neid andmeid tuleb pidada silmas patsientide üleviimisel suukaudselt suspensiooni pulbrilt tablettidele ja vastupidi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Esmane toksilisus ilmnes gastrointestinaalses, hematopoeetilises ja lümfisüsteemis. Gastrointestinaalne toksilisus osutus annust piiravaks rottidel ja ahvidel, kuna soolestik oli pidevas kokkupuutes. Rottidel 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 uuringul ahvidel, aga ei täheldatud korduval manustamisel ei ahvidel ega rottidel. Rottidel pidurdas dasatiniib trombotsüütide agregatsiooni *in vitro* ja pikendas kutiikula veritsusaega *in vivo*, aga ei põhjustanud spontaanseid hemorraagiaid.

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

Dasatiniib ei olnud mutageenne *in vitro* bakteriraku katsetes (Ames'i test) ega olnud genotoksiline *in vivo* roti mikrotooma uuringus. Dasatiniib oli klastogeneenne *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 ilmsesid annuste korral, mis ei avaldanud toksilist toimet emasloomale ning näitavad, et dasatiniib on selektiivselt toksiline reproduktiivsusele alates implantatsioonist kuni organogeneesi lõpuni.

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos

Naatriumkarmelloos

Simetikooni emulsioon,

mille koostises on:

simetikoon,

polüetüleen glükool sorbitaan tristearaat,

polüetoksülaatsteeraat,

glütseriidid,

metüülselluloos,

ksantaankummi,

bensoehape,

sorbiinhape,

väävelhape.

Viinhape

Veevaba trinaatriumtsitraat

Naatriumbensoaat (E211)

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Segamarjade maitseaine [sisaldab bensüülalkoholi, vääveldioksiidi (E220)]

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata pudel

3 aastat.

Pärast valmistamist

Suukaudne suspensioon on stabiilne 60 päeva. Hoida külmkapis (2°...8°C). Mitte lasta külmuda.

Piima, jogurti, õunamahla või õunapüreega segatud valmissuspensiooni võib hoida temperatuuril kuni 25°C kuni 1 tund.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Valmissuspensiooni säilitamistingimused, vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

120 ml kõrge tihedusega polüetüleenist pudel polüpropüleenist lapsekindla korgiga sisaldab 33 g suukaudse suspensiooni pulbrit.

Pakendi suurus: 1 pudel

Üks pakend sisaldab lisaks madala tihedusega polüetüleenist pudelisse sissepressitavat adapterit (PIBA) ja 12 ml suukaudse annustamise süstalt (polüpropüleenist süstlakorpus kõrge tihedusega polüetüleenist süstlakolviga) suletud plastikkotis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

SPRYCEL suukaudse suspensiooni peab valmistama apteeker või vastava ettevalmistuse saanud tervishoiutöötaja enne patsiendile väljastamist. Valmistamispudelis olev suukaudse suspensiooni pulber koosneb toimeainete ja abiainete pulbrisegust. Pärast valmistamist sisaldab pudel 99 ml suukaudset suspensiooni, millest 90 ml on ettenähtud annustamiseks ja manustamiseks.

Pulbri käsitlemisel on soovitatav kasutada ühekordseid lateks- või nitrilkindaid, et vähendada kogemata pudelist väljapudenenud pulbri nahaga kokkupuute riski.

Suukaudse suspensioonipulbri valmistamise juhised

SPRYCEL suukaudse suspensiooni pulbrit valmistatakse järgnevalt:

Märkus: Kui teil on vaja valmistada enam kui üks pudel, valmistage üks pudel korraga.

Peske oma käed enne valmistamise alustamist. See toiming tuleb läbi viia puhtal tööpinnal.

1. samm: Koputage pulbri vabastamiseks õrnalt pudeli (mis sisaldab 33 g SPRYCEL suukaudse suspensiooni pulbrit) põhjale. Eemaldage lapsekindel kork ja fooliumist kaitsekate. Lisage korraga 77,0 ml puhastatud vett ning sulgege tihedalt korgiga.

2. samm: Ühtlase suspensiooni saamiseks pöörake pudel otsekohe ümber ja loksutage tugevalt vähemalt 60 sekundit. Kui te näete endiselt klompe, siis jätkake loksutamist, kuni neid enam näha ei ole. Selliselt valmistades saate 90 ml (valmismahu) 10 mg/ml SPRYCEL suukaudset suspensiooni.

3. samm: Eemaldage kork, suruge pudelisse sissepressitav adapter (PIBA) pudeli kaela ja sulgege pudel kindlalt lapsekindla korgiga.

4. samm: Kirjutage valmissuspensiooni kõlblikkusaeg pudeli sildile (valmistatud suukaudse suspensiooni kõlblikkusaeg on 60 päeva valmistamisest).

5. samm: Andke pudel koos sissesurutud PIBA, pakendi infolehe ja suukaudse annustamise süstla originaalkarbis patsiendile või tema hooldajale. Tuletage patsiendile või tema hooldajale meelde, et pudelit tuleb enne igat kasutamist korralikult raputada.

Juhised patsiendile manustamiseks

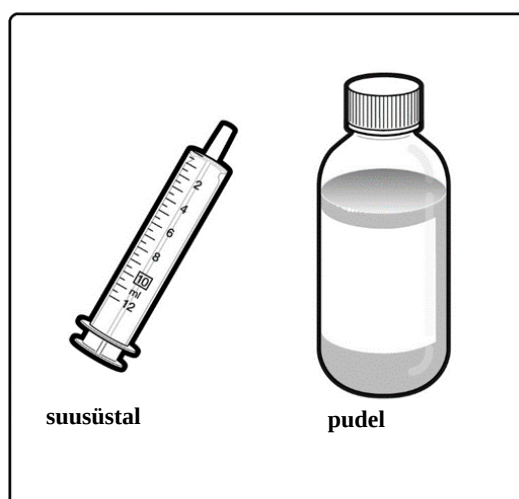
- Võtke SPRYCEL suukaudset suspensiooni tühja või täis kõhuga.
- Peske käsi enne ja pärast igakordset kasutamist.
- Hoidke valmissuspensiooni külmkapis (2...8°C). Mitte lasta külmuda.
- Vaadake üle määratud koguanus ning tehke kindlaks mitu milliliitrit (ml) te vajate.
- Kui kogus on suurem kui 11 ml, tuleb see jagada kaheks annuseks nagu on näidatud tabelis 16.

Tabel 16: Kuidas jagada suukaudse suspensiooni annust, mis on suurem kui 11 ml

Määratud koguanus (ml)	Esimene annus (ml)	Teine annus (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Enne SPRYCEL suukaudse suspensiooni annuse ettevalmistamist patsiendile manustamiseks, pange valmis järgnevad asjad:

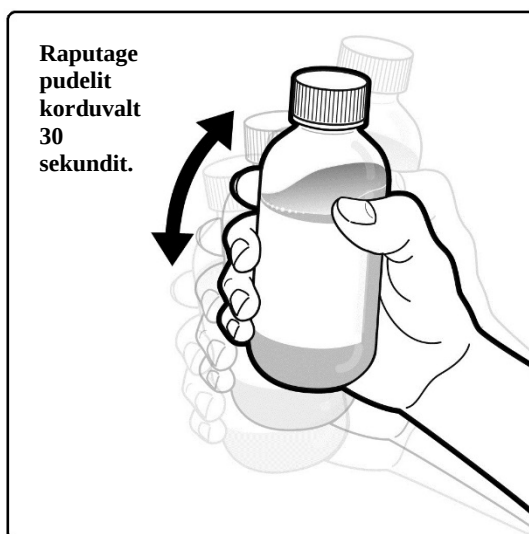
- Paberkäterätik
- 1 SPRYCEL suukaudse suspensiooni pudel, mis sisaldab valget või kollakat läbipaistmatut suspensiooni.
- 12 ml suusüstal, mis on pudeliga kaasas.
- Väike veega täidetud nõu süstla loputamiseks.



Manustamiseks valmistage SPRYCEL suukaudne suspensioon hoolikalt ette, mõõtkte annus ja täitke süstal järgnevalt:

1. Segage SPRYCEL suukaudne suspensioon suletud pudelis raputades seda 30 sekundit.

- Raputage korralikult enne igat kasutuskorda.

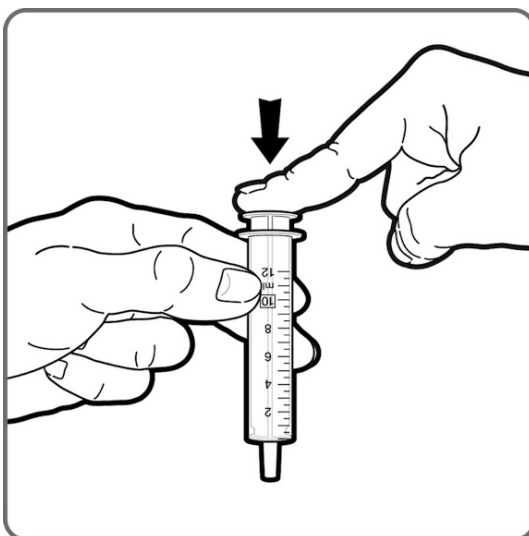


2. Eemaldage pudelilt kork. Veenduge, et pudelil olev süstla adapter on kindlalt surutud pudeli sisse.

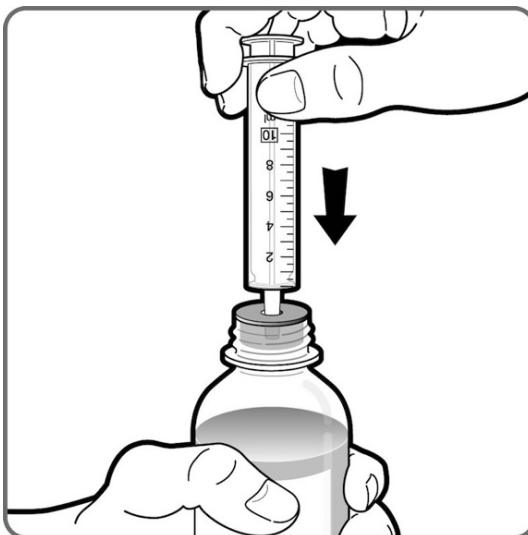


3. Enne alustamist vaadake süstlal olevaid mõõtejooni, et teha kindlaks kui palju on seda vaja täita. Süstlal olevad märgistused näitavad milliliitrit. Leidke arsti poolt määratud annusele vastav märg.

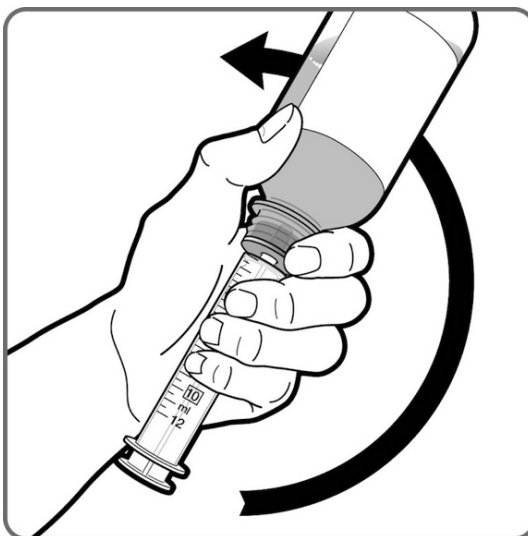
Enne igat kasutamist veenduge, et süstla kolb on lükatud süstlakorpuse põhjani.



4. Hoidke pudelit püstises asendis ja lükake süstla otsik kindlalt pudeli adapterisse.

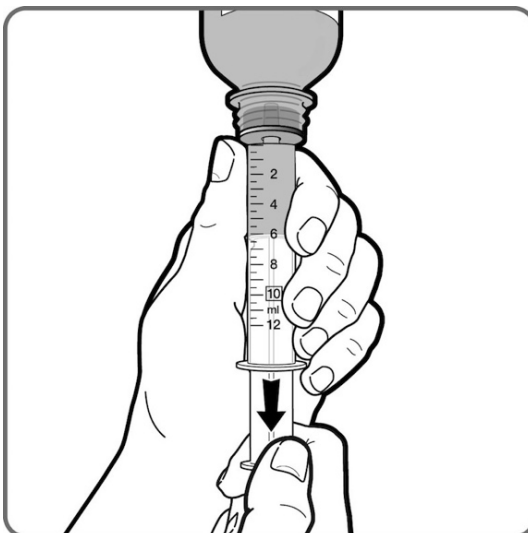


5. Hoidke süstla otsikut kindlalt pudelis ning pöörake pudel teistpidi, nii et süstal jääks allapoole.

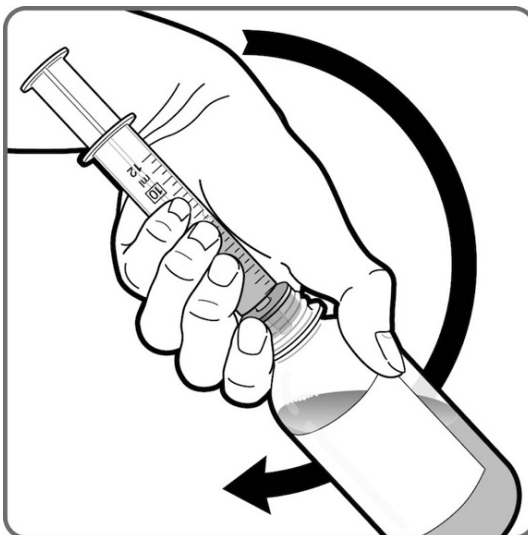


6. Tõmmake SPRYCEL suukaudse suspensiooni kogus aeglaselt süstlakolbiga määratud annuse märgistuseni.

- Hoidke kolb paigal. Kolbi korpusesse tõmmates võib tekkida vaakum.
- Kui vajalikku kogust ei ole võimalik saada ühest pudelist, kasutage lisaks teist pudelit. Raputage teist pudelit enne kasutamist.



7. Hoidke süstlaotsikut kindlalt pudelis ning pöörake pudel tagasi õigetpidi.



8. Eemaldage ettevaatlikult ilma kolbi surumata süstal pudelist.



9. Pange süstla otsik püstises asendis olevale patsiendile suhu keele ja hammaste vahele. Lükake aeglaselt kolbi, kuni kogu annus on manustatud.

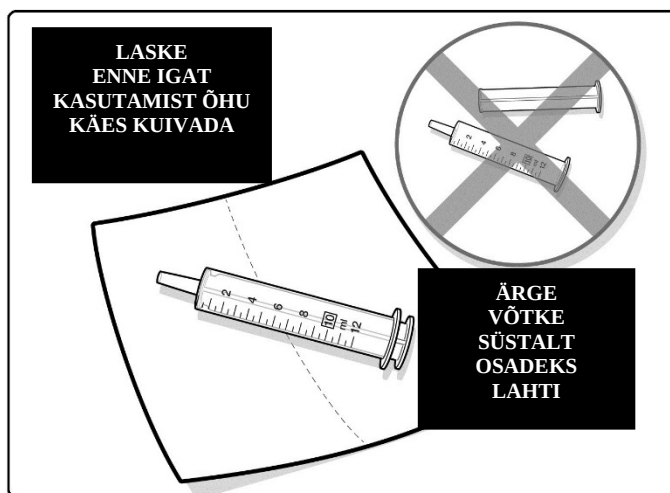
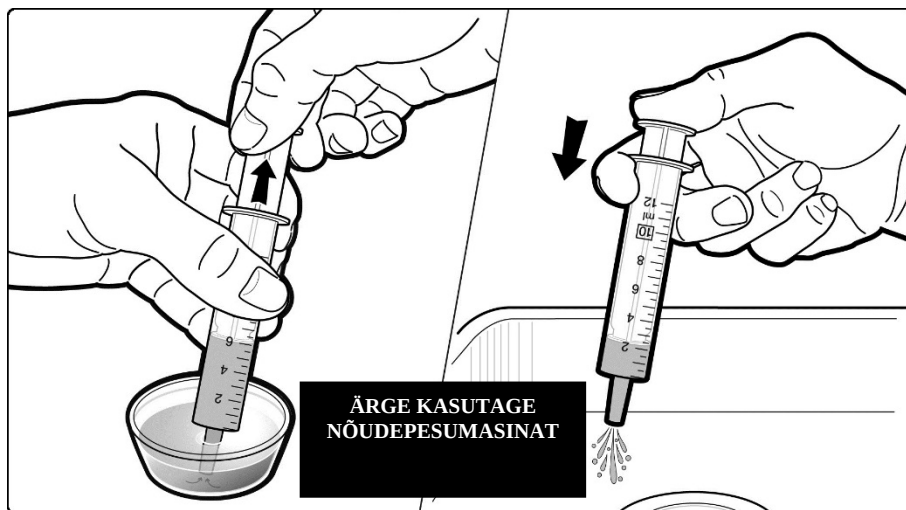
- Kontrollige, et patsient on neelanud annuse alla.
- Kui kogu määratud annuse manustamiseks on vajalik teine annus, siis korrake punkte 3 kuni 10.
- Pange kork tagasi pudelile ning sulgege korralikult. Hoidke püstises asendis.



10. Pärast igit kasutamist peske süstal seest ja väljast veega puhtaks ning laske õhu käes kuivada, et seda saaks uuesti järgmisel päeval kasutada.

- **Mitte pesta nõudepesumasinas.**

- **Ärge võtke süstalt osadeks lahti, et seda mitte kahjustada.**



11. Tutvuge pakendi infolehes (vt lõik 5 "Kuidas SPRYCEL'i säilitada") olevate juhistega kasutamata ravimi, süstla ja pudeli äraviskamise kohta.

Pärast valmistamist võib suukaudset suspensiooni manustada ainult pakendis kaasasoleva suukaudse annustamise süstlaga. Tutvuge pakendi infolehega täpsemate kasutusjuhiste saamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/363/016

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. november 2006

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. juuli 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

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

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

SPRYCEL õhukese polümeerikattega tabletid
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Iirimaa

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

SPRYCEL 10 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15, Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare, V14 DD39
Iirimaa

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP JA PUDELI PAKENDI ETIKETT
BLISTERPAKENDITE VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

SPRYCEL 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dasatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati.
Lisainformatsiooni vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/363/004 - 56 õhukese polümeerikattega tabletti (blisterpakendid)
EU/1/06/363/007 - 60 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannuse blisterpakendid)
EU/1/06/363/001 - 60 õhukese polümeerikattega tabletti (pudel)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Väliskarp:
sprycel 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D VÕÖTKOOD

Väliskarp:
Lisatud on 2D-võõtkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Väliskarp:
PC
SN
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SPRYCEL 20 mg tabletid
dasatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

kalenderpakend:

esmaspäev
teisipäev
kolmapäev
neljapäev
reede
laupäev
pühapäev

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP JA PUDELI PAKENDI ETIKETT
BLISTERPAKENDITE VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

SPRYCEL 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dasatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati.
Lisainformatsiooni vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

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. KÕLBLIK KUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/363/005 - 56 õhukese polümeerikattega tabletti (blisterpakendid)
EU/1/06/363/008 - 60 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannuse blisterpakendid)
EU/1/06/363/002 - 60 õhukese polümeerikattega tabletti (pudel)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Väliskarp:
sprycel 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D VÕÖTKOOD

Väliskarp:
Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Väliskarp:
PC
SN
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SPRYCEL 50 mg tabletid
dasatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

kalenderpakend:

esmaspäev
teisipäev
kolmapäev
neljapäev
reede
laupäev
pühapäev

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP JA PUDELI PAKENDI ETIKETT
BLISTERPAKENDITE VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

SPRYCEL 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dasatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati.
Lisainformatsiooni vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

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. KÕLBLIK KUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/363/006 - 56 õhukese polümeerikattega tabletti (blisterpakendid)
EU/1/06/363/009 - 60 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannuse blisterpakendid)
EU/1/06/363/003 - 60 õhukese polümeerikattega tabletti (pudel)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Väliskarp:
sprycel 70 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D VÕÖTKOOD

Väliskarp:
Lisatud on 2D-võõtkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Väliskarp:
PC
SN
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SPRYCEL 70 mg tabletid
dasatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

kalenderpakend:

esmaspäev
teisipäev
kolmapäev
neljapäev
reede
laupäev
pühapäev

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP JA PUDELI PAKENDI ETIKETT
BLISTERPAKENDITE VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

SPRYCEL 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dasatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati.
Lisainformatsiooni vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/363/013 - 30 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannuse blisterpakendid)
EU/1/06/363/012 - 30 õhukese polümeerikattega tabletti (pudel)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHE

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Väliskarp:
sprycel 80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D VÕÖTKOOD

Väliskarp:
Lisatud on 2D-võõtkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Väliskarp:
PC
SN
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SPRYCEL 80 mg tabletid
dasatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP JA PUDELI PAKENDI ETIKETT
BLISTERPAKENDITE VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

SPRYCEL 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dasatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati.
Lisainformatsiooni vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/363/011 - 30 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannuse blisterpakendid)
EU/1/06/363/010 - 30 õhukese polümeerikattega tabletti (pudel)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHE

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Väliskarp:
sprycel 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D VÕÖTKOOD

Väliskarp:
Lisatud on 2D-võõtkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Väliskarp:
PC
SN
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SPRYCEL 100 mg tabletid
dasatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP JA PUDELI PAKENDI ETIKETT
BLISTERPAKENDITE VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

SPRYCEL 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dasatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati.
Lisainformatsiooni vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/363/015 - 30 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannuse blisterpakendid) proov
EU/1/06/363/014 - 30 õhukese polümeerikattega tabletti (pudel)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Väliskarp:
sprycel 140 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D VÖÖTKOOD

Väliskarp:
Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Väliskarp:
PC
SN
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SPRYCEL 140 mg tabletid
dasatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP JA PUDELI PAKENDI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

SPRYCEL 10 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber
dasatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pudel suukaudse suspensiooni pulbrit sisaldab 990 mg dasatiniibi (monohüdraadina).
Pärast valmistamis sisaldab üks pudel 99 ml suukaudset suspensiooni. Üks ml suukaudset
suspensiooni sisaldab 10 mg dasatiniibi (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab sahharoosi, naatriumi, naatriumbensoaati, bensoehapet, bensüülalkoholi ja
vääveldioksiidi (E220).

Lisainformatsiooni vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse suspensiooni pulber

Väliskarp:

1 pudel 33 g pulbriga

1 pudeli adapter

1 suusüstal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudseks kasutamiseks pärast valmistamist.

Pärast valmistamist raputage pudelit korralikult enne igat kasutamist.

Kasutage pakendis kaasasolevat suusüstalt.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Pulber: Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Pärast valmistamist: Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Kasutamata suspensioon tuleb ära visata 60 päeva pärast valmistamist.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/363/016

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Väliskarp:
sprycel 10 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D VÕÖTKOOD

Väliskarp:
Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

Väliskarp:

PC

SN

NN

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

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

1. Mis ravim on SPRYCEL ja milleks seda kasutatakse

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

SPRYCEL'i kasutatakse ka Philadelphia kromosoomiga (Ph+) ägeda lümfoblastleukeemia (ALL) raviks täiskasvanutel, noorukitel ja vähemalt 1-aastastel lastel ning lümfoblastse KML raviks täiskasvanutel, kes ei ole abi saanud eelnevatest ravidest. ALL põdevatel inimestel paljunevad lümfootsüütideks nimetatavad valgelibled liiga kiiresti ja elavad liiga kaua. SPRYCEL pidurdab nende leukeemiarakkude paljunemist.

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

2. Mida on vaja teada enne SPRYCEL'i võtmist

SPRYCEL'i ei tohi võtta

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

Kui teil võib esineda allergia, siis konsulteerige arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne SPRYCEL'i kasutamist pidage nõu oma arstiga.

- kui te kasutate **verd vedeldavaid** või verehüübeid vältivaid ravimeid (vt Muud ravimid ja SPRYCEL)

- kui teil kaasnevad maksa või südame häired või neid on varem esinenud
- kui teil **tekib õhupuudus, valu rinna piirkonnas või kõha** SPRYCEL'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. SPRYCEL 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 SPRYCEL'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 SPRYCEL avaldab soovitud toimet. Samuti tehakse teil SPRYCEL'i kasutamise ajal regulaarselt vereanalüüse.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit noorematele kui üheaastastele lastele. SPRYCEL'i kasutamiskogemus selles vanuserühmas on vähene. SPRYCEL'i kasutaval lastel tuleb hoolega jälgida luude kasvu ja arengut.

Muud ravimid ja SPRYCEL

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

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

Järgmisi ravimeid ei tohi koos SPRYCEL'iga kasutada:

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

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

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

SPRYCEL koos toidu ja joogiga

Ärge võtke SPRYCEL'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. SPRYCEL'i ei tohi kasutada raseduse ajal**, välja arvatud tungival vajadusel. Arst arutab teiega SPRYCEL'i rasedusaegsest kasutamisest tulenevaid võimalikke riske.

Nii meestel kui naistel, kes kasutavad SPRYCEL'i, soovitatakse ravi ajal kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rääkige arstile, kui te imetate last. Kui te kasutate SPRYCEL'i, tuleb imetamine lõpetada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

SPRYCEL sisaldab laktoosi

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

3. Kuidas SPRYCEL'i võtta

SPRYCEL'i kirjutavad välja 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. SPRYCEL'i kirjutatakse välja täiskasvanutele ja lastele alates 1 aasta vanusest.

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

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

KML kroonilises faasis või Ph+ ALL lastele annustatakse vastavalt kehakaalule. SPRYCEL'i manustatakse suukaudselt üks kord ööpäevas, kas SPRYCEL tablettidena või SPRYCEL suukaudse suspensiooni pulbrina. SPRYCEL 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. SPRYCEL'i algannus lastele arvutatakse vastavalt kehakaalule nagu allpool näidatud:

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

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

SPRYCEL'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.

Tabletid võivad olla saadaval kalenderpakenditega karpides. Need on blisterpakendid, millel on näidatud nädalapäevad. Nooled pakendil osutavad tabletile, mis tuleb vastavalt teie raviskeemile järgmisena võtta.

Kuidas SPRYCEL'i võtta

Manustage tabletid iga päev ühel ja samal ajal. Tabletide 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. SPRYCEL'i tablette võib võtta kas koos toiduga või ilma.

Juhised SPRYCEL'i käsitlemiseks

SPRYCEL'i tableti purunemine on ebatõenäoline. Selle juhtumisel on soovitatav peale patsiendi teistel SPRYCEL'iga kokkupuutuvatel isikutel kanda ravimi käsitlemisel kaitsekindaid.

Kui kaua te peate SPRYCEL'i võtma

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

Kui te võtate SPRYCEL'i rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate SPRYCEL'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 1 inimesel 10-st)

- **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:** vereliistakute arvu vähenemist, väikest vere valgeliblede arvu (neutropeenia), kehvreresust, vedeliku kogunemist kopsude ümber

Sagedad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- **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, pöörutused (verevalumid), isutus, unisus, laialdane turse
- **Valu:** liigesevalu, lihasnõrkus, valu rinna piirkonnas, käe- ja jalalabade valu, külmavärinad, lihaste ja liigete jäikus, lihaskrambid
- **Uuringute tulemused:** vedelik südame ümbruses, vedelik kopsudes, südame rütmihäired, palavikuga kulgev neutrofiilide vähesus, seedetrakti verejooks, kusihaape kõrge sisaldus veres

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- **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 (astsiiit), pärakulõhed, neelamisraskus, sapipõiepõletik, sapijuhade ummistus, gastroösofageaalne refluks (seisund, kus maohape ja muu maosisu tõuseb üles kurku)
- **Naha, juuste, silma ja üldised häired:** allergiline reaktsioon millega kaasnevad tundlikud punased kühmud nahal (*erythema nodosum*), 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 (äge palavikuga 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, kilpnäärmefunktsiooni vähenemine, tasakaaluhäired kõndimisel, osteonekroos (haigus mille korral väheneb luude verevarustus, mis võib põhjustada luukoe kadu ja luu nekroosi), artriit, nahaturse kehapiinal
- **Valu:** veenipõletik, mis võib põhjustada punetuse, tundlikkuse ja turse teket, kõõlusepõletik
- **Aju:** mälukaotus
- **Uuringute tulemused:** kõrvalekalded vereproovi tulemustes ning võimalik neerufunktsiooni kahjustus mille põhjustavad häviva kasvaja laguproduktid (tuumori lüüsi sündroom), albumiini madal tase veres, lümfotsüütide (valged verelibled) madal tase veres, kolesterooli kõrge tase veres, lümfisõlmede turse, koljusisene verejooks, südame elektrilise aktiivsuse ebakorrapärasus, südame laienemine, hepatiit, valk uriinis, vere kreatiinfosfokinaasi taseme suurenemine (ensüüm, mida peamiselt leidub südames, ajus ja skeletilihastes), troponiini sisalduse suurenemine (ensüüm, mida leidub peamiselt südame ja skeletilihastes), gamma-glutamültransferraasi sisalduse suurenemine (peamiselt maksas leiduv ensüüm), piimjas vedelik kopsude ümber (kilotooraks)

Harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- **Süda ja kopsud:** südame parema vatsakese laienemine, südamelihase põletik, südamelihase verevarustuse häirest tekkinud sümptomite kogum (äge koronaarsündroom), südame seiskumine (verevoolu peatumine südamest), koronaararterite (südame) isheemiatõbi, südant ja kopsu katva koe põletik, verehüübed, verehüübed kopsus
- **Seedetrakti häired:** oluliste toitainete nagu proteiinid kadu seedetraktis, soolesulgus, anaalfistul (ebanormaalne ühenduskanal pärakukanali ja naha vahel), neerufunktsiooni halvenemine, suhkurtõbi
- **Naha, juuste, silma ja üldised häired:** krampid, nägemisnärvi põletik mis võib põhjustada osalise või täieliku nägemiskaotuse, sinakaspunased laigud nahal, ebanormaalselt suurenenud kilpnäärmefunktsioon, kilpnäärmepõletik, ataksia (seisund, mille korral on häiritud lihaste koordinatsioon), raskused kõndimisel, nurisünnitus, naha veresoonte põletik, naha fibroos
- **Aju:** insult, verevarustuse häirest põhjustatud neuroloogilise häire ajutine episood, näonärvi paralüüs, dementsus
- **Immuunsüsteem:** raske allergiline reaktsioon
- **Luu- ja lihaskond 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 (reaktiivseerumine), 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 taseme langus 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 teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas SPRYCEL'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli etiketil, blisterpakendil 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 SPRYCEL sisaldab

- Toimeaine on dasatiniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg või 140 mg dasatiniibi (monohüdraadina).
- Teised abiained on:
 - *Tableti sisu:* laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 "SPRYCEL sisaldab laktoosi"), mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, hüdroksüpropüülselluloos, magneesiumstearaat.
 - *Kattekiht:* hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogool 400.

Kuidas SPRYCEL välja näeb ja pakendi sisu

SPRYCEL 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged või määrdunudvalged, kaksikkumerad, ümmargused tabletid, mille ühele küljele on sisse pressitud "BMS" ja teisele küljele "527".

SPRYCEL 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged või määrdunudvalged, kaksikkumerad, ovaalsed tabletid, mille ühele küljele on sisse pressitud "BMS" ja teisele küljele "528".

SPRYCEL 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged või määrdunudvalged, kaksikkumerad, ümmargused tabletid, mille ühele küljele on sisse pressitud "BMS" ja teisele küljele "524".

SPRYCEL 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged või määrdunudvalged, kaksikkumerad, kolmnurksed tabletid, mille ühele küljele on sisse pressitud "BMS 80" ja teisele küljele "855".

SPRYCEL 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged või määrdunudvalged, kaksikkumerad, ovaalsed tabletid, mille ühele küljele on sisse pressitud "BMS 100" ja teisele küljele "852".

SPRYCEL 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged või määrdunudvalged, kaksikkumerad, ümmargused tabletid, mille ühele küljele on sisse pressitud "BMS 140" ja teisele küljele "857".

SPRYCEL 20 mg, 50 mg või 70 mg õhukese polümeerikattega tabletid väljastatakse pakendis, milles on 56 õhukese polümeerikattega tabletti 4 kalenderblistril, igal ribal 14 õhukese polümeerikattega tabletti ja pakendis, milles on 60 õhukese polümeerikattega tabletti perforeeritud üheannuselisel blisterribal. Neid väljastatakse ka lapsekindla korgiga pudelis, milles on 60 õhukese polümeerikattega tabletti. Igas karbis on üks pudel.

SPRYCEL 80 mg, 100 mg või 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid väljastatakse pakendis, milles on 30 tabletti perforeeritud üheannuselisel blisterribal. Neid väljastatakse ka lapsekindla korgiga pudelis, milles on 30 õhukese polümeerikattega tabletti. Igas karbis on üks pudel.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Iirimaa

Tootja

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Iirimaa

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

België/Belgique/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: + 372 640 1030

medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS

Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: + 385 1 2078 500

medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc

Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)

medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.

Sími: + 354 535 7000

medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Tel: + 39 06 50 39 61

medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)

medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: + 371 66164750

medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS

Tlf: + 47 67 55 53 50

medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH

Tel: + 43 1 60 14 30

medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 2606400

informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.

Tel: + 40 (0)21 272 16 19

medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: + 386 1 2355 100

medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: + 421 2 20833 600

medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag

Tel: + 46 8 704 71 00

medinfo.sweden@bms.com

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.emea.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

SPRYCEL 10 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber 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 SPRYCEL ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne SPRYCEL'i võtmist
3. Kuidas SPRYCEL'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas SPRYCEL'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on SPRYCEL ja milleks seda kasutatakse

SPRYCEL sisaldab toimeainet dasatiniib. Seda ravimit kasutatakse kroonilise müeloidse leukeemia (KML) ja Philadelphia kromosoomiga (Ph+) ägeda lümfoblastleukeemia (ALL) raviks noorukitel ja lastel alates 1 aasta vanusest. Leukeemia on vere valgeliblede vähk. Valgelibled aitavad tavaliselt organismil infektsioonidega võidelda. KML põdevatel inimestel hakkavad granulotsüütideks nimetatavad valgelibled ohtralt paljunema. SPRYCEL takistab nende leukeemiarakkude paljunemist.

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

2. Mida on vaja teada enne SPRYCEL'i võtmist

SPRYCEL'i ei tohi võtta

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

Kui teil või teie lapsel võib esineda allergia, siis konsulteerige arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne SPRYCEL'i kasutamist pidage nõu oma arstiga.

- kui te kasutate **verd vedeldavaid** või verehüübeid vältivaid ravimeid (vt "Muud ravimid ja SPRYCEL")
- kui teil kaasnevad maksa või südame häired või neid on varem esinenud
- kui teil **tekib õhupuudus, valu rinna piirkonnas või kõha** SPRYCEL'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. SPRYCEL 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 SPRYCEL'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 SPRYCEL avaldab soovitud toimet. Samuti tehakse teil SPRYCEL'i kasutamise ajal regulaarselt vereanalüüse.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit noorematele kui üheaastastele lastele.
SPRYCEL'i kasutavatel lastel tuleb hoolega jälgida luude kasvu ja arengut.

Muud ravimid ja SPRYCEL

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

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

Järgmisi ravimeid ei tohi koos SPRYCEL'iga kasutada:

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

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

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

SPRYCEL koos toidu ja joogiga

Ärge võtke SPRYCEL'i koos greipfruudiga või greipfruudimahla.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või võite olla rase, siis enne selle ravimi kasutamist **pidage nõu oma arstiga**. SPRYCEL'i ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud tungival vajadusel. Arst arutab teiega SPRYCEL'i rasedusaegsest kasutamisest tulenevaid võimalikke riske.

Nii meestel kui naistel, kes kasutavad SPRYCEL'i, soovitakse ravi ajal kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rääkige arstile, kui te imetate last. Kui te kasutate SPRYCEL'i, tuleb imetamine lõpetada.

Autojuhtimine ja masinate töötamine

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

SPRYCEL sisaldab sahharoosi

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

Suukaudse suspensiooni 1 ml sisaldab 0,29 g sahharoosi. Sellega tuleb arvestada suhkurtõbe põdevatel patsientidel. Võib kahjustada hambaid.

SPRYCEL sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 2,1 mg naatriumi (keedusoola/söögisoola põhikomponent) SPRYCEL suukaudse suspensiooni 1 ml kohta. Suukaudse suspensiooni maksimaalse ööpäevase annuse 16 ml puhul on see võrdne 1,7%-ga naatriumi maksimaalsest WHO soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest (2 g) täiskasvanutel.

SPRYCEL sisaldab bensoehapet ja naatriumbensoaati

SPRYCEL sisaldab suukaudse suspensiooni 1 ml kohta 0,25 mg bensoehapet ja 0,25 mg naatriumbensoaati.

Bensoehape/bensoaat võib suurendada vastsündinutel (kuni 4 nädala vanustel) kollasuse riski (naha ja silmavalgete kollasus).

SPRYCEL sisaldab bensüülalkoholi

SPRYCEL sisaldab 0,017 mg bensüülalkoholi ühe ml suukaudse suspensiooni kohta.

Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

SPRYCEL'i ei soovitata kasutada raseduse ajal. Pidage nõu oma arstiga, kui te olete rase või imetate last. Seda tuleb teha, kuna suured kogused bensüülalkoholi võivad teie organismis kuhjuda ja põhjustada kõrvaltoimeid (mida kutsutakse "metaboolseks atsidoosiks").

Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil on maksa- või neeruhaigus. Seda tuleb teha, kuna suured kogused bensüülalkoholi võivad teie organismis kuhjuda ja põhjustada kõrvaltoimeid (mida kutsutakse "metaboolseks atsidoosiks").

SPRYCEL sisaldab vääveldioksiidi (E220)

Võib harva põhjustada raskeid ülitundlikkusreaktsioone ja bronhospasmi.

3. Kuidas SPRYCEL'i võtta

SPRYCEL'i kirjutavad välja 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.

SPRYCEL suukaudset suspensiooni võetakse üks kord ööpäevas. Teie arst otsustab vastavalt teie kehakaalule, milline on õige annus. SPRYCEL'i algannus arvutatakse vastavalt kehakaalule nagu allpool näidatud:

Kehakaal (kg)	Ööpäevane annus, ml (mg)
5 kuni 10 kg	4 ml (40 mg)
10 kuni 20 kg	6 ml (60 mg)
20 kuni 30 kg	9 ml (90 mg)
30 kuni 45 kg	10,5 ml (105 mg)
alates 45 kg	12 ml (120 mg)

SPRYCEL on saadaval ka tablettidena kasutamiseks täiskasvanutel ja lastel kehakaaluga enam kui 10 kg alates ühe aasta vanusest. Alla 10 kg kaaluvatel patsientidel ja patsientidel, kes ei saa neelata tablette, tuleb kasutada suukaudse suspensiooni pulbrit. Ühelt ravimvormilt teisele üle minnes võib vajalikuks osutuda 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.

SPRYCEL'i annustamise juhised alla 1 aastastele lastele puuduvad.

Olenevalt ravivastusest võib arst soovitada suuremat või väiksemat annust või ravi lühiajalist katkestamist.

Kuidas SPRYCEL'i võtta

Apteeker või vastava ettevõtmise saanud tervishoiutöötaja lahustab (segab vedelikuga)

SPRYCEL suukaudse suspensiooni pulbri, et saada SPRYCEL suukaudne suspensioon, enne teile väljastamist.

SPRYCEL'i tuleb võtta iga päev ühel ja samal ajal. SPRYCEL'i võib võtta koos toiduga või ilma. SPRYCEL suukaudse suspensiooni võib segada piima, jogurti, õunamahla või õunapüreega.

SPRYCEL suukaudse suspensiooni annuse manustamise kohta vt „Juhised patsiendile manustamiseks“ pakendi infolehe lõpus.

Juhised SPRYCEL'i käsitlemiseks

Teised isikud peale patsiendi peavad SPRYCEL'i käsitlemisel kasutama kaitsekindaid.

Rasedad või rinnaga toitvad emad peavad SPRYCEL suukaudse suspensiooni pulbri kasutamisest hoiduma.

Kui kaua te peate SPRYCEL'i võtma

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

Kui te võtate SPRYCEL'i rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate SPRYCEL'i võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus 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 1 inimesel 10-st)

- **Infektsioonid** (nii bakteriaalsed, viiruslikud kui ka seeninfektsioonid)
- **Süda ja kopsud:** õhupuudus
- Seedehäired: kõhulahtisus, haiglane olek (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:** vereliistakute arvu vähenemist, väikest vere valgeliblede arvu (neutroopenia), kehvveresust, vedeliku kogunemist kopsude ümber

Sagedad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- **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, põrutused (verevalumid), isutus, unisus, laialdane turse
- **Valu:** liigesevalu, lihasnõrkus, valu rinna piirkonnas, käe- ja jalalabade valu, külmavärinad, lihaste ja liigeste jäikus, lihaskrambid
- **Uuringute tulemused:** vedelik südame ümbruses, vedelik kopsudes, südame rütmihäired, palavikuga kulgev neutrofiilide vähesus, seedetrakti verejooks, kusihaape kõrge sisaldus veres

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- **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 (astsiit), 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 (*erythema nodosum*), ärevus, segasus, meeleolu kõikumine, sugutungihäire, vähenemine, minestamine, treemor, silma punetust ja valu põhjustav silmapõletik, punaste tundlike ja selgelt eristuvate naastudega ning äkki tekkiva palavikuga ja valgete vereliblede arvu tõusuga algav nahahaigus (äge palavikuga neutrofiilne dermatoos), kuulmislangus, valgustundlikkus, nägemise halvenemine, suurenenud pisaravool, naha pigmentatsiooni häire, nahaaluse rasvkoe põletik, nahahaavand, villidega nahareaktsioonid, küünte kahjustus, juuste väljalangemine, labakäe-labajala nahareaktsioon, neerupuudulikkus, sage urineerimine, rindade suurenemine meestel, menstruatsioonihäired, üldine nõrkus ja ebamugavustunne, kilpnäärme funktsiooni vähenemine, tasakaaluhäired kõndimisel, osteonekroos (haigus mille korral väheneb luude verevarustus, mis võib põhjustada luukoe kadu ja luu nekroosi), artriit, nahaturse kehapiinal
- **Valu:** veenipõletik mis võib põhjustada punetuse, tundlikkuse ja turse, 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, hepatiit, valk uriinis, vere kreatiinfosfokinaasi taseme suurenemine (ensüüm, mida peamiselt leidub südames, ajus ja skeletilihastes), troponiini sisalduse suurenemine (ensüüm, mida leidub peamiselt südame ja skeletilihastes), gamma-glutamültransferaasi sisalduse suurenemine (peamiselt maksas leiduv ensüüm), piimjas vedelik kopsude ümber (kilotooraks)

Harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- **Süda ja kopsud:** südame parema vatsakese laienemine, südamelihase põletik, südamelihase verevarustuse häirest tekkinud sümptomite kogum (äge koronaarsündroom), südame seiskumine (verevoolu peatumine südamest), koronaararterite (südame) isheemiatõbi, südant ja kopsu katva koe põletik, verehüübed, verehüübed kopsus
- **Seedetrakti häired:** oluliste toitainete nagu proteiinid kadu seedetraktis, soolesulgus, anaalfistul (ebanormaalne ühenduskanal pärakukanali ja naha vahel), neerufunktsiooni halvenemine, suhkurtõbi
- **Naha, juuste, silma ja üldised häired:** krambid, nägemisnärvi põletik mis võib põhjustada osalise või täieliku nägemiskaotuse, sinakaspunased laigud nahal, ebanormaalselt suurenenud kilpnäärme funktsioon, kilpnäärmepõletik, ataksia (seisund, mille korral on häiritud lihaste koordinatsioon), raskused kõndimisel, nurisünnitus, naha veresoonte põletik, naha fibroos
- **Aju:** insult, verevarustuse häirest põhjustatud neuroloogilise häire ajutine episood, näonärvi paralüüs, dementsus
- **Immuunsüsteem:** raske allergiline reaktsioon

- **Luu- ja lihaskond ning sidekude:** liigeseid moodustavate luude ümarate otste (epifüüsi) aeglustunud moodustumine; kasvu aeglustumine või mahajäämus

Muud teatatud kõrvaltoimed, mille sagedus pole teada (ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata)

- 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 taseme langus 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 teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas SPRYCEL'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli etiketil, blisterpakendil või karbil pärast "EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Pulber

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Pärast valmistamist

Hoida külmkapis (2°...8°C). Mitte lasta külmuda. Kasutamata suspensioon tuleb ära visata 60 päeva pärast valmistamist.

Piima, jogurti, õunamahla või õunapüreega segatud valmissuspensiooni võib hoida temperatuuril kuni 25°C kuni 1 tund.

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 SPRYCEL sisaldab

- Toimeaine on dasatiniib. Üks pudel suukaudse suspensiooni pulbrit sisaldab 990 mg dasatiniibi (monohüdraadina). Pärast valmistamist sisaldab üks pudel 99 ml suukaudset suspensiooni. Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab 10 mg dasatiniibi (monohüdraadina).
- Teised koostisained on: sahharoos, naatriumkarmelloos, simetikooni emulsioon (mille koostises on simetikoon, polüetüleenglükool, sorbitaantristearaat, polüetoksülaattstearaat, glütseriidid, metüülselluloos, ksantaankummi, bensoehape, sorbiinhape, väävelhape), viinhape, veevaba trinaatriumtsitraat, naatriumbensoaat (E211), kolloidne veevaba ränidioksiid, segamarjade

maitseaine (sisaldab: bensüülalkohol, vääveldioksiid) (vt lõik 2 "Mida on vaja teada enne SPRYCEL'i võtmist").

Kuidas SPRYCEL välja näeb ja pakendi sisu

SPRYCEL on saadaval valge või määrdunudvalge suukaudse suspensiooni pulbrina, mis pärast veega valmistamist mutuub valgeks või kollakaks läbipaistmatuks suspensiooniks.

120 ml plastikust pudel (lapsekindla korgiga) sisaldab 33 g suukaudse suspensiooni pulbrit.

Pärast valmistamist sisaldab pudel 99 ml suukaudset suspensiooni, millest 90 ml on ettenähtud annustamiseks ja manustamiseks.

Üks pakend sisaldab lisaks pudelisse sissepressitavat adapterit (PIBA) ja 12 ml suukaudse annustamise süstalt suletud plastikkotis.

Igas karbis on üks pudel.

Müügiloa hoidja

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Iirimaa

Tootja

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15, Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare, V14 DD39
Iirimaa

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

België/Belgique/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: + 371 66164750

medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.emea.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Juhised patsiendile manustamiseks

Need juhised selgitavad teile, kuidas SPRYCEL suukaudse suspensiooni annust patsiendile manustada. Pärast valmistamist apteekri või tervishoiutöötaja poolt võib suukaudset suspensiooni manustada ainult pakendis kaasasoleva suukaudse annustamise süstlaga. Arst otsustab vastavalt teie vanusele ja kehakaalule, milline on õige annus. Veenduge, et loete need juhised läbi ja saate nendest aru enne suukaudse suspensiooni kasutamist.

Mida te peate teadma enne selle ravimi kasutamist

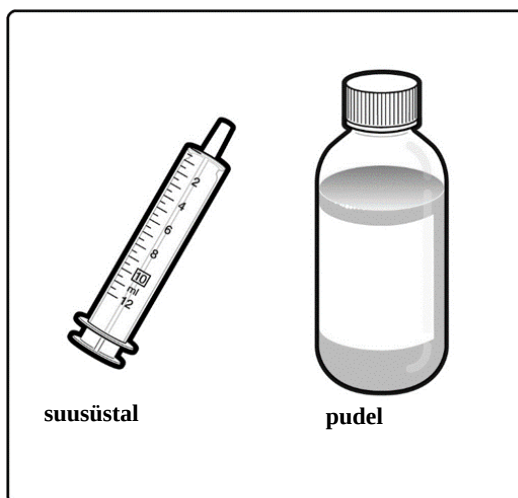
- Võtke SPRYCEL suukaudset suspensiooni tühja või täis kõhuga.
- Peske käsi enne ja pärast igakordset kasutamist.
- Hoidke valmissuspensiooni külmkapis (2...8°C). Mitte lasta külmuda.
- Vaadake üle määratud koguanus ning tehke kindlaks mitu milliliitrit (ml) te vajate.
- Kui kogus on suurem kui 11 ml. tuleb see jagada kaheks annuseks nagu allpool näidatud:

Kuidas jagada annust, mis on suurem kui 11 ml

Määratud koguanus (ml)	Esimene annus (ml)	Teine annus (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Enne SPRYCEL suukaudse suspensiooni annuse ettevalmistamist patsiendile manustamiseks, pange valmis järgnevad asjad:

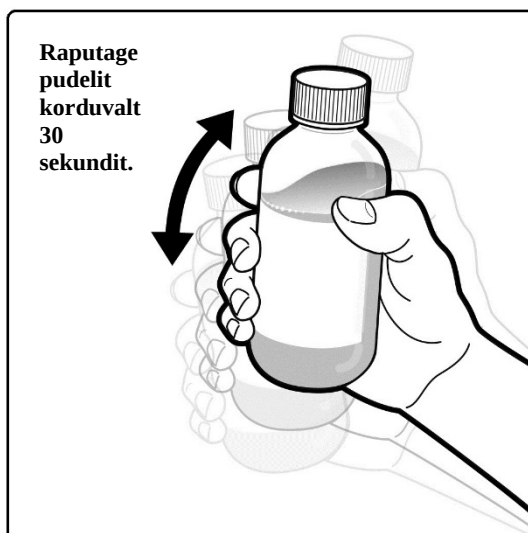
- Paberkäterätik
- 1 SPRYCEL suukaudse suspensiooni pudel, mis sisaldab valget või kollakat läbipaistmatut suspensiooni.
- 12 ml suusüstal, mis on pudeliga kaasas.
- Väike veega täidetud nõu süstla loputamiseks.



Manustamiseks valmistage SPRYCEL suukaudne suspensioon hoolikalt ette, mõõtkte annus ja täitke süstal järgnevalt:

1. Segage SPRYCEL suukaudne suspensioon suletud pudelis raputades seda 30 sekundit.

- Raputage korralikult enne igat kasutuskorda.

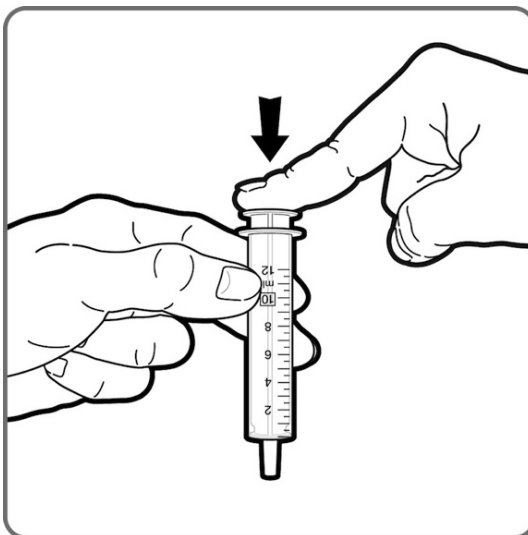


2. Eemaldage pudelilt kork. Veenduge, et pudelil olev süstla adapter on kindlalt surutud pudeli sisse.

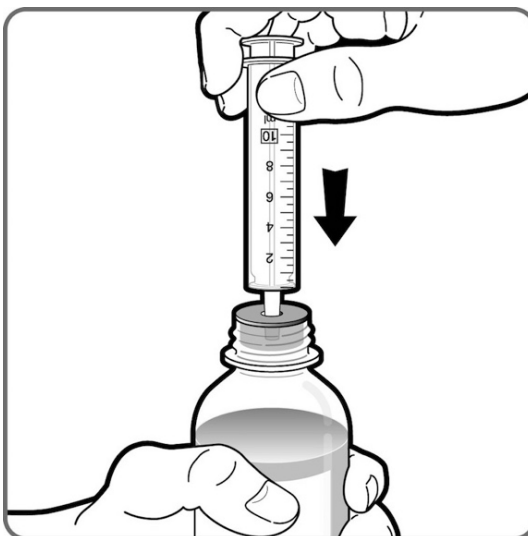


3. Enne alustamist vaadake süstlal olevaid mõõtejooni, et teha kindlaks kui palju on seda vaja täita. Süstlal olevad märgistused näitavad milliliitreid. Leidke arsti poolt määratud annusele vastav märg.

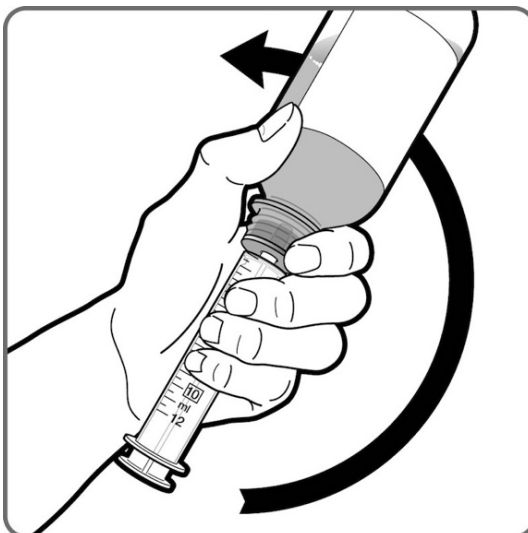
Enne igat kasutamist veenduge, et süstla kolb on lükatud süstlakorpuse põhjani.



4. Hoidke pudelit püstises asendis ja lükake süstla otsik kindlalt pudeli adapterisse.

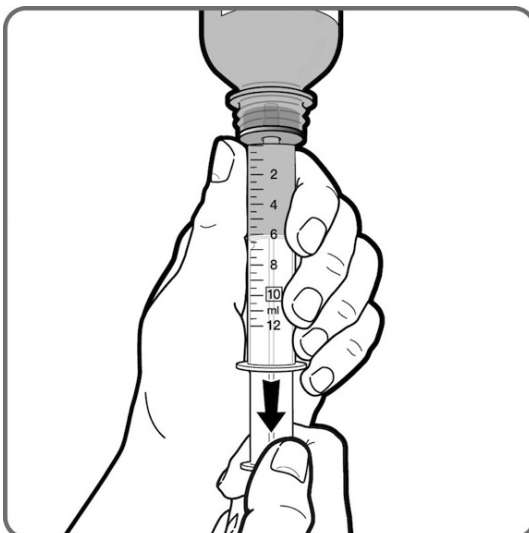


5. Hoidke süstla otsikut kindlalt pudelis ning pöörake pudel teistpidi, nii et süstal jääks allapoole.

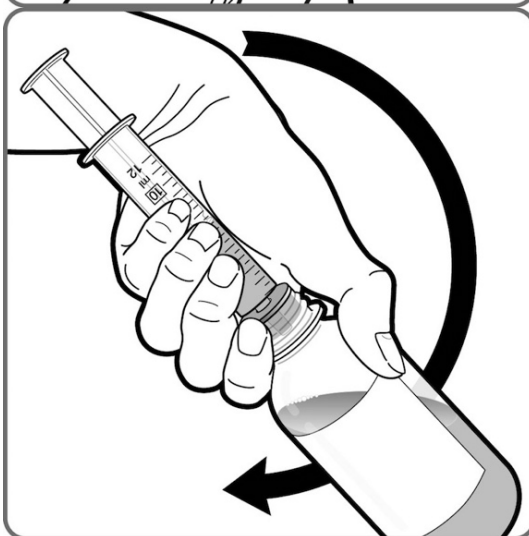


6. Tõmmake SPRYCEL suukaudse suspensiooni kogus aeglaselt süstlakolbiga määratud annuse märgistuseni.

- Hoidke kolb paigal. Kolbi korpusesse tõmmates võib tekkida vaakum.
- Kui vajalikku kogust ei ole võimalik saada ühest pudelist, kasutage lisaks teist pudelit. Raputage teist pudelit enne kasutamist.



7. Hoidke süstlaotsikut kindlalt pudelis ning pöörake pudel tagasi õigetpidi.



8. Eemaldage ettevaatlikult ilma kolbi surumata süstal pudelist.



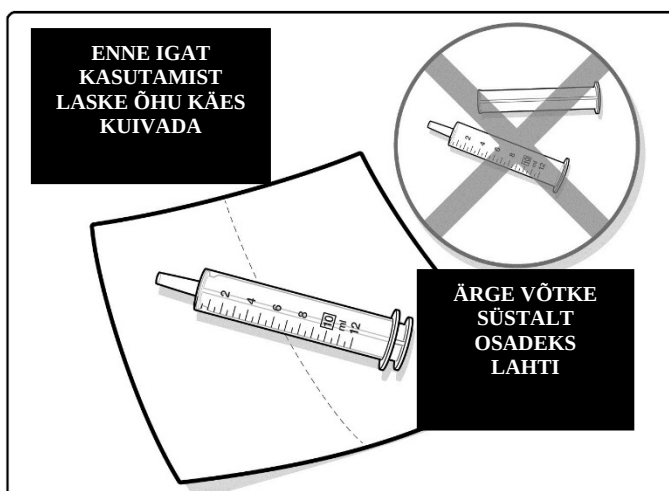
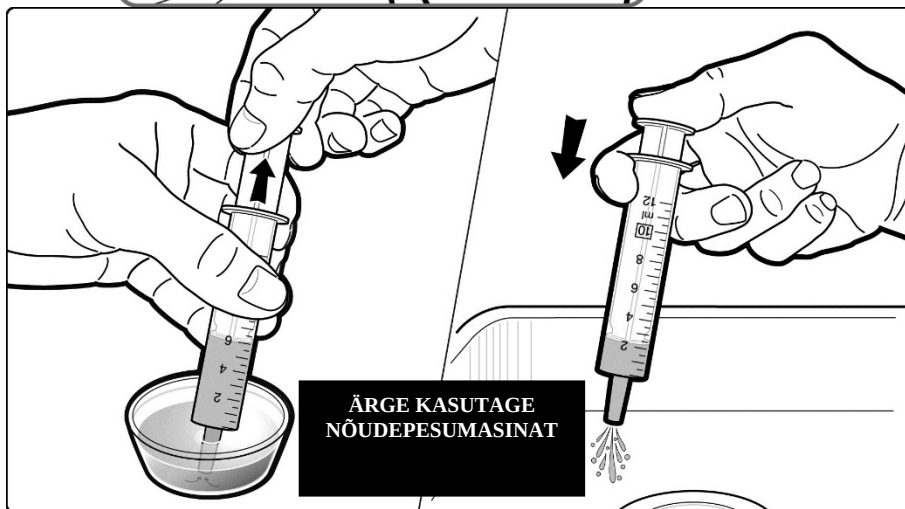
9. Pange süstla otsik püstises asendis olevale patsiendile suhu keele ja hammaste vahele. Lükake aeglaselt kolbi, kuni kogu annus on manustatud.

- Kontrollige, et patsient on neelanud annuse alla.
- Kui kogu määratud annuse manustamiseks on vajalik teine annus, siis korrake punkte 3 kuni 10.
- Pange kork tagasi pudelile ning sulgege korralikult. Hoidke püstises asendis.



10. Pärast igat kasutamist peske süstal seest ja väljast veega puhtaks ning laske õhu käes kuivada, et seda saaks uuesti järgmisel päeval kasutada.

- **Mitte pesta nõudepesumasinas.**
- **Ärge võtke süstalt osadeks lahti, et seda mitte kahjustada.**



11. Tutvuge pakendi infolehes (vt lõik 5 "Kuidas SPRYCEL'i säilitada") olevate juhistega kasutamata ravimi, süstla ja pudeli äraviskamise kohta.

Kui teil on mistahes küsimusi SPRYCEL suukaudse suspensiooni annuse ettevalmistamise või manustamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Suukaudse suspensioonipulbri valmistamise juhised

SPRYCEL suukaudse suspensiooni pulbrit valmistatakse järgnevalt:

Märkus: Kui teil on vaja valmistada enam kui üks pudel, valmistage üks pudel korraga.

Peske oma käed enne valmistamise alustamist. See toiming tuleb läbi viia puhtal tööpinnal.

1. samm: Koputage pulbri vabastamiseks õrnalt pudeli (mis sisaldab 33 g SPRYCEL suukaudse suspensiooni pulbrit) põhjale. Eemaldage lapsekindel kork ja fooliumist kaitsekate. Lisage korraga 77,0 ml puhastatud vett ning sulgege tihedalt korgiga.

2. samm: Ühtlase suspensiooni saamiseks pöörake pudel otsekohe ümber ja loksutage tugevalt vähemalt 60 sekundit. Kui te näete endiselt klompe, siis jätkake raputamist, kuni neid enam näha ei ole. Selliselt valmistades saate 90 ml (valmismahtu) 10 mg/ml SPRYCEL suukaudset suspensiooni.

3. samm: Eemaldage kork, suruge pudelisse sissepressitav adapter (PIBA) pudeli kaela ja sulgege pudel kindlalt lapsekindla korgiga.

4. samm: Kirjutage valmissuspensiooni kõlblikkusaeg pudeli sildile (valmistatud suukaudse suspensiooni kõlblikkusaeg on 60 päeva valmistamisest).

5. samm: Andke pudel koos sissesurutud PIBA, pakendi infolehe ja suukaudse annustamise süstlaga originaalkarbis patsiendile või tema hooldajale. Tuletage patsiendile või tema hooldajale meelde, et pudelit tuleb enne igat kasutamist korralikult raputada.