

**LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dasatinib Accordpharma 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
Dasatinib Accordpharma 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Dasatinib Accordpharma 70 mg kalvopäällysteiset tabletit
Dasatinib Accordpharma 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
Dasatinib Accordpharma 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Dasatinib Accordpharma 140 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Dasatinib Accordpharma 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg dasatinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 27 mg laktoosia (monohydraattina).

Dasatinib Accordpharma 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg dasatinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 67,5 mg laktoosia (monohydraattina).

Dasatinib Accordpharma 70 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 70 mg dasatinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 94,5 mg laktoosia (monohydraattina).

Dasatinib Accordpharma 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg dasatinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 108 mg laktoosia (monohydraattina).

Dasatinib Accordpharma 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg dasatinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 135 mg laktoosia (monohydraattina).

Dasatinib Accordpharma 140 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 140 mg dasatinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 189 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Dasatinib Accordpharma 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoiset tai luonnonvalkoiset, pyöreät päällystetyt tabletit, joiden halkaisija on 5,6 mm ja joiden

toiselle puolelle on painettu ”DAS” ja toiselle puolelle ”20”.

Dasatinib Accordpharma 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoiset tai luonnonvalkoiset, ovaalinmuotoiset (5,7 x 10,6 mm) päällystetyt tabletit, joiden toiselle puolelle on painettu ”DAS” ja toiselle puolelle ”50”.

Dasatinib Accordpharma 70 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoiset tai luonnonvalkoiset, pyöreät päällystetyt tabletit, joiden halkaisija on 8,7 mm ja joiden toiselle puolelle on painettu ”DAS” ja toiselle puolelle ”70”.

Dasatinib Accordpharma 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoiset tai luonnonvalkoiset, kolmionmuotoiset (9,9 x 10,2 mm) päällystetyt tabletit, joiden toiselle puolelle on painettu ”DAS” ja toiselle puolelle ”80”.

Dasatinib Accordpharma 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoiset tai luonnonvalkoiset, ovaalinmuotoiset (7,1 x 14,5 mm) päällystetyt tabletit, joiden toiselle puolelle on painettu ”DAS” ja toiselle puolelle ”100”.

Dasatinib Accordpharma 140 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoiset tai luonnonvalkoiset, pyöreät päällystetyt tabletit, joiden halkaisija on 11 mm ja joiden toiselle puolelle on painettu ”DAS” ja toiselle puolelle ”140”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dasatinib Accordpharma on tarkoitettu aikuisille potilaille.

- vastadiagnosoidun Philadelphia-kromosomipositivisen (Ph+) kroonisessa vaiheessa olevan kroonisen myeloisen leukemian hoitoon.
- kroonisessa, akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa olevan kroonisen myeloisen leukemian (KML) hoitoon silloin, kun aikaisempi hoito, imatinibi mukaan lukien, ei ole tuottanut tulosta tai potilas ei ole sietänyt sitä.
- Ph+ akuutin lymfaattisen leukemian (ALL) ja lymfaattisen blastikriisivaiheen KML:n hoitoon, kun aikaisempi hoito ei ole tuottanut tulosta tai potilas ei ole sietänyt sitä.

Dasatinib Accordpharma on tarkoitettu pediatriisille potilaille:

- vastadiagnosoidun kroonisessa vaiheessa olevan Ph+ KML:n (Ph+ CP-KML) hoitoon tai kroonisessa vaiheessa olevan Ph+ KML:n hoitoon silloin, kun aikaisempi hoito, imatinibi mukaan lukien, ei ole tuottanut tulosta tai potilas ei ole sietänyt sitä.
- vastadiagnosoidun Ph+ ALL:n hoitoon yhdessä kemoterapian kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa leukemian diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Aikuiset

Suosittelun aloitusannos kroonisessa vaiheessa olevan KML:n hoidossa on 100 mg dasatinibia kerran vuorokaudessa.

Suosittelun aloitusannos akseleraatiovaiheessa, myeloisessa tai lymfaattisessa blastikriisivaiheessa (edenneessä vaiheessa) olevan KML:n tai Ph+ ALL:n hoidossa on 140 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat (Ph+ CP-KML ja Ph+ ALL)

Lasten ja nuorten annos määräytyy kehonpainon perusteella (ks. taulukko 1). Dasatinibia otetaan kerran vuorokaudessa suun kautta joko Dasatinib Accordpharma -kalvopäällysteisinä tabletteina tai dasatinibijauheena oraalisuspensiota varten. Painossa tapahtuvien muutosten vuoksi annos on laskettava uudelleen kolmen kuukauden välein tai tarvittaessa useammin. Tabletteja ei suositella potilaille, jotka painavat alle 10 kg. Näille potilaille on käytettävä jauhetta oraalisuspensiota varten. Annoksen suurentamista tai pienentämistä suositellaan yksilöllisen hoitovasteen ja potilaan sietokyvyn mukaan. Alle 1-vuotiaiden lasten hoidosta Dasatinib Accordpharma -valmisteella ei ole kokemusta.

Dasatinib Accordpharma -kalvopäällysteiset tabletit ja dasatinibijauhe oraalisuspensiota varten eivät ole bioekvivalentteja. Potilaat, jotka pystyvät nielemään tabletteja ja jotka haluavat vaihtaa dasatinibiaoraalisuspensiosta Dasatinib Accordpharma -tabletteihin ja potilaat, jotka eivät pysty nielemään tabletteja ja haluavat vaihtaa tableteista oraalisuspensioon, voivat vaihtaa lääkemuotoa edellyttäen, että lääkemuodon annostussuosituksia noudatetaan.

Pediatriksille potilaille suositeltava vuorokausittainen Dasatinib Accordpharma -tablettien aloitusannos on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Dasatinib Accordpharma -tablettien annostus pediatriksille potilaille, joilla on Ph+ CP-KML tai Ph+ ALL

Kehonpaino (kg) ^a	Vuorokausiannos (mg)
10 – alle 20 kg	40 mg
20 – alle 30 kg	60 mg
30 – alle 45 kg	70 mg
vähintään 45 kg	100 mg

^aTablettia ei suositella potilaille, jotka painavat alle 10 kg. Näille potilaille on käytettävä jauhetta oraalisuspensiota varten.

Hoidon kesto

Kliinisissä tutkimuksissa aikuisten, joilla oli Ph+ CP-KML, akseleraatiovaiheessa, myelooisessa tai lymfaattisessa blastikriisivaiheessa (edenneessä vaiheessa) oleva KML tai Ph+ ALL, ja pediatriksen potilaiden, joilla oli Ph+ CP-KML, dasatinibihoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka tai siihen saakka, kunnes potilas ei enää sietänyt sitä. Ei ole tutkittu, miten hoidon lopettaminen vaikuttaa pitkän aikavälin hoitotulokseen sen jälkeen, kun on ensin saavutettu sytogeneettinen tai molekulaarinen vaste (mukaan lukien täydellinen sytogeneettinen vaste [CCyR], merkittävä molekulaarinen vaste [MMR] ja molekulaarisen vasteen 4,5 login alenema [MR4,5]).

Kliinisissä tutkimuksissa pediatriksille potilaille, joilla oli Ph+ ALL, annettiin dasatinibihoitoa jatkuvana hoitona lisättyinä peräkkäisiin kemoterapiahoito-ohjelman jaksoihin enintään kahden vuoden ajan. Niille potilaille, jotka saavat myöhemmin kantasolujen siirron, dasatinibihoitoa voidaan antaa vielä vuoden ajan kantasolujen siirron jälkeen.

Suosittelun annostuksen mahdollistamiseksi dasatinibia on saatavilla 20 mg:n, 50 mg:n, 70 mg:n, 80 mg:n, 100 mg:n ja 140 mg:n kalvopäällysteisinä tabletteina. Annoksen suurentamista tai pienentämistä suositellaan hoitovasteen ja potilaan sietokyvyn mukaan.

Annoksen suurentaminen

Kliinisissä, aikuisilla KML ja Ph+ ALL -potilailla tehdyissä tutkimuksissa annoksen suurentaminen 140 mg:aan kerran vuorokaudessa (kroonisen vaiheen KML) tai 180 mg:aan kerran vuorokaudessa (edenneen vaiheen KML tai Ph+ ALL) sallittiin potilailla, jotka eivät saavuttaneet hematologista tai sytogeneettistä vastetta suositeltua aloitusannostusta käytettäessä.

Annoksen suurentamista suositellaan taulukon 2 mukaisesti pediatriksille potilaille, joilla on Ph+ CP-KML, jotka eivät saavuta hematologista, sytogeneettistä ja molekulaarista vastetta nykyisissä hoitosuosituksissa mainittuina ajankohtina ja jotka sietävät hoidon.

Taulukko 2: Annoksen suurentaminen pediatriisille potilaille, joilla on Ph+ CP-KML

Annos (suurin vuorokausiannos)		
	Aloituserä	Suurennettu annos
Tabletit	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Annoksen suurentamista ei suositella pediatriisille potilaille, joilla on Ph+ ALL, sillä Dasatinib Accordpharma -hoitoa annetaan näille potilaille yhdessä kemoterapian kanssa.

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten takia

Myelosuppressio

Kliinisissä tutkimuksissa hoito keskeytettiin, annosta pienennettiin tai tutkimushoito lopetettiin myelosuppression hoitamiseksi. Trombosyyttien ja punasolujen siirto suoritettiin tarvittaessa. Hematopoeettista kasvutekijää on käytetty potilailla, joilla oli resistentti myelosuppressio. Ohjeet annoksen muuttamiseen aikuisille on esitetty taulukossa 3 ja pediatriisille potilaille, joilla on Ph+ CP-KML, taulukossa 4. Ohjeet pediatriisille Ph+ ALL -potilaille, joita hoidetaan yhdistelmähoidolla kemoterapian kanssa, ovat erillisessä kappaleessa taulukoiden jälkeen.

Taulukko 3: Aikuisten annoksen muuttaminen neutropeniassa ja trombosytopeniassa

Aikuiset, joilla on kroonisen vaiheen KML (aloituserä 100 mg kerran vuorokaudessa)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l ja/tai verihiutaleita < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> Keskeytä hoito, kunnes ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l ja verihiutaleita ≥ 50 x 10⁹/l. Jatka hoitoa alkuperäisellä aloituserällä. Jos verihiutaleita < 25 x 10⁹/l ja/tai ANC uudelleen < 0,5 x 10⁹/l yli 7 päivän ajan, toista kohta 1. ja aloita hoito uudelleen pienennetyllä annoksella 80 mg kerran vuorokaudessa (toinen kerta). Kolmas kerta: pienennä annos edelleen 50 mg:aan kerran vuorokaudessa (vastadiagnosoiduilla potilailla) tai lopeta hoito (potilailla, joilla hoito ei imatinibi mukaan lukien tuottanut tulosta tai potilas ei sietänyt sitä).
Aikuiset, joilla on akseleeraatio- ja blastikriisivaiheen KML ja Ph+ ALL (aloituserä 140 mg kerran vuorokaudessa)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l ja/tai verihiutaleita < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> Varmista, liittyykö sytopenia leukemiaan (luuydinaspiraatio tai -biopsia). Jos sytopenia ei liity leukemiaan, keskeytä hoito, kunnes ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l ja verihiutaleita ≥ 20 x 10⁹/l ja jatka alkuperäisellä aloituserällä. Jos sytopenia ilmenee uudelleen, toista kohta 1. ja jatka hoitoa pienennetyllä annoksella: 100 mg kerran vuorokaudessa (toinen jakso) tai 80 mg kerran vuorokaudessa (kolmas jakso). Jos sytopenia liittyy leukemiaan, harkitse annoksen suurentamista 180 mg:aan kerran vuorokaudessa.

ANC: absoluuttinen neutrofiilien määrä

Taulukko 4: Annoksen muuttaminen neutropeniassa ja trombosytopeniassa pediatriisille potilaille, joilla on Ph+ CP-KML

	Annos (suurin vuorokausiannos)		
	Alkuperäinen aloitusannos	Yhden annostason pienennys	Kahden annostason pienennys
1. Jos sytopenia jatkuu yli 3 viikkoa, varmista, liittyykö sytopenia leukemiaan (luuydinaspiraatio tai -biopsia).	Tabletit	40 mg	*
2. Jos sytopenia ei liity leukemiaan, keskeytä hoito, kunnes ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ja verihiutaleita $\geq 75 \times 10^9/l$ ja jatka alkuperäisellä aloitusannoksella tai pienennetyllä annoksella.		60 mg	20 mg
		70 mg	50 mg
		100 mg	70 mg
3. Jos sytopenia ilmenee uudelleen, toista luuydinaspiraatio tai -biopsia ja jatka hoitoa pienennetyllä annoksella.			

ANC: absoluuttinen neutrofiilien määrä

*pienempää annosta ei ole saatavilla tablettina

Jos asteen ≥ 3 neutropenia tai trombosytopenia ilmenee uudelleen täydellisen hematologisen vasteen (CHR) aikana pediatriisilla potilailla, joilla on Ph+ CP-KML, dasatinibihoito on keskeytettävä, ja sitä voidaan jatkaa myöhemmin pienennetyllä annoksella. Annosta on tarpeen mukaan pienennettävä tilapäisesti, jos potilaalla on kohtalainen sytopenia ja jos potilas on saanut vasteen.

Annoksen muuttamista ei suositella pediatriisille potilaille, joilla on Ph+ ALL, jos hoitoon liittyy hematologista 1.–4. asteen toksisuutta. Jos neutropenian ja/tai trombosytopenian takia seuraava hoitajakso viivästyy yli 14 päivää, dasatinibihoito on keskeytettävä, ja sitä jatketaan samalla annoksella, kun seuraava hoitajakso aloitetaan. Jos neutropenia ja/tai trombosytopenia jatkuvat ja seuraava hoitajakso viivästyy vielä ylimääräiset 7 päivää, luuydin on arvioitava, jotta voidaan arvioida solukkuutta ja blastien prosenttiosuutta. Jos luuytimen solukkuus on $< 10\%$, dasatinibihoito on keskeytettävä, kunnes ANC $> 500/\text{mikrol}$ ($0,5 \times 10^9/l$), jolloin hoitoa voidaan jatkaa täydellä annoksella. Jos luuytimen solukkuus on $> 10\%$, dasatinibihoidon jatkamista voidaan harkita.

Ei-hematologiset häirtavaikutukset

Jos keskivaikeita 2. asteen ei-hematologisia häirtavaikutuksia ilmenee dasatinibihoidon aikana, hoito tulee keskeyttää, kunnes häirtavaikutus on poistunut tai on palattu lähtötilanteeseen. Hoito tulee aloittaa uudelleen samalla annoksella, jos häirtavaikutus esiintyi ensimmäistä kertaa ja pienennetyllä annoksella häirtavaikutuksen uusiutuessa. Jos dasatinibihoidon yhteydessä kehittyi vaikeita 3. tai 4. asteen ei-hematologisia häirtavaikutuksia, hoito täytyy keskeyttää, kunnes häirtavaikutus on poistunut. Sen jälkeen hoitoa voidaan jatkaa pienennetyllä annoksella ottaen huomioon, kuinka vaikea häirtavaikutus alun perin oli. Kroonisessa vaiheessa olevan KML:n hoidossa potilaille, joiden annos oli 100 mg kerran vuorokaudessa, suositellaan annoksen pienentämistä 80 mg:aan kerran vuorokaudessa ja tarvittaessa annoksen pienentämistä edelleen 80 mg:sta kerran vuorokaudessa 50 mg:aan kerran vuorokaudessa. Edenneessä vaiheessa olevan KML:n tai Ph+ ALL:n hoidossa potilaille, joiden annos oli 140 mg kerran vuorokaudessa, suositellaan annoksen pienentämistä 100 mg:aan kerran vuorokaudessa ja tarvittaessa annoksen pienentämistä edelleen 100 mg:sta kerran vuorokaudessa 50 mg:aan kerran vuorokaudessa. Jos pediatriisilla potilailla, joilla on CP-KML, ilmenee ei-hematologisia häirtavaikutuksia, on noudatettava yllä kuvattuja hematologisia häirtavaikutuksia koskevia annoksen pienentämiseen liittyviä suosituksia. Pediatristen potilaiden, joilla on Ph+ ALL ja joilla on ilmennyt ei-hematologisia häirtavaikutuksia, annosta pienennetään tarvittaessa yhdellä annostasolla noudattaen yllä kuvattuja hematologisia häirtavaikutuksia koskevia annoksen

pienentämiseen liittyviä suosituksia.

Pleuraeffuusio

Jos pleuraeffuusio diagnosoidaan, dasatinibihoito on keskeytettävä, kunnes potilas on tutkittu, oireeton tai on palattu lähtötilanteeseen. Jos pleuraeffuusio ei häviä noin viikon kuluessa, on harkittava diureetti- tai kortikosteroidikuuria tai molempia samanaikaisesti (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Ensimmäisellä kerralla oireiden häviämisen jälkeen dasatinibihoidon uudelleen aloittamista samalla annoksella tulee harkita. Sitä seuraavilla kerroilla (oireiden häviämisen jälkeen) dasatinibihoito tulee aloittaa uudelleen pienennetyllä annoksella (seuraava annostaso). Vakavien (3. tai 4. asteen) haittavaikutusten korjaannuttua hoito voidaan aloittaa uudelleen pienennetyllä annoksella ottaen huomioon, kuinka vaikea haittavaikutus alun perin oli.

Annoksen pienentäminen voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikaisen käytön takia

Voimakkaan CYP3A4:n estäjän ja greippimehun samanaikaista käyttöä Dasatinib Accordpharma -valmisteen kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5). Mahdollisuuksien mukaan on valittava jokin muu vaihtoehtoinen samanaikainen lääkitys, joka ei estä entsyymien toimintaa tai estää sitä mahdollisimman vähän. Jos Dasatinib Accordpharma -valmistetta on annettava voimakkaan CYP3A4:n estäjän kanssa, annoksen pienentämistä on harkittava seuraavasti:

- 40 mg:aan päivittäin potilaille, jotka ottavat Dasatinib Accordpharma 140 mg -tabletin päivittäin
- 20 mg:aan päivittäin potilaille, jotka ottavat Dasatinib Accordpharma 100 mg -tabletin päivittäin
- 20 mg:aan päivittäin potilaille, jotka ottavat Dasatinib Accordpharma 70 mg -tabletin päivittäin.

Jos potilas käyttää Dasatinib Accordpharma -annosta 60 mg tai 40 mg päivittäin, on harkittava Dasatinib Accordpharma -annoksen keskeyttämistä, kunnes hoito CYP3A4:n estäjällä lopetetaan, tai vaihtamista pienempään annokseen käyttämällä dasatinibijauhetta oraalisuspensiota varten (ks. dasatinibijauhe oraalisuspensiota varten -valmisteyhteenvedo). CYP3A4:n estäjän lopettamisen jälkeen on pidettävä noin 1 viikon lääkityskatko, kunnes Dasatinib Accordpharma -hoitoa jatketaan.

Näiden pienennettyjen Dasatinib Accordpharma -annosten odotetaan muuttavan käyrän alla olevaa pinta-alaa (AUC) tasolle, joka on havaittavissa ilman CYP3A4:n estäjiä; kliinisiä tietoja ei ole kuitenkaan saatavilla näistä annosmuutoksista niiden potilaiden osalta, jotka saavat voimakkaita CYP3A4:n estäjiä. Jos potilas ei siedä Dasatinib Accordpharma -hoitoa annoksen pienentämisen jälkeen, on joko hoito voimakkaalla CYP3A4:n estäjällä lopetettava tai Dasatinib Accordpharma -hoito keskeytettävä, kunnes hoito CYP3A4:n estäjällä lopetetaan. CYP3A4:n estäjän lopettamisen jälkeen on pidettävä noin 1 viikon lääkityskatko, kunnes Dasatinib Accordpharma -annosta nostetaan.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Kliinisesti merkittäviä ikään liittyviä farmakokineettisiä eroavaisuuksia ei ole havaittu tässä potilasryhmässä. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille voidaan antaa suositeltu aloitusannos. Dasatinib Accordpharma -valmistetta tulee kuitenkin käyttää varoen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisiä tutkimuksia dasatinibin käytöstä ei ole tehty potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (tutkimuksesta vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilailla, oli poissuljettu potilaat, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus > 3 kertaa normaalialueen yläraja ja tutkimuksista kroonisen vaiheen KML-potilailla, joilla aikaisempi hoito imatinibi mukaan lukien ei tuottanut tulosta tai potilaat eivät sietäneet sitä, oli poissuljettu potilaat, joilla seerumin kreatiniinipitoisuus > 1,5 kertaa normaalialueen yläraja). Koska dasatinibin ja sen metaboliittien munuaispuhdistuma on < 4 %, ei kokonaispuhdistuman odoteta pienenevän munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Antotapa

Dasatinib Accordpharma annostellaan suun kautta.

Kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa murskata, jakaa tai pureskella, vaan ne tulee annostuksen tasalaatuisuuden ylläpitämiseksi ja ihokosketuksen välttämiseksi niellä kokonaisina.

Kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa hajottaa, sillä hajotettuja tabletteja ottavilla potilailla altistus on pienempi kuin niillä, jotka nielevät tabletin kokonaisena. Saatavilla on myös dasatinibioraalisuspensiota pediatriisille potilaille, joilla on Ph+ CP-KML tai Ph+ ALL, ja aikuispotilaille, joilla on CP-KML ja jotka eivät pysty nielemään tabletteja. Dasatinib Accordpharma voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjän mahaan, ja tabletit tulee ottaa johdonmukaisesti joko aamulla tai illalla (ks. kohta 5.2). Dasatinib Accordpharma -valmistetta ei saa ottaa greipin tai greippimehun kanssa (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuainille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kliinisesti merkittävät interaktiot

Dasatinibi on sytokromi P450 (CYP) 3A4:n substraatti ja inhibiittori. Siksi yhteisvaikutukset toisten samanaikaisesti annettavien, pääasiassa CYP3A4:n avulla metaboloituvien tai CYP3A4:n aktiivisuuteen vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa ovat mahdollista (ks. kohta 4.5).

Dasatinibin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4-entsyymiä inhiboivien lääkevalmisteiden tai aineiden kanssa (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, ritonaviiri, telitromysiini, greippimehu) saattaa lisätä dasatinibialtistusta. Sen vuoksi voimakkaan CYP3A4:n inhibiittorin antoa dasatinibia saaville potilaille ei suositella (ks. kohta 4.5).

Dasatinibin samanaikainen käyttö CYP3A4-entsyymiä indusoivien lääkevalmisteiden kanssa (esim. deksametasoni, fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini, fenobarbitaali tai kasvirohdosvalmisteet, jotka sisältävät *Hypericum perforatumia* eli mäkituismaa) saattaa vähentää dasatinibialtistusta huomattavasti ja mahdollisesti lisätä hoidon epäonnistumisen riskiä. Sen vuoksi dasatinibia saavia potilaita tulee hoitaa vaihtoehtoisilla, vähemmän CYP3A4-entsyymiä indusoivilla lääkevalmisteillä (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen dasatinibin ja CYP3A4:n substraatin käyttö saattaa lisätä altistusta CYP3A4:n substraatille. Sen vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa dasatinibia samanaikaisesti sellaisten CYP3A4:n substraattien kanssa, joilla on kapea terapeutinen alue, kuten astemitsoli, terfenadiini, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, bepridiili tai ergotalkaloidit (ergotamiini, dihydroergotamiini) (ks. kohta 4.5).

Dasatinibin ja histamiini-2 (H₂)-antagonistien (esim. famotidiini), protonipumpun estäjien (esim. omepratsoli) tai alumiinihydroksidin/magnesiumhydroksidin samanaikainen käyttö saattaa vähentää dasatinibialtistusta. Siksi H₂-antagonisteja ja protonipumpun estäjiä ei suositella ja alumiinihydroksidi/magnesiumhydroksidi-valmisteet tulisi antaa vähintään 2 tuntia ennen dasatinibin antamista tai 2 tuntia dasatinibin antamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Erityisryhmät

Kerta-annoksella tehdyn farmakokineettisen tutkimuksen tulosten perusteella lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille voidaan antaa suositeltu aloitusannos (ks. kohta 5.2). Tässä kliinisessä tutkimuksessa olevien puutteiden vuoksi suositellaan varovaisuutta, kun dasatinibia annetaan maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Tärkeät haittavaikutukset

Myelosuppressio

Dasatinibihoitoon voi liittyä anemialla, neutropeniällä ja trombosytopeniällä. Näitä ilmenee aiemmin ja useammin potilailla, joilla on edenneen vaiheen KML tai Ph+ ALL, kuin potilailla, joilla on kroonisen

vaiheen KML. Jos aikuispotilaalla, jota hoidetaan dasatinibi-monoterapialla, on edenneen vaiheen KML tai Ph+ ALL, täydellinen verenkuvaa (TVK) tulee ottaa viikoittain kahden ensimmäisen kuukauden ajan ja sen jälkeen kuukausittain tai kliinisen tarpeen mukaan. Jos aikuisilla ja pediatriasilla potilailla on kroonisen vaiheen KML, täydellinen verenkuvaa tulee ottaa kahden viikon välein ensimmäisten 12 viikon ajan, sitten kolmen kuukauden välein tai kliinisen tarpeen mukaan. Pediatriasilta potilailta, joiden Ph+ ALL:aa hoidetaan dasatinibilla yhdessä kemoterapian kanssa, on otettava TVK ennen jokaisen kemoterapiajakson aloittamista ja kliinisen tarpeen mukaan. Kemoterapian konsolidaatiojaksojen aikana TVK on otettava joka toinen päivä veriarvojen palautumiseen asti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Myelosuppressio on yleensä palautuva, ja tavallisesti se hoidetaan keskeyttämällä dasatinibihoito väliaikaisesti tai vähentämällä annosta.

Verenvuoto

Kroonisen vaiheen KML-potilaista (n = 548) viidellä dasatinibihoitoa saaneella (1 %) ilmeni 3. tai 4. asteen verenvuoto. Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli edenneen vaiheen KML ja jotka saivat suositeltua dasatinibiannosta (n = 304), ilmeni vaikeaa keskushermoston verenvuotoa 1 %:lla. Yksi potilas kuoli, ja tapaukseen liittyi yleisten toksisuuskriteereiden (Common Toxicity Criteria, CTC) mukainen 4. asteen trombosytopenia. Asteen 3 ja 4 ruoansulatuskanavan verenvuotoa ilmeni 6 %:lla potilaista, joilla oli edenneen vaiheen KML, ja yleensä se vaati lääkehoidon keskeyttämisen ja verensiirron. Muuta 3. ja 4. asteen verenvuotoa esiintyi 2 %:lla potilaista, joilla oli edenneen vaiheen KML. Useimpiin verenvuotoon liittyvistä haittavaikutuksista näillä potilailla liittyi tyypillisesti 3. ja 4. asteen trombosytopenia (ks. kohta 4.8). Lisäksi *in vitro* ja *in vivo* -tutkimuksissa tehty verihiutaleiden määrittäminen viittaa siihen, että dasatinibihoito vaikuttaa verihiutaleiden aktivaatioon on palautuva.

Varovaisuutta tulee noudattaa, jos potilaat käyttävät verihiutaleiden toimintaa estäviä lääkevalmisteita tai antikoagulantteja.

Nesteretentio

Dasatinibin käyttöön liittyy nesteen kertymistä. Faasin III kliinisissä tutkimuksissa vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilailla raportoitiin 3. tai 4. asteen nesteretentiota 13 potilaalla (5 %) dasatinibiryhmässä ja 2 potilaalla (1 %) imatinibiryhmässä, kun seuranta oli kestänyt vähintään 60 kuukautta (ks. kohta 4.8). Kaikista dasatinibihoitoa saaneista kroonisen vaiheen KML-potilaista vaikeaa nesteretentiota ilmeni 32 potilaalla (6 %), jotka saivat dasatinibin suositusannosta (n = 548). Kliinisissä tutkimuksissa dasatinibin suositusannosta saaneilla edenneen vaiheen KML-potilailla tai Ph+ ALL -potilailla (n = 304) raportoitiin 3. ja 4. asteen nesteretentiota 8 %:lla, ja 7 %:lla nesteretentioon liittyi myös 3. ja 4. asteen pleuraeffuusio ja 1 %:lla 3. ja 4. asteen perikardiaalinen effuusio. Näillä potilailla raportoitiin sekä 3. tai 4. asteen keuhkoedeemaa ja keuhkoverenpainetauti kumpaakin 1 %:lla.

Potilaille, jotka saavat pleuraeffuusiota viittaavia oireita, kuten dyspneaa tai kuivaa yskää, tulee suorittaa keuhkojen röntgenkuvaus. Asteen 3 tai 4 pleuraeffuusio saattaa vaatia pleurapunktiota ja happihoitoa. Nesteretentioon liittyviä haittavaikutuksia hoidettiin tyypillisesti tukihoidotoimenpiteillä, diureetti- ja lyhytkestoinen steroidihoito mukaan lukien (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Vähintään 65-vuotiailla potilailla esiintyy nuorempia potilaita todennäköisemmin pleuraeffuusiota, dyspneaa, yskää, perikardiaalista effuusiota ja kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, ja heitä tulee seurata tarkasti. Kylothorax-tapauksia on myös raportoitu potilailla, joilla on pleuraeffuusio (ks. kohta 4.8).

Keuhkovaltimoiden verenpainetauti (pulmonaaliarteriahypertensio, PAH)

Dasatinibihoitoon yhteydessä on ilmoitettu haittavaikutuksena keuhkovaltimoiden verenpainetauti (prekapillaarista pulmonaaliarteriahypertensio, joka on vahvistettu sydämen oikean puolen katetrisaatiolla, ks. kohta 4.8). Ilmoitusten mukaan PAH on ilmennyt dasatinibihoitoon aloittamisen jälkeen, yli vuodenkin hoidon jälkeen.

Dasatinibihoito tulisi aloittaa vasta kun on selvitetty, ettei potilaalla ole sydämeen ja keuhkoihin liittyvän sairauden merkkejä ja oireita. Sydämen kaikututkimus on tehtävä hoitoa aloitettaessa jokaiselle potilaalle, jolla on sydänsairauden oireita, ja sen tekemistä on harkittava sellaiselle potilaalle, jolla on sydän- tai keuhkosairauden riskitekijöitä. Jos potilaalla ilmenee dasatinibihoitoon aloittamisen jälkeen hengenahdistusta ja väsymystä, näiden oireiden tavalliset aiheuttajat (mm.

pleuraeffuusio, keuhkoedeema, anemia, keuhkoinfiltraatti) on poissuljettava. Tutkimusten ajaksi dasatinibihoito on joko keskeytettävä tai dasatinibiannosta on pienennettävä ei-hematologisten haittavaikutusten hoidosta annettujen suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.2). Jos oireille ei löydy selitystä tai hoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen ei kohenna potilaan tilaa, PAH:n mahdollisuus on tutkittava. PAH tulee diagnosoida tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos potilaalla vahvistetaan PAH, dasatinibihoito on lopetettava pysyvästi. Potilasta on seurattava tavanomaisen käytännön mukaisesti. Kun dasatinibihoito on lopetettu, hemodynaamisten ja kliinisten tutkimusten tulokset ovat joillakin dasatinibihoitoa saaneilla PAH-potilailla parantuneet.

QT-ajan piteneminen

In vitro -kokeista saadut tiedot viittaavat siihen, että dasatinibi voi pidentää sydämen kammioiden repolarisaatiota (QT-aika) (ks. kohta 5.3). Faasin III kliinisessä tutkimuksessa, jossa vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilaista 258 sai dasatinibihoitoa ja 258 imatinibihoitoa, raportoitiin kummassakin ryhmässä 1 potilaalla (< 1 %) haittavaikutuksena QTc-ajan pidentymistä, kun seuranta oli kestänyt vähintään 60 kuukautta. QTcF-ajan muutosten mediaani lähtötasosta oli 3,0 millisekuntia dasatinibihoitoa saaneilla potilailla ja 8,2 millisekuntia imatinibihoitoa saaneilla. Yhdellä potilaalla (< 1 %) kummassakin ryhmässä havaittiin QTcF > 500 millisekuntia. Faasin II kliinisissä tutkimuksissa leukemiaa sairastavilla, dasatinibilla hoidetuilla 865 potilaalla keskimääräiset QTc-ajan muutokset lähtötasosta Friderician menetelmällä (QTcF) olivat 4–6 millisekuntia; ylempi 95 %:n luottamusväli kaikille lähtötason keskimääräisille muutoksille oli < 7 millisekuntia (ks. kohta 4.8).

Kliinisissä tutkimuksissa 2 182 potilaalla, joilla aikaisempi hoito imatinibi mukaan lukien ei tuottanut tulosta tai potilaat eivät sietäneet sitä ja jotka saivat dasatinibia, 15 (1 %) QTc-ajan pidentymistapausta raportoitiin haittavaikutukseksi. Kahdellakymmenellä yhdellä näistä potilaista (1 %) esiintyi > 500 millisekunnin QTcF.

Dasatinibia tulee antaa varoen potilaille, joilla QTc on pidentynyt tai se saattaa pidentyä. Näihin kuuluvat potilaat, joilla on hypokalemiaa tai hypomagneemiaa, potilaat, joilla on synnynnäinen pitkä QT-aika sekä rytmihäiriölääkkeitä tai muita QT-ajan pidentymistä aiheuttavia lääkevalmisteita ja kumulatiivista suuriannoksista antrasykliinihoitoa saavat potilaat. Hypokalemia tai hypomagneemia tulee korjata ennen dasatinibin antoa.

Sydämeen liittyvät haittavaikutukset

Dasatinibia tutkittiin satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa 519 potilaalla, joilla oli vastadiagnosoitu kroonisen vaiheen KML, mukaan lukien potilaat, joilla oli aikaisempi sydänsairaus. Dasatinibihoitoa saaneilla potilailla raportoitiin seuraavia sydämeen liittyviä haittavaikutuksia: sydämen vajaatoiminta/sydämen toimintahäiriö, perikardiaalinen effuusio, sydämen rytmihäiriöt, sydämentykytys, QT-ajan pidentyminen ja sydäninfarkti (myös kuolemaan johtaneet tapaukset). Sydämeen liittyviä haittavaikutuksia esiintyi useammin potilailla, joilla oli riskitekijöitä tai aikaisemmin esiintynyt sydänsairaus. Potilaita, joilla on riskitekijöitä (esim. hypertensio, hyperlipidemia, diabetes) tai aikaisempi sydänsairauksien historia (esim. sepelvaltimon perkutaaninen toimenpide, osoitettu sepelvaltimotauti), on huolellisesti seurattava sydämen toimintahäiriöön liittyvien kliinisten merkkien tai oireiden, kuten rintakipu, hengenahdistus tai hikoilu, varalta.

Jos näitä kliinisiä merkkejä tai oireita kehittyi, lääkärin on keskeytettävä dasatinibin antaminen ja harkittava vaihtoehdoisen KML hoidon tarvetta. Oireiden häviämisen jälkeen on kliinisesti arvioitava dasatinibihoidon uudelleen aloitus. Dasatinibihoitoa voidaan jatkaa alkuperäisellä annoksella lievien/keskivaikeiden haittavaikutusten (< 2. asteen) jälkeen ja annostasolla pienennetyllä annoksella vakavien (> 3. asteen) haittavaikutusten jälkeen (ks. kohta 4.2). Hoitoa jatkavia potilaita on seurattava säännöllisin väliajoin.

Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana potilaita, joilla oli hoitamaton tai merkittävä kardiovaskulaarisairaus.

Tromboottinen mikroangiopatia (TMA)

BCR-ABL-tyrosiinikinaasin estäjien käyttöön on liittynyt tromboottista mikroangiopatiaa (TMA), ja yksittäisiä tapauksia on ilmoitettu myös dasatinibin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos dasatinibia

saavalla potilaalla havaitaan TMA:han liittyviä laboratoriolöydöksiä tai kliinisiä löydöksiä, dasatinibihoito on keskeytettävä ja TMA:n mahdollisuus on arvioitava huolellisesti, mukaan lukien ADAMTS13-aktiivisuus ja anti-ADAMTS13-vasta-ainemääritys. Jos anti-ADAMTS13-vasta-aineet ovat koholla ja ADAMTS13-aktiivisuus on vähäistä, dasatinibihoitoa ei pidä aloittaa uudelleen.

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoitumista on tapahtunut kyseisen viruksen pysyvillä kantajilla sen jälkeen, kun potilas on saanut BCR-ABL-tyrosiinkininaasin estäjiä. Tämä aiheutti joissakin tapauksissa maksan vajaatoimintaa tai fulminanttia hepatiittia, joka johti maksansiirtoon tai kuolemaan. Potilaat on testattava hepatiitti B -viruksen varalta ennen dasatinibihoitoa aloittamista. Maksasairauksien ja hepatiitti B:n hoitoon perehtyneitä asiantuntijoita on kuultava ennen hoidon aloittamista, jos potilaan hepatiitti B -serologia on positiivinen (mukaan lukien potilaat, joilla sairaus on aktiivinen) ja jos potilas saa positiivisen hepatiitti B -testituloksen hoidon aikana. Hepatiitti B -viruksen kantajia, jotka tarvitsevat dasatinibihoitoa, on seurattava tarkasti aktiivisen hepatiitti B -virusinfektion oireiden varalta koko hoidon ajan ja useita kuukausia hoidon jälkeen (ks. kohta 4.8).

Vaikutukset pediatrien potilaiden kasvuun ja kehitykseen

Dasatinibin tutkimuksissa, joihin osallistui imatinibille resistenttejä/intolerantteja pediatria Ph+ CP-KML -potilaita ja hoitamattomia pediatria Ph+ CP-KML -potilaita, vähintään kahden vuoden hoidon jälkeen 6:lla (4,6 %) potilaalla ilmoitettiin hoidosta johtuvia luiden kasvuun ja kehitykseen liittyviä haittavaikutuksia, joista yksi tapaus oli vaikeusasteeltaan vaikea (asteen 3 kasvuhäiriö). Näissä kuudessa tapauksessa haittavaikutukset olivat epifyysin luutumisen hidastuminen, osteopenia, kasvuhäiriö ja gynekomastia (ks. kohta 5.1). Tuloksia on vaikeaa tulkita kroonisten sairauksien, kuten KML:n, yhteydessä, ja ne vaativat pitkäaikaista seuranta.

Tutkimuksissa, joissa tutkittiin dasatinibia yhdessä kemoterapian kanssa ja joihin osallistui vastadiagnosoituja pediatria Ph+ ALL -potilaita, 1:llä (0,6 %) potilaalla ilmoitettiin enintään kahden vuoden hoidon jälkeen hoidosta johtuvia luiden kasvuun ja kehitykseen liittyviä haittavaikutuksia. Kyseessä oli 1. asteen osteopenia.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu kasvuhäiriöitä dasatinibihoitoa saaneilla pediatrialla potilailla (ks. kohta 4.8). Pediatrien potilaiden luiden kasvun ja kehityksen seuranta suositellaan.

Apuaineet

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Isopropyylialkoholi

Tämä lääkevalmiste sisältää isopropyylialkoholia valmistusprosessin jäämänä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkeaineet, jotka saattavat lisätä dasatinibin pitoisuuksia plasmassa

In vitro -tutkimukset osoittavat, että dasatinibi on CYP3A4:n substraatti. Dasatinibin ja voimakkaiden CYP3A4-entsyymiä inhiboivien lääkevalmisteiden tai aineiden (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, ritonaviiri, telitromysiini, greippimehu) käyttö samanaikaisesti saattaa lisätä dasatinibialtistusta. Siksi voimakkaan CYP3A4:n estäjän systeemistä antoa dasatinibia saaville potilaille ei suositella (ks. kohta 4.2).

In vitro -tutkimusten perusteella dasatinibi sitoutuu noin 96-prosenttisesti plasman proteiineihin kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina. Dasatinibin yhteisvaikutuksia muiden proteiineihin sitoutuvien lääkevalmisteiden kanssa ei ole tutkittu. Syrjäytymisen mahdollisuutta ja sen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Lääkeaineet, jotka saattavat pienentää dasatinibin pitoisuuksia plasmassa

Kun dasatinibia annettiin sen jälkeen, kun rifampisiiniä, voimakasta CYP3A4-induktoria, oli annettu 600 mg iltaisin 8 päivän ajan, dasatinibin AUC pieneni 82 %. Muut CYP3A4-aktiivisuutta lisäävät lääkevalmisteet (esim. deksametasoni, fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali tai kasvirohdosvalmisteet, jotka sisältävät *Hypericum perforatumia* eli mäkikuismaa) saattavat lisätä dasatinibin metaboliaa ja pienentää sen pitoisuutta plasmassa. Sen vuoksi voimakkaiden CYP3A4-induktorien ja dasatinibin samanaikaista käyttöä ei suositella. Potilaiden, joille rifampisiini tai muu CYP3A4-induktori on indisoitu, tulee käyttää vaihtoehtoisia, heikommin entsyymejä indusoivia lääkevalmisteita. Deksametasonin, heikon CYP3A4:n induktorin, samanaikainen käyttö dasatinibin kanssa sallitaan; dasatinibin AUC:n odotetaan pienenevän noin 25 % deksametasonin samanaikaisen käytön takia, mikä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkitsevää.

H₂-reseptorinsalpaajat ja protonipumpun estäjät

Pitkäaikainen vatsahappojen erityksen estäminen H₂-salpaajilla tai protonipumpun estäjillä (esim. famotidiini ja omepratsoli) vähentää todennäköisesti dasatinibialtistusta. Kerta-annostutkimuksessa terveillä koehenkilöillä famotidiinin anto 10 tuntia ennen dasatinibin kerta-annosta pienensi dasatinibialtistusta 61 %. Tutkimuksessa, jossa 14 terveelle koehenkilölle annettiin dasatinibia 100 mg kerta-annos 22 tuntia sen jälkeen, kun koehenkilöille oli saavutettu neljän päivän 40 mg:n omepratsoliannoksen jälkeen vakaa tila, dasatinibin AUC-arvo pieneni 43 % ja C_{max}-arvo 42 %. dasatinibihoitoa saaville potilaille tulisi harkita antasidien antoa H₂-salpaajien ja protonipumpun estäjien sijaan (ks. kohta 4.4).

Antasidit

Ei-kliiniset tiedot osoittavat, että dasatinibin liukoisuus riippuu pH:sta. Kun terveille koehenkilöille annettiin samanaikaisesti alumiinihydroksidi/magnesiumhydroksidi-antasideja ja kerta-annos dasatinibia, pieneni AUC 55 % ja C_{max} 58 %. Kun antasidit annettiin 2 tuntia ennen dasatinibikerta-annosta, ei havaittu oleellisia dasatinibin pitoisuuden tai altistuksen muutoksia. Siten antasideja voidaan antaa vähintään 2 tuntia ennen dasatinibia tai 2 tuntia dasatinibin jälkeen (ks. kohta 4.4).

Lääkeaineet, joiden pitoisuutta plasmassa dasatinibi saattaa muuttaa

Dasatinibin ja CYP3A4:n substraatin samanaikainen käyttö saattaa lisätä altistusta CYP3A4:n substraatille. Terveillä koehenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa dasatinibin 100 mg:n kerta-annos suurensi simvastatiinin, tunnetun CYP3A4:n substraatin, AUC-arvoa 20 % ja C_{max}-arvoa 37 %. Vaikutus voi olla suurempi toistuvien dasatinibiannosten jälkeen. Siksi CYP3A4:n substraatteja, joilla on kapea terapeutinen alue (esim. astemitsoli, terfenadiini, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, bepridiili tai ergotalkaloidit [ergotamiini, dihydroergotamiini]) tulee antaa varoen potilaille, jotka saavat dasatinibia (ks. kohta 4.4). *In vitro* -tutkimusten perusteella interaktiot CYP2C8:n substraattien, kuten glitasonien, kanssa ovat mahdollisia.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty ainoastaan aikuisille.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehille ja naisille

Seksuaalisesti aktiivisten miesten ja hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Raskaus

Ihmisissä havaittuihin vaikutuksiin perustuen dasatinibin epäillään aiheuttavan synnynnäisiä epämuodostumia, mukaan lukien hermostoputken sulkeutumishäiriöitä ja sikiöön kohdistuvia farmakologisia haittavaikutuksia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Dasatinibia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa dasatinibilla. Jos dasatinibia käytetään raskauden aikana, potilaalle tulee kertoa mahdollisesta sikiöön kohdistuvasta riskistä.

Imetys

Tiedot dasatinibin erittymisestä ihmisen tai eläimen maitoon ovat riittämättömät/rajalliset. Fysikaalis-kemialliset ja saatavilla olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot dasatinibista viittaavat siihen, että dasatinibi erittyi rintamaitoon eikä riskiä rintaruokitulle lapselle voida poissulkea. Imetys on lopetettava dasatinibihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa dasatinibihoidolla ei todettu vaikutusta uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Lääkäreiden ja muiden terveydenhuollon ammattilaisten on kerrottava soveltuvan ikäisille miehille dasatinibin mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ja siemennesteen tallettamisen mahdollisuudesta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Dasatinibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille tulee kertoa, että heillä saattaa ilmetä haittavaikutuksia, kuten huimausta tai näön sumenemista, dasatinibihoidon aikana. Sen takia varovaisuutta suositellaan noudatettavaksi ajettaessa autoa tai käytettäessä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Alla esitetyt tiedot koskevat kaikkia dasatinibiannoksia yksilääkehoitoina, joita on testattu kliinisissä tutkimuksissa (N = 2 900), mukaan lukien 324 vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-aikuispotilasta, 2 388 imatinibille resistenttiä tai intoleranttia kroonisen tai edenneen vaiheen KML- tai Ph+ ALL -aikuispotilasta sekä 188 pediatria potilasta.

Niillä 2 712 aikuispotilaalla, joilla oli kroonisen vaiheen KML, edenneen vaiheen KML tai Ph+ ALL, hoidon keston mediaani oli 19,2 kuukautta (vaihteluväli 0–93,2 kk). Satunnaistetussa tutkimuksessa vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilaille annetun hoidon keston mediaani oli noin 60 kuukautta. Niillä 1 618 aikuispotilaalla, joilla oli kroonisen vaiheen KML, hoidon keston mediaani oli 29 kuukautta (vaihteluväli 0–92,9 kk). Niillä 1 094 aikuispotilaalla, joilla oli edenneen vaiheen KML tai Ph+ ALL, hoidon keston mediaani oli 6,2 kuukautta (vaihteluväli 0–93,2 kk). Pediatriassa tutkimuksissa 188 potilaalla hoidon keston mediaani oli 26,3 kuukautta (vaihteluväli 0–99,6 kk). Potilasryhmässä, jossa oli 130 dasatinibia saanutta pediatria potilasta, joilla oli kroonisen vaiheen KML, hoidon keston mediaani oli 42,3 kuukautta (vaihteluväli 0,1–99,6 kuukautta).

Suurin osa dasatinibilla hoidetuista potilaista sai haittavaikutuksia jossain vaiheessa. Dasatinibia saaneista yhteensä 2 712 aikuispotilaasta 520:lla (19 %) ilmeni hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia.

Dasatinibin turvallisuusprofiili oli pediatriassa Ph+ CP-KML -potilailla lääkemuo-
dosta riippumatta samankaltainen kuin aikuisilla. Pediatriassa potilailla ei kuitenkaan ilmoitettu perikardiaalista effuusiota, pleuraeffuusiota, keuhkoedeemaa eikä keuhkoverenpainetautiä. Dasatinibia saaneista 130 pediatriassa potilaasta, joilla oli CP-KML, 2:lla (1,5 %) ilmeni hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia.

Taulukko haittavaikutuksista

Seuraavat haittavaikutukset, lukuun ottamatta laboratoriotestipoikkeavuuksia, raportoitiin dasatinibilla yksilääkehoitona hoidetuilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen (taulukko 5). Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmittäin ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), tuntematon (koska saatavilla oleva markkinoille tulon jälkeinen tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5: Yhteenvetotaulukko haittavaikutuksista

Infektiot	
<i>Hyvin yleinen</i>	infektio (mukaan lukien bakteeri-, virus-, sieni- ja määrittämätön infektio)
<i>Yleinen</i>	pneumonia (myös bakteeri-, virus- ja sieniperäinen), ylähengitysteiden infektio/tulehdus, herpesvirusinfektio (mukaan luettuna sytomegalovirus CMV), enterokoliitti, sepsis (mukaan lukien melko harvinaiset kuolemaan johtaneet tapaukset)
<i>Tuntematon</i>	hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen
Veri ja imukudos	
<i>Hyvin yleinen</i>	myelosuppressio (myös anemia, neutropenia, trombositopenia)
<i>Yleinen</i>	kuumeinen neutropenia
<i>Melko harvinainen</i>	lymfadenopatia, lymfositopenia
<i>Harvinainen</i>	puhdas punasoluaplasia
Immuunijärjestelmä	
<i>Melko harvinainen</i>	yliherkkyys (myös kyhmyruusu)
<i>Harvinainen</i>	anafylaktinen sokki
Umpieritys	
<i>Melko harvinainen</i>	kilpirauhasen vajaatoiminta
<i>Harvinainen</i>	kilpirauhasen liikatoiminta, kilpirauhastulehdus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
<i>Yleinen</i>	ruokahalun häiriöt ^a , hyperurikemia
<i>Melko harvinainen</i>	tuumorilyysioireyhtymä, elimistön kuivuminen, hypoalbuminemia, hyperkolesterolemia
<i>Harvinainen</i>	diabetes mellitus
Psyykkiset häiriöt	
<i>Yleinen</i>	depressio, unettomuus
<i>Melko harvinainen</i>	ahdistuneisuus, sekavuustila, mielialan ailahtelu, heikentynyt libido
Hermosto	
<i>Hyvin yleinen</i>	päänsärky
<i>Yleinen</i>	neuropatia (mukaan lukien perifeerinen neuropatia), huimaus, makuhäiriö, uneliaisuus
<i>Melko harvinainen</i>	keskushermoston verenvuoto ^{*b} , pyörtäminen, vapina, amnesia, tasapainohäiriö
<i>Harvinainen</i>	aivoverenkierron häiriöt, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt (TIA), kouristuskohtaus, näköhermon tulehdus, kasvohermon halvaus, dementia, ataksia
Silmät	
<i>Yleinen</i>	näön häiriöt (mukaan lukien näköhäiriö, näön samentuminen ja näön tarkkuuden alentuminen), kuivasilmäisyys
<i>Melko harvinainen</i>	näön heikkeneminen, konjunktiviitti, valonarkuus, kyynelvuodon lisääntyminen
Kuulo ja tasapainoelin	
<i>Yleinen</i>	tinnitus
<i>Melko harvinainen</i>	kuulonmenetykset, vertigo
Sydän	
<i>Yleinen</i>	sydämen kongestiivinen vajaatoiminta / sydämen toimintahäiriö ^{*c} , perikardiaalinen effuusio [*] , rytmihäiriöt (myös takykardia), palpitaatiot

<i>Melko harvinainen</i>	sydäninfarkti (mukaan lukien kuolemaan johtaneet)*, pidentynyt QT-aika elektrokardiogrammissa*, perikardiitti, kammioarytmia (myös kammiotakykardia), angina pectoris, kardiomegalia, epänormaali T-aalto elektrokardiogrammissa, kohonnut troponiiniarvo
<i>Harvinainen</i>	cor pulmonale, sydänlihastulehdus, akuutti sepelvaltimotautikohtaus, sydämenpysähdys, PR-välin pidentyminen elektrokardiogrammissa, sepelvaltimotauti, pleuroperikardiitti
<i>Tuntematon</i>	eteisvärinä/eteislepatus
Verisuonisto	
<i>Hyvin yleinen</i>	verenvuoto* ^d
<i>Yleinen</i>	hypertensio, punastuminen
<i>Melko harvinainen</i>	hypotensio, tromboflebiitti, tromboosi
<i>Harvinainen</i>	syvä laskimotukos, embolia, livedo reticularis (sinikalpeus)
<i>Tuntematon</i>	tromboottinen mikroangiopatia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
<i>Hyvin yleinen</i>	pleuraeffuusio*, hengenahdistus
<i>Yleinen</i>	keuhkoedeema*, pulmonaalinen hypertensio*, keuhkoinfiltraatio, pneumoniitti, yskä
<i>Melko harvinainen</i>	keuhkovaltimoiden verenpainetauti, bronkospasmi, astma, kylothorax*
<i>Harvinainen</i>	keuhkoembolia, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä
<i>Tuntematon</i>	interstitiaalinen keuhkosairaus
Ruoansulatuselimistö	
<i>Hyvin yleinen</i>	ripuli, oksentelu, pahoinvointi, mahakipu
<i>Yleinen</i>	maha-suolistoverenvuoto*, koliitti (myös neutropeeninen koliitti), gastriitti, limakalvotulehdus (mukaan lukien mukosiitti / stomatiitti), dyspepsia, vatsan pingottuminen, ummetus, suun pehmytkudossairaus
<i>Melko harvinainen</i>	haimatulehdus (myös akuutti haimatulehdus), ylemmän maha-suolikanavan haavauma, esofagiitti, askites*, peräaukon haavauma, dysfagia, gastroesofageaalinen refluksitauti
<i>Harvinainen</i>	proteiinia menettävä gastroenteropatia, ileus, peräaukon fisteli
<i>Tuntematon</i>	kuolemaan johtava maha-suolikanavan verenvuoto
Maksa ja sappi	
<i>Melko harvinainen</i>	hepatiitti, kolekystiitti, kolestaasi
Iho ja ihonalainen kudokset	
<i>Hyvin yleinen</i>	ihottuma*
<i>Yleinen</i>	hiustenlähtö, dermatiitti (myös ekseema), kutina, akne, kuiva iho, urtikaria, liihakiloilu
<i>Melko harvinainen</i>	neutrofiilinen dermatoosi, valoyliherkkyys, pigmenttihäiriö, pannikuliitti, ihoaavauma, rakkulaihottumat, kynnen rakennehäiriöt, käsi-jalkaoireyhtymä (kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia), hiushäiriö
<i>Harvinainen</i>	leukosytoklastinen verisuonitulehdus, ihon sidekudostuminen
<i>Tuntematon</i>	Stevens–Johnsonin oireyhtymä ^f
Luusto, lihakset ja sidekudos	
<i>Hyvin yleinen</i>	lihaskipu ja luustokipu ^g
<i>Yleinen</i>	nivelkipu, myalgia, lihasheikkous, tuki- ja liikuntaelinten jäykkyys, lihasspasmi
<i>Melko harvinainen</i>	rabdomyolyyysi, luukuolio, lihastulehdus, jännetulehdus, niveltulehdus
<i>Harvinainen</i>	epifyysin luutumisen hidastuminen ^h , kasvuhäiriö ^h
Munuaiset ja virtsatie	
<i>Melko harvinainen</i>	munuaistoiminnan heikkeneminen (myös munuaisten vajaatoiminta), tiheä virtsaamistarve, proteinuria
<i>Tuntematon</i>	nefroottinen oireyhtymä
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat	
<i>Harvinainen</i>	keskenmeno

Sukupuolielimet ja rinnat	
<i>Melko harvinainen</i>	gynekomastia, kuukautishäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
<i>Hyvin yleinen</i>	perifeerinen edeema ⁱ , väsymys, kuume, kasvoedeema ⁱ
<i>Yleinen</i>	voimattomuus, kipu, rintakipu, yleistynyt edeema ^{*k} , vilunväristykset
<i>Melko harvinainen</i>	huonovointisuus, muu pinnallinen edeema ^l
<i>Harvinainen</i>	kävelyhäiriö
Tutkimukset	
<i>Yleinen</i>	painonlasku, painonnousu
<i>Melko harvinainen</i>	kohonnut veren kreatiini-kinaasiarvo, kohonnut glutamyyli-transferaasiarvo
Vammat ja myrkytykset	
<i>Yleinen</i>	ruhjeet

^a Kattaa seuraavat: ruokahalun heikkeneminen, varhainen kylläisyydentunne, ruokahalun lisääntyminen.

^b Kattaa seuraavat: keskushermoston verenvuoto, aivojen verenpurkauma, aivoverenvuoto, kovakalvon ulkopuolinen verenpurkauma, kallonsisäinen verenvuoto, hemorraginen aivohalvaus, lukinkalvonalainen verenvuoto, kovakalvonalainen verenpurkauma ja kovakalvonalainen verenvuoto.

^c Kattaa seuraavat: aivojen natriureettisen peptidipitoisuuden suureneminen, sydämen kammion toimintahäiriö, sydämen vasemman kammion toimintahäiriö, sydämen oikean kammion toimintahäiriö, sydämen vajaatoiminta, akuutti sydämen vajaatoiminta, krooninen sydämen vajaatoiminta, kongestivinen sydämen vajaatoiminta, kardiomyopatia, kongestivinen kardiomyopatia, diastolinen toimintahäiriö, ejektiofraktion pienentyminen ja ventrikulaarinen vajaatoiminta, sydämen vasemman kammion vajaatoiminta, sydämen oikean kammion vajaatoiminta ja ventrikulaarinen hypokinesia.

^d Ei kata seuraavia: ruoansulatuskanavan verenvuoto ja keskushermoston verenvuoto; nämä haittavaikutukset on esitetty

kohdissa ruoansulatuselimistö ja hermosto.

^e Kattaa seuraavat: lääkeainehottuma, punoitus, erythema multiforme, erythroosi, hilseilevä ihottuma, yleistynyt punoitus, genitaalialueen ihottuma, kuumuuden laukaiseva ihottuma, milia (luufinit), miliaria (hikirakkulatauti), märkärakkulainen psoriaasi, ihottuma, punoittava ihottuma, follikulaarinen ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, pustuloosinen ihottuma, rakkuläihottuma, ihoärsytys, toksinen ihottuma, rakkulainen nokkosihottuma ja verisuonitulehduksen aiheuttama ihottuma.

^f Markkinoille saattamisen jälkeen on raportoitu yksittäisiä Stevens-Johnsonin oireyhtymätapauksia. Ei voitu määrittellä, olivatko havaitut ihon ja limakalvon haittavaikutukset yhteydessä dasatinibin vai muihin samanaikaisesti käytettyihin lääkevalmisteisiin.

^g Lihas- ja luustokipua on ilmoitettu hoidon aikana tai sen lopettamisen jälkeen.

^h Pediatriisissa tutkimuksissa esiintymistiheydeksi on ilmoitettu yleinen.

ⁱ Gravitaatioedeema, paikallistunut edeema, perifeerinen edeema.

^j Silmän sidekalvon edeema, silmien edeema, silmien turvotus, silmäluomien edeema, kasvojen edeema, huulten edeema, makulaarinen edeema, suun edeema, orbitaalinen edeema, periorbitaalinen edeema, kasvojen turvotus.

^k Nesteylimäärä, nesteretentio, maha-suolikanavan edeema, yleistynyt edeema, perifeerinen turvotus, edeema, sydäntaudista johtuva edeema, perinefriittinen effuusio, toimenpiteen jälkeinen edeema, viskeraalinen edeema.

^l Sukuelinten turvotus, leikkaushaavan edeema, sukuelinten edeema, siittimen edeema, siittimen turvotus, kivespussin edeema, ihoturvotus, kivesten turvotus, vulvovaginaalinen turvotus.

* Lisätietoja, ks. kohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Myelosuppressio

Dasatinibihoitoon liittyy anemiaa, neutropeniaa ja trombosytopeniaa. Näitä ilmenee aikaisemmin ja useammin potilailla, joilla on edenneen vaiheen KML tai Ph+ ALL, kuin potilailla, joilla on kroonisen vaiheen KML (ks. kohta 4.4).

Verenvuoto

Dasatinibia saavilla potilailla raportoitiin lääkkeen käyttöön liittyviä verenvuotoa koskevia haittavaikutuksia, jotka vaihtelivat pienistä verenpurkaumista ja nenäverenvuodosta 3. ja 4. asteen ruoansulatuskanavan ja keskushermoston verenvuotoihin (ks. kohta 4.4).

Nesteretentio

Termillä ”nesteretentio” voidaan yhteisesti kuvailla monenlaisia haittavaikutuksia kuten pleuraeffuusio, askites, keuhkoedeema ja perikardiaalinen effuusio, johon voi liittyä pinnallista edeemaa. Vastadiagnosoitua kroonisen vaiheen KML:aa koskeneessa tutkimuksessa todettiin seuraavia dasatinibiin liittyneitä nesteretentiotia koskevia haittavaikutuksia, kun seuranta oli kestänyt vähintään 60 kuukautta: pleuraeffuusio (28 %), pinnallinen edeema (14 %), keuhkoverenpainetauti (5 %), yleistynyt edeema (4 %) ja perikardiaalinen effuusio (4 %). Potilaista < 2 %:lla raportoitiin kongestiivinen sydämen vajaatoiminta / sydämen toimintahäiriö ja keuhkoedeema.

Dasatinibiin liittyneen pleuraeffuusion (kaikki vaikeusasteet) kumulatiivinen esiintymistiheys oli 10 % 12 kuukauden kohdalla, 14 % 24 kuukauden kohdalla, 19 % 36 kuukauden kohdalla, 24 % 48 kuukauden kohdalla ja 28 % 60 kuukauden kohdalla. Pleuraeffuusio oli uusiutuva yhteensä 46 dasatinibilla hoidetulla potilaalla. Potilaista 17:llä ilmeni 2 erillistä pleuraeffuusion liittyvää haittavaikutusta, 6:lla 3 haittavaikutusta, 18:lla 4–8 haittavaikutusta ja 5:lla > 8 haittavaikutusta.

Dasatinibiin liittynyt 1. tai 2. asteen pleuraeffuusio ilmeni ensimmäisen kerran 114 viikon (mediaani, vaihteluväli 4–299 viikkoa) kuluttua. Dasatinibiin liittyneet pleuraeffuusiot olivat vaikeita (3. tai 4. aste) alle 10 %:lla kaikista pleuraeffuusion saaneista potilaista. Dasatinibiin liittynyt \geq 3. asteen pleuraeffuusio ilmeni ensimmäisen kerran 175 viikon (mediaani, vaihteluväli 114–274 viikkoa) kuluttua. Dasatinibiin liittyneen pleuraeffuusion (kaikki vaikeusasteet) keston mediaani oli 283 päivää (~40 viikkoa).

Pleuraeffuusio oli tavallisesti palautuva, ja se hoidettiin keskeyttämällä dasatinibihoito ja käyttämällä diureetteja tai muita asianmukaisia tukihoidotoimia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Dasatinibihoitoon liittynyt pleuraeffuusio ilmeni 73 potilaalla, joista 45:n (62 %) hoito keskeytettiin ja 30:n (41 %) annosta pienennettiin. Lisäksi 34:lle (47 %) potilaalle annettiin diureetteja, 23:lle (32 %) kortikosteroideja ja 20:lle (27 %) sekä kortikosteroideja ja diureetteja. Yhdeksälle (12 %) potilaalle tehtiin hoidollinen pleurapunktio.

Dasatinibihoitoa saaneista 6 %:lla hoito keskeytettiin lääkkeeseen liittyneen pleuraeffuusion vuoksi. Pleuraeffuusio ei heikentänyt potilaiden kykyä saavuttaa vaste. Pleuraeffuusion saaneista dasatinibiryhmän potilaista 96 % saavutti täydellisen sytogeneettisen vasteen (cCCyR), 82 % saavutti merkittävän molekulaarisen vasteen (MMR) ja 50 % molekulaarisen vasteen 4,5 login aleneman (MR4,5) hoidon keskeytyksistä tai annosmuutoksista huolimatta.

Kohdassa 4.4 on lisätietoja potilaista, joilla on kroonisen vaiheen KML, edenneen vaiheen KML tai Ph+ ALL. Kylothorax-tapauksia on raportoitu potilailla, joilla on pleuraeffuusio. Jotkin kylothorax-tapaukset poistuivat, kun dasatinibin anto lopetettiin, keskeytettiin tai kun annosta pienennettiin, mutta suurimmassa osassa tapauksista tarvittiin lisähoitoa.

Keuhkovaltimoiden verenpainetauti (pulmonaaliarteriahypertensio, PAH)

Dasatinibialtistuksen yhteydessä on ilmoitettu haittavaikutuksena PAHia (prekapillaarista pulmonaaliarteriahypertensiota, joka on vahvistettu sydämen oikean puolen katetrisaatiolla). Ilmoitusten mukaan PAH on ilmennyt dasatinibihoiton aloittamisen jälkeen, yli vuodenkin hoidon jälkeen. Potilaat, joilla on ilmoitettu PAH dasatinibihoiton aikana, ovat usein käyttäneet muita lääkevalmisteita samanaikaisesti tai heillä on ollut muita sairauksia pahanlaatuisen perussairautensa lisäksi. Kun dasatinibihoito on lopetettu, hemodynaamisten ja kliinisten tutkimusten tulokset ovat joillakin PAH-potilailla parantuneet.

QT-ajan pidentyminen

Faasin III tutkimuksessa vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilailla, yhdellä potilaalla (< 1 %) dasatinibihoitoa saaneista oli QTcF > 500 millisekuntia, kun seuranta oli kestänyt vähintään 12 kuukautta (ks. kohta 4.4). Kun seuranta oli kestänyt vähintään 60 kuukautta, yhdelläkään muulla potilaalla ei ollut raportoitu > 500 millisekunnin QTcF-aikoja.

Viidessä faasin II kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla aikaisempi imatinibihoito ei tuottanut tulosta, tai potilaat eivät sietäneet sitä, oli mukana 865 potilasta, jotka saivat dasatinibia 70 mg kahdesti vuorokaudessa. Toistetut EKG:t otettiin ennalta määrättyinä ajankohtina ennen hoitoa ja hoidon aikana. EKG:t tulkittiin keskitetysti. QT-aika suhteutettiin sydämen sykkeeseen Friderician menetelmällä. Päivänä 8 kaikkina annosten ottamisen jälkeisinä ajankohtina keskimääräiset muutokset lähtötason QTcF-ajasta olivat 4-6 millisekuntia; (95 %:n luottamusvälin yläraja oli < 7 millisekuntia). 2 182 potilaalla, joilla aikaisempi imatinibihoito ei tuottanut tulosta, tai potilaat eivät sietäneet sitä, ja jotka saivat dasatinibihoitoa, 15 (1 %) QTc-ajan pidentymistapausta raportoitiin haittavaikutuksena.

Kahdellakymmenelläyhdeellä potilaalla (1 %) QTcF oli yli 500 millisekuntia (ks. kohta 4.4).

Sydämeen liittyvät haittavaikutukset

Potilaita, joilla on riskitekijöitä tai aikaisempi sydänsairauksihistoria, on huolellisesti seurattava sydämen toimintahäiriöön liittyvien kliinisten merkkien tai oireiden varalta sekä tarvittaessa hoidettava asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoitumista on ilmoitettu BCR-ABL-tyrosiinikinaasin estäjien käytön yhteydessä. Tämä aiheutti joissakin tapauksissa maksan vajaatoimintaa tai fulminanttia hepatiittia, joka johti maksansiirtoon tai kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Annoksen optimointia koskeneessa faasin III tutkimuksessa potilailla, joilla oli kroonisen vaiheen KML, ja joilla aikaisempi imatinibihoito ei tuottanut tulosta tai potilaat eivät sietäneet sitä, (hoidon mediaanikesto 30 kuukautta), pleuraeffuusiota ja sydämen kongestiivista vajaatoimintaa / sydämen toimintahäiriötä esiintyi vähemmän, kun dasatinibin annostus oli 100 mg kerran vuorokaudessa, kuin dasatinibin annostuksen ollessa 70 mg kahdesti vuorokaudessa. Myös myelosuppressiota esiintyi harvemmin hoitoryhmässä, jossa annostus oli 100 mg kerran vuorokaudessa (ks. alla Poikkeavuudet laboratoriotesteissä). Hoidon keston mediaani oli 37 kuukautta (vaihteluväli 1–91 kuukautta) ryhmässä, jonka annostus oli 100 mg kerran vuorokaudessa. Taulukossa 6a on esitetty valikoitujen haittavaikutusten kumulatiiviset esiintymistiheydet, jotka raportoitiin ryhmässä, joka sai suositeltua aloitusannosta 100 mg kerran vuorokaudessa.

Taulukko 6a: Valikoidut haittavaikutukset, joita raportoitiin faasin III annoksen optimointitutkimuksessa (imatinibilille intolerantti tai resistentti kroonisen vaiheen KML)^a

	Seuranta vähintään 2 vuotta		Seuranta vähintään 5 vuotta		Seuranta vähintään 7 vuotta	
	Kaikki asteet	Aste 3/4	Kaikki asteet	Aste 3/4	Kaikki asteet	Aste 3/4
Suosittelun termi	Prosenttia (%) potilaista					
Ripuli	27	2	28	2	28	2
Nesteretentio	34	4	42	6	48	7
Pinnallinen edeema	18	0	21	0	22	0
Pleuraeffuusio	18	2	24	4	28	5
Yleistynyt edeema	3	0	4	0	4	0
Perikardiaalinen effuusio	2	1	2	1	3	1
Keuhkoverenpainetauti	0	0	0	0	2	1
Verenvuoto	11	1	11	1	12	1
Maha-suolikanavan verenvuoto	2	1	2	1	2	1

^a Tulokset faasin III annoksen optimointitutkimuksesta, jossa käytettiin suositeltua aloitusannosta 100 mg kerran vuorokaudessa (n = 165)

Annoksen optimointia koskeneessa faasin III tutkimuksessa potilailla, joilla oli edenneen vaiheen KML ja Ph+ ALL, hoidon mediaanikesto oli 14 kuukautta akseleraatiovaiheen KML-potilailla, 3 kuukautta myelooisen blastikriisivaiheen KML-potilailla, 4 kuukautta lymfaattisen blastikriisivaiheen KML-potilailla ja 3 kuukautta Ph+ ALL -potilailla. Taulukossa 6b on esitetty valikoidut haittavaikutukset, joita raportoitiin käytettäessä suositeltua aloitusannosta 140 mg kerran vuorokaudessa. Tutkimuksessa arvioitiin myös hoitoa annostuksella 70 mg kahdesti vuorokaudessa. Hoito 140 mg:lla kerran vuorokaudessa oli yhtä tehokas kuin 70 mg:lla kahdesti vuorokaudessa, mutta ensin mainitun hoito-ohjelman turvallisuusprofiili oli edullisempi.

Taulukko 6b: Valikoidut haittavaikutukset, joita raportoitiin faasin III annoksen optimointitutkimuksessa: edenneen vaiheen KML ja Ph+ ALL^a

140 mg kerran vuorokaudessa n = 304		
Suositeltu termi	Kaikki asteet	Aste 3/4
	Prosenttia (%) potilaista	
Ripuli	28	3
Nesteretentio	33	7
Pinnallinen edeema	15	< 1
Pleuraeffuusio	20	6
Yleistynyt edeema	2	0
Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta / sydämen toimintahäiriö ^b	1	0
Perikardiaalinen effuusio	2	1
Keuhkoedeema	1	1
Verenvuoto	23	8
Maha-suolikanavan verenvuoto	8	6

^a Faasin III annoksen optimointitutkimuksen viimeisellä, 2 vuoden seurantakäynnillä saadut tulokset potilaista, jotka saivat suositeltua aloitusannosta 140 mg kerran vuorokaudessa (n = 304).

^b Mukaan lukien kammion toimintahäiriö, sydämen vajaatoiminta, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kardiomyopatia, kongestiivinen kardiomyopatia, diastolinen toimintahäiriö, ejektiofraktion pieneneminen ja kammion vajaatoiminta.

Lisäksi kahdessa tutkimuksessa tutkittiin yhteensä 161:tä pediatria Ph+ ALL -potilasta, jotka saivat dasatinibihoitoa yhdessä kemoterapian kanssa. Pivotaalitutkimuksessa oli 106 pediatria potilasta, jotka saivat dasatinibihoitoa yhdessä kemoterapian kanssa jatkuvalla annosteluohjelmalla. Tukitutkimuksessa oli 55 pediatria potilasta, joista 35 sai dasatinibihoitoa yhdessä kemoterapian kanssa ei-jatkuvalla annosteluohjelmalla (kaksi viikkoa hoitoa, minkä jälkeen 1–2 viikkoa ilman hoitoa) ja 20 sai dasatinibihoitoa yhdessä kemoterapian kanssa jatkuvalla annosteluohjelmalla. Niiden 126 pediatria Ph+ ALL -potilaan, joita hoidettiin dasatinibilla jatkuvalla annosteluohjelmalla, hoidon keston mediaani oli 23,6 kuukautta (vaihteluväli 1,4–33 kuukautta).

Jatkuvalla annosteluohjelmalla hoitoa saaneista 126:sta pediatria Ph+ ALL -potilaasta 2:lla (1,6 %) ilmeni hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia. Taulukossa 7 on esitetty haittavaikutukset, joita raportoitiin näissä kahdessa tutkimuksessa ≤ 10 %:n esiintymistiheydellä niillä pediatria potilailla, jotka saivat hoitoa jatkuvalla annosteluohjelmalla. Huomattavaa on, että pleuraeffuusiota raportoitiin 7 potilaalla (5,6 %) tässä ryhmässä, eikä sitä siksi ole otettu mukaan taulukkoon.

Taulukko 7: Haittavaikutukset, joita raportoitiin ≥ 10 %:lla pediatria Ph+ ALL-potilaista, jotka saivat dasatinibihoitoa yhdessä kemoterapian kanssa jatkuvalla annosteluohjelmalla (N = 126)^a

Haittavaikutus	Prosenttia (%) potilaista	
	Kaikki asteet	Aste 3/4
Kuumeinen neutropenia	27,0	26,2
Pahoinvointi	20,6	5,6
Oksentelu	20,6	4,8
Vatsakipu	14,3	3,2
Ripuli	12,7	4,8
Kuume	12,7	5,6
Päänsärky	11,1	4,8
Ruokahalun heikkeneminen	10,3	4,8

^a Pivotaalitutkimuksessa oli yhteensä 106 potilasta, joista 24 sai oraalisuusensiota vähintään kerran, ja 8 potilasta näistä 24:stä sai ainoastaan oraalisuusensiota.

Poikkeavuudet laboratoriotesteissä

Hematologia

Faasin III tutkimuksessa vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilailla, jotka saivat dasatinibihoitoa, raportoitiin seuraavia 3. ja 4. asteen poikkeavuuksia laboratoriotesteissä, kun seuranta oli kestänyt vähintään 12 kuukautta: neutropenia (21 %), trombosytopenia (19 %) ja anemia (10 %). Kun seuranta oli kestänyt vähintään 60 kuukautta, neutropenian kumulatiivinen esiintymistiheys oli 29 %, trombosytopenian 22 % ja anemian 13 %.

Dasatinibihoitoa saaneilla vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilailla, jotka kokivat 3. tai 4. asteen myelosuppression, paraneminen tapahtui yleensä hoidon lyhyen keskeyttämisen jälkeen ja/tai annoksen pienentämisen seurauksena tai hoidon pysyvän keskeyttämisen jälkeen (1,6 % potilaista), kun seuranta oli jatkunut vähintään 12 kuukautta. Kun seuranta oli jatkunut vähintään 60 kuukautta, 3. tai 4. asteen myelosuppression vuoksi pysyvästi hoidon lopettaneiden potilaiden kumulatiivinen osuus oli 2,3 %.

KML-potilailla, joilla aikaisempi imatinibihoito ei tuottanut tulosta, tai potilaat eivät sietäneet hoitoa, sytopeniat (trombosytopenia, neutropenia ja anemia) olivat yleinen löydös. Sytopenioiden esiintyvyys riippui kuitenkin myös selkeästi sairauden vaiheesta. Asteen 3 tai 4 hematologiset poikkeavuudet esitetään taulukossa 8.

Taulukko 8: CTC-asteiden 3/4 hematologiset laboratoriotulosten poikkeavuudet kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla aikaisempi imatinibihoito ei tuottanut tulosta, tai potilaat eivät sietäneet sitä^a

	Krooninen vaihe (n = 165) ^b	Akseleraatiovaihe (n = 157) ^c	Myeloinen blastikriisivaihe (n = 74) ^c	Lymfaattinen blastikriisivaihe ja Ph+ ALL (n = 168) ^c
	Prosenttia (%) potilaista			
Hematologiset parametrit				
Neutropenia	36	58	77	76
Trombosytopenia	23	63	78	74
Anemia	13	47	74	44

^a Faasin III annoksen optimointitutkimuksen tulokset 2 vuoden seurannan kohdalla.

^b CA180-034-tutkimuksen tulokset suositellulla aloitusannoksella 100 mg kerran vuorokaudessa.

^c CA180-035-tutkimuksen tulokset suositellulla aloitusannoksella 140 mg kerran vuorokaudessa.

CTC-asteet: neutropenia (aste 3 $\geq 0,5 < 1,0 \times 10^9/l$, aste 4 $< 0,5 \times 10^9/l$); trombosytopenia (aste 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, aste 4 $< 25 \times 10^9/l$); anemia (hemoglobiini aste 3 $\geq 65 - < 80 \text{ g/l}$, aste 4 $< 65 \text{ g/l}$).

Asteen 3 tai 4 sytopeniaa ilmeni 100 mg:n päivittäisen kerta-annoksen ryhmässä 2 ja 5 vuoden kuluttua kumulatiivisesti samassa määrin: neutropenia (35 % vs 36 %), trombosytopenia (23 % vs 24 %) ja anemia (13 % vs 13 %).

Asteen 3 ja 4 myelosuppression saaneet potilaat toipuivat yleensä lyhyen annostelun keskeyttämisen ja/tai annoksen pienentämisen jälkeen; pysyvästi hoito lopetettiin 5 %:lla potilaista. Suurin osa potilaista jatkoi hoitoa ilman myelosuppression uudelleen ilmaantumista.

Biokemia

Vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilailla, jotka saivat dasatinibihoitoa, raportoitiin 3. tai 4. asteen hypofosfatemiaa 4 %:lla potilaista ja ≤ 1 % potilaista raportoitiin 3. tai 4. asteen transaminaasi-, kreatiniini- tai bilirubiinipitoisuuksien nousua, kun seuranta oli kestänyt vähintään 12 kuukautta. Kun seuranta oli kestänyt vähintään 60 kuukautta, 3. tai 4. asteen hypofosfatemian kumulatiivinen esiintymistiheys oli 7 %, 3. tai 4. asteen kreatiniini- ja bilirubiinipitoisuuksien nousun 1 % ja 3. tai 4. asteen transaminaasipitoisuuksien nousun 1 %. Dasatinibihoitoa ei keskeytetty näiden biokemiallisten laboratorioparametrien vuoksi.

2 vuoden seuranta

Asteen 3 ja 4 transaminaasi- tai bilirubiinipitoisuuksien suurenemista raportoitiin 1 %:lla kroonisen vaiheen KML-potilaista (imatinibihoito ei tuottanut tulosta, tai potilaat eivät sietäneet sitä), mutta

edenneen vaiheen KML-potilailla ja Ph+ ALL -potilailla suurenemista raportoitiin 1–7 %:lla. Se hoidettiin yleensä annosta pienentämällä tai hoidon lopettamisella. Annoksen optimointia koskeneessa faasin III tutkimuksessa kroonisen vaiheen KML:ssa asteen 3 tai 4 transaminaasi- tai bilirubiiniarvojen nousua todettiin ≤ 1 %:lla potilaista, ja se oli yhtä harvinaista kaikissa neljässä hoitoryhmässä. Faasin III annoksen optimointia koskeneessa tutkimuksessa edenneen vaiheen KML:ssa ja Ph+ ALL:ssa asteen 3 tai 4 transaminaasi- tai bilirubiiniarvojen nousua todettiin 1–5 %:lla potilaista kaikissa hoitoryhmissä.

Keskimäärin 5 %: lla dasatinibia saaneista potilaista, joilla oli normaali lähtöarvo, ilmeni asteen 3 tai 4 ohimenevää hypokalsemiaa jossain vaiheessa tutkimusta. Vähentyneeseen kalsiumin määrään ei yleensä liittynyt kliinisiä oireita. Asteen 3 tai 4 hypokalsemia korjaantui yleensä suun kautta otettavalla kalsiumin korvaushoidolla. Asteen 3 tai 4 hypokalsemiaa, hypokalsemiaa ja hypofosfatemiaa todettiin kaikissa KML:n vaiheissa, mutta ne olivat yleisempiä myelooisen tai lymfaattisen blastikriisivaiheen KML:aa ja Ph+ ALL:aa sairastavilla potilailla. Asteen 3 tai 4 kreatiniinipitoisuuden nousua esiintyi < 1 %:lla kroonisen vaiheen KML-potilaista ja yleisemmin, 1–4 %:lla, edenneen vaiheen KML-potilaista.

Pediatriset potilaat

Dasatinibin turvallisuusprofiili oli pediatrisilla Ph+ CP-KML -potilailla, jotka saivat dasatinibia yksilääkehoitona, samankaltainen kuin aikuisilla. Dasatinibin turvallisuusprofiili, kun valmistetta annettiin yhdessä kemoterapian kanssa pediatrisille Ph+ ALL -potilaille, oli verrannollinen dasatinibin tunnettuun turvallisuusprofiiliin aikuisilla, ja vastasi kemoterapian odotettuja hättävaiikutuksia. Poikkeuksena oli pleuraeffuusion vähäisempi esiintyvyys pediatrisilla potilailla aikuisiin verrattuna.

Pediatrisissa KML-tutkimuksissa havaitut laboratorioarvojen poikkeavuuksien määrät olivat verrannollisia aikuisilla havaittuihin laboratoriotutkimusten löydöksiin.

Pediatrisissa ALL-tutkimuksissa havaitut laboratorioarvojen poikkeavuuksien määrät olivat verrannollisia aikuisilla havaittuihin laboratoriotutkimusten löydöksiin tilanteessa, jossa akuuttia leukemiaa sairastava potilas saa kemoterapiaa.

Eritysisryhmät

Vaikka dasatinibin turvallisuusprofiili iäkkäämmillä henkilöillä on samanlainen kuin nuoremmilla henkilöillä, vähintään 65-vuotiailla ilmenee nuorempia todennäköisemmin yleisesti raportoituja hättävaiikutuksia, kuten väsymystä, pleuraeffuusiota, dyspneaa, yskää, maha-suolikanavan alaosan verenvuotoja ja ruokahalun häiriöitä, sekä harvemmin raportoituja hättävaiikutuksia, kuten vatsan pingotusta, huimausta, perikardiaalista effuusiota, kongestiivista sydämen vajaatoimintaa ja painonlaskua. Siksi tällaisia potilaita tulee seurata tarkasti (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä hättävaiikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä hättävaiikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-hättätasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävaiikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa saadut kokemukset dasatinibin yliannostuksesta rajoittuvat yksittäisiin tapauksiin. Suurin yliannostus, 280 mg vuorokaudessa viikon ajan, raportoitiin kahdella potilaalla, ja molemmilla havaittiin merkittävä trombosyyttimäärän pientyminen. Dasatinibihoitoon voi liittyä 3. tai 4. asteen myelosuppressiota (ks. kohta 4.4), ja siksi potilaiden tilaa on seurattava tarkoin myelosuppression varalta, jos suositeltu annos ylitetään, ja heille on annettava asianmukaista tukihoidoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EA02

Farmakodynaamiset vaikutukset

Dasatinibi ehkäisee BCR-ABL-kinaasin ja SRC-kinaasiperheeseen kuuluvien kinaasien aktiivisuutta sekä myös lukuisten muiden onkogeenisten kinaasien, mukaan lukien c-KIT, efrini (EPH)-reseptorikinaasit ja PDGF β -reseptori, aktiivisuutta. Dasatinibi on voimakas BCR-ABL-kinaasin subnanomolaarinen estäjä 0,6–0,8 nM:n pitoisuuksina. Dasatinibi sitoutuu sekä inaktiivisessa että aktiivisessa muodossa olevaan BCR-ABL-entsyymiin.

Vaikutusmekanismi

Dasatinibi tehoaa *in vitro* leukeemisiin solulinjoihin, jotka ovat imatinibille herkkiä tai resistenttejä. Ei-kliiniset tutkimukset osoittavat, että dasatinibi voi tehotta imatinibiresistenssiin, joka on seurausta BCR-ABL:n yli-ilmentymästä, BCR-ABL-kinaasidomeenien mutaatioista, vaihtoehtoisten signaalireittien, joihin liittyvät SRC-perheen kinaasit (LYN, HCK), aktivoitumisesta ja monilääkeresistenssiä aiheuttavasta geeniyli-ilmentymästä. Dasatinibi estää SRC-perheen kinaaseja subnanomolaarisina pitoisuuksina.

Erillisissä *in vivo* -tutkimuksissa, joissa käytettiin KML:n hiirimalleja, dasatinibi esti kroonisen vaiheen KML:n etenemisen blastikriisivaiheeseen ja lisäsi elinaikaa hiirillä, joihin oli siirretty potilaiden eri elimistön alueilta, myös keskushermostosta, saatuja KML-solulinjoja.

Kliininen teho ja turvallisuus

Faasin I tutkimuksessa havaittiin hematologinen ja sytogeneettinen vaste kaikissa KML:n vaiheissa ja Ph+ ALL:ssa ensimmäisillä 84 potilaalla, joita hoidettiin ja tutkittiin 27 kuukauden ajan. Vaste säilyi kaikkien KML- ja Ph+ ALL -tautivaiheiden ajan.

Neljässä yksihaarisessa, kontrolloimattomassa, avoimessa faasin II kliinisessä tutkimuksessa selvitettiin dasatinibin turvallisuutta ja tehoa KML:n kroonista, akseleraatio- tai myelooista blastikriisivaihetta sairastavilla potilailla, jotka olivat imatinibiresistenttejä tai -intolerantteja. Yksi satunnaistettu ei-vertaileva tutkimus tehtiin kroonisen vaiheen potilailla, joiden hoito 400 tai 600 mg:lla imatinibia vuorokaudessa oli epäonnistunut. Dasatinibin aloitusannos oli 70 mg kahdesti vuorokaudessa. Annosmuutokset hyväksyttiin tehon parantamiseksi tai toksisuuden hoitamiseksi (ks. kohta 4.2).

Kahdessa satunnaistetussa, avoimessa faasin III tutkimuksessa on arvioitu dasatinibihoidon tehoa kerran tai kahdesti vuorokaudessa annosteltuna. Lisäksi on tehty yksi avoin, satunnaistettu, faasin III vertailututkimus, johon otetuilla aikuispotilailla oli vastadiagnosoitu kroonisen vaiheen KML.

Dasatinibin tehokkuus perustuu hematologiseen ja sytogeneettiseen vasteeseen.

Hoitovasteen kesto ja arvioitu eloonjäämisaste tuovat lisänäyttöä dasatinibin kliinisistä eduista.

Kliinisissä tutkimuksissa on arvioitu yhteensä 2 712 potilasta, joista 23 % oli \geq 65-vuotiaita ja 5 % oli \geq 75-vuotiaita.

Kroonisen vaiheen KML – vastadiagnosoitu

Kansainvälisessä, avoimessa, satunnaistetussa ja vertailevassa faasin III monikeskustutkimuksessa on tutkittu aikuispotilaita, joilla oli vastadiagnosoitu kroonisen vaiheen KML. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko dasatinibia 100 mg kerran vuorokaudessa tai imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa. Primaarinen päätetapahtuma oli 12 kuukauden kuluessa saavutettava vahvistettu täydellinen sytogeneettinen vaste (cCCyR). Sekundaariset päätetapahtumat olivat täydellisen sytogeneettisen vasteen kesto (vasteen kestävyuden mittari), aika vahvistetun täydellisen sytogeneettisen vasteen saavuttamiseen, merkittävä molekulaarinen vaste (MMR), aika merkittävän molekulaarisen vasteen saavuttamiseen, etenemisvapaa elinaika (PFS) ja kokonaiselinaika (OS). Muita merkityksellisiä tehoon liittyviä tuloksia olivat täydellinen sytogeneettinen vaste (CCyR) ja täydellinen molekulaarinen vaste (CMR). Tutkimus on kesken.

Yhteensä 519 potilasta satunnaistettiin hoitoryhmään: 259 dasatinibiryhmään ja 260 imatinibiryhmään. Hoitoryhmät olivat lähtötilanteessa keskenään hyvin tasapainossa iän, sukupuolen ja rodun suhteen: Iän mediaani oli 46 vuotta dasatinibiryhmässä (10 % vähintään 65-vuotiaita) ja 49 vuotta imatinibiryhmässä (11 % vähintään 65-vuotiaita). Naisten osuus dasatinibiryhmässä oli 44 % ja imatinibiryhmässä 37 %. Valkoihoisia oli dasatinibiryhmässä 51 % ja imatinibiryhmässä 55 %, ja aasialaisia oli dasatinibiryhmässä 42 % ja imatinibiryhmässä 37 %.

Hasford-pistemäärän (Hasford scores) jakauma oli samankaltainen dasatinibiryhmässä ja imatinibiryhmässä (pieni riski 33 % vs 34 %; kohtalainen riski 48 % vs 47 %; suuri riski 19 % vs 19 %). Seuranta kesti vähintään 12 kuukautta, ja tänä aikana 85 % dasatinibiryhmään satunnaistetuista potilaista ja 81 % imatinibiryhmään satunnaistetuista potilaista sai yhä ensilinjan hoitoa. Hoito keskeytettiin 12 kuukauden aikana sairauden etenemisen vuoksi dasatinibiryhmässä 3 prosentilla potilaista ja imatinibiryhmässä 5 prosentilla potilaista.

Seuranta kesti vähintään 60 kuukautta, ja tänä aikana 60 % dasatinibiryhmään satunnaistetuista potilaista ja 63 % imatinibiryhmään satunnaistetuista potilaista sai yhä ensilinjan hoitoa. Hoito keskeytettiin 60 kuukauden aikana sairauden etenemisen vuoksi dasatinibiryhmässä 11 prosentilla potilaista ja imatinibiryhmässä 14 prosentilla potilaista.

Tehoa koskevat tulokset on taulukossa 9. Tilastollisesti merkitsevästi suurempi osuus dasatinibiryhmän potilaista kuin imatinibiryhmän potilaista saavutti varmistetun täydellisen sytogeneettisen vasteen (cCCyR) ensimmäisen 12 hoitokuukauden aikana. Dasatinibin teho osoitettiin yhdenmukaisesti kaikissa eri alaryhmissä, mukaan lukien ikä, sukupuoli ja Hasford-lähtöpisteet.

Taulukko 9: Faasin III tutkimuksen tehoa koskevat tulokset vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilailla

	Dasatinib Accordpharma n = 259	imatinibi n = 260	p-arvo
Hoitoon vastanneet (95 %:n luottamusväli)			
Sytogeneettinen vaste			
12 kuukauden aikana			
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 kuukauden aikana			
cCCyRa	80,3 %	74,2 %	–
CCyRb	87,3 %	82,3 %	–
36 kuukauden aikana			
cCCyRa	82,6 %	77,3 %	–
CCyRb	88,0 %	83,5 %	–
48 kuukauden aikana			
cCCyRa	82,6 %	78,5 %	–
CCyRb	87,6 %	83,8 %	–
60 kuukauden aikana			
cCCyRa	83,0 %	78,5 %	–
CCyRb	88 %	83,8 %	–
Merkittävä molekulaarinen vaste^c			
12 kuukautta	52,1 % (45,9–58,3)	33,8 % (28,1–39,9)	p < 0,00003*
24 kuukautta	64,5 % (58,3–70,3)	50 % (43,8–56,2)	–
36 kuukautta	69,1 % (63,1–74,7)	56,2 % (49,9–62,3)	–
48 kuukautta	75,7 % (70,0–80,8)	62,7 % (56,5–68,6)	–
60 kuukautta	76,4 % (70,8–81,5)	64,2 % (58,1–70,1)	p = 0,0021

	Riskitiheysuhde (HR)	
	12 kuukauden aikana	
	(99,99 %:n luottamusväli)	
Aika cCCyR:n saavuttamiseen	1,55 (1,0–2,3)	p < 0,0001*
Aika MMR:n saavuttamiseen	2,01 (1,2–3,4)	p < 0,0001*
cCCyR:n säilyminen	0,7 (0,4–1,4)	p < 0,035
	24 kuukauden aikana	
	(95 %:n luottamusväli)	–
Aika cCCyR:n saavuttamiseen	1,49 (1,22–1,82)	–
Aika MMR:n saavuttamiseen	1,69 (1,34–2,12)	–
cCCyR:n säilyminen	0,77 (0,55–1,10)	–
	36 kuukauden aikana	
	(95 %:n luottamusväli)	–
Aika cCCyR:n saavuttamiseen	1,48 (1,22–1,80)	–
Aika MMR:n saavuttamiseen	1,59 (1,28–1,99)	–
cCCyR:n säilyminen	0,77 (0,53–1,11)	–
	48 kuukauden aikana	
	(95 %:n luottamusväli)	–
Aika cCCyR:n saavuttamiseen	1,45 (1,20–1,77)	–
Aika MMR:n saavuttamiseen	1,55 (1,26–1,91)	–
cCCyR:n säilyminen	0,81 (0,56–1,17)	–
	60 kuukauden aikana	
	(95 %:n luottamusväli)	
Aika cCCyR:n saavuttamiseen	1,46 (1,20–1,77)	p = 0,0001
Aika MMR:n saavuttamiseen	1,54 (1,25–1,89)	p < 0,0001
cCCyR:n säilyminen	0,79 (0,55–1,13)	p = 0,1983

^a Varmistettu täydellinen sytogeneettinen vaste (cCCyR) määritellään vasteeksi, joka on otettu kahdesti peräkkäin (toteamiskertojen välillä vähintään 28 päivää).

^b Täydellinen sytogeneettinen vaste (CCyR) perustuu yksittäiseen sytogeneettiseen luuydintutkimukseen.

^c Merkittävä molekulaarinen vaste = BCR-ABL-transkripti / kontrollitranskripti ≤ 0,1 % RQ-PCR-menetelmällä määritettynä perifeerisistä verinäytteistä, jotka on vakioitu kansainvälisen asteikon mukaisesti. Nämä ovat kumulatiivisia lukuja määritellyn aikavälin vähimmäisseurannasta.

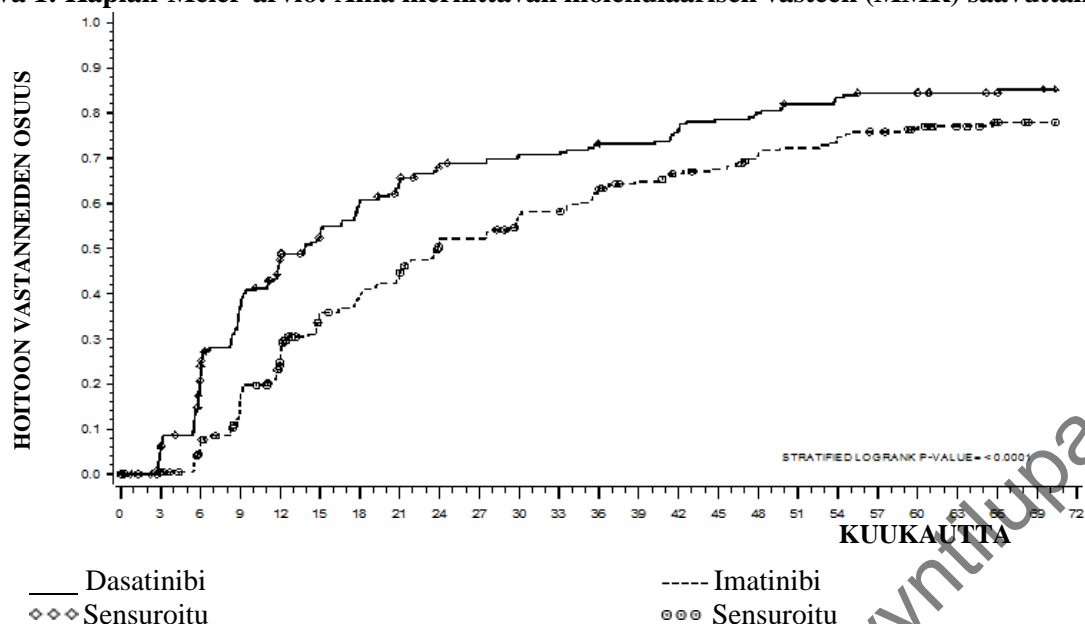
* Mukautettu Hasford-pistemäärään ja osoitti tilastollista merkitsevyyttä ennalta määritellyn nominaaliasteikollisen merkitsevyytensä mukaan.

CI = luottamusväli

60 kuukauden seurannan jälkeen mediaaniaika varmistetun täydellisen sytogeneettisen vasteen (cCCyR) saavuttamiseen oli 3,1 kuukautta dasatinibiryhmässä ja 5,8 kuukautta imatinibiryhmässä niillä potilailla, joilla täydellinen sytogeneettinen vaste (CCyR) varmistettiin. 60 kuukauden seurannan jälkeen mediaaniaika merkittävän molekulaarisen vasteen (MMR) saavuttamiseen oli 9,3 kuukautta dasatinibiryhmässä ja 15,0 kuukautta imatinibiryhmässä niillä potilailla, joilla merkittävä molekulaarinen vaste saavutettiin. Nämä tulokset ovat yhteneväisiä 12, 24 ja 36 kuukauden kohdalla saatujen tulosten kanssa.

Aika merkittävän molekulaarisen vasteen (MMR) saavuttamiseen on esitetty graafisesti kuvassa 1. Aika MMR:n saavuttamiseen oli yhdenmukaisesti lyhyempi dasatinibihoitoa saaneilla potilailla kuin imatinibihoitoa saaneilla potilailla.

Kuva 1: Kaplan-Meier-arvio: Aika merkittävän molekulaarisen vasteen (MMR) saavuttamiseen

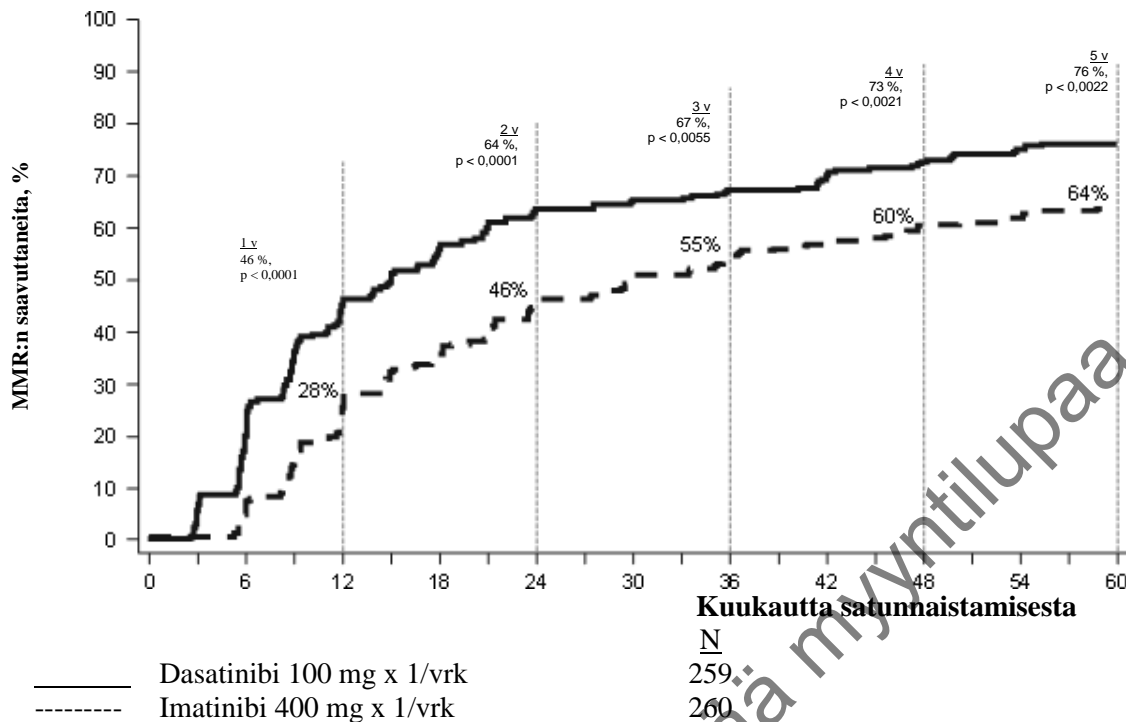


RYHMÄ	# Hoitoon vastanneita / # Satunnaistettuja	Riskitiheysuhde (95 % CI)
Dasatinibi	198/259	
Imatinibi	167/260	
Dasatinibi parempi kuin imatinibi		1,54 (1,25–1,89)

Varmistettujen täydellisten sytogeneettisten vasteiden (cCCyR) osuus oli 3 kuukauden kuluttua dasatinibiryhmässä 54 % ja imatinibiryhmässä 30 %; 6 kuukauden kuluttua vastaavat luvut olivat 70 % ja 56 %; 9 kuukauden kuluttua 75 % ja 63 %; 24 kuukauden kuluttua 80 % ja 74 %; 36 kuukauden kuluttua 83 % ja 77 %; 48 kuukauden kuluttua 83 % ja 79 % ja 60 kuukauden kuluttua 83 % ja 79 %. Nämä tulokset olivat yhdenmukaisia primaarisen päätetapahtuman kanssa. Vastaavat MMR-osuudet dasatinibiryhmässä ja imatinibiryhmässä olivat 3 kuukauden kuluttua 8 % ja 0,4 %; 6 kuukauden kuluttua 27 % ja 8 %; 9 kuukauden kuluttua 39 % ja 18 %; 12 kuukauden kuluttua 46 % ja 28 %; 24 kuukauden kuluttua 64 % ja 46 %; 36 kuukauden kuluttua 67 % ja 55 %; 48 kuukauden kuluttua 73 % ja 60 % ja 60 kuukauden kuluttua 76 % ja 64 %. Myös nämä tulokset olivat yhdenmukaisia primaarisen päätetapahtuman kanssa.

Kuvassa 2 on esitetty graafisesti merkittävän molekulaarisen vasteen (MMR) saavuttaneiden määrät tiettyinä ajankohtina. MMR:n saavuttaneita oli yhdenmukaisesti enemmän dasatinibiryhmässä kuin imatinibiryhmässä.

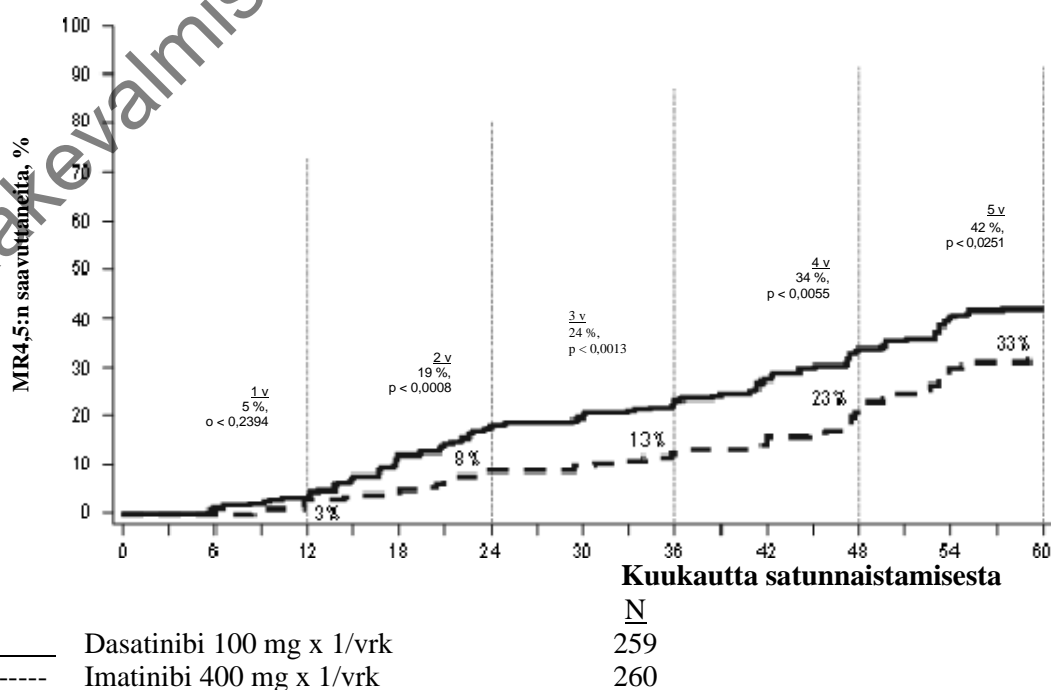
Kuva 2: MMR:n saavuttaneet eri ajankohtina – kaikki satunnaistetut potilaat faasin III tutkimuksessa, joka koski vastadiagnosoitua kroonisen vaiheen KML:aa



Niiden potilaiden osuus, joilla saavutettiin tutkimuksen missä tahansa vaiheessa BCR-ABL-suhde $\leq 0,01$ % (4 login alenema), oli suurempi dasatinibiryhmässä (54,1 %) kuin imatinibiryhmässä (45 %). Niiden potilaiden osuus, joilla saavutettiin tutkimuksen missä tahansa vaiheessa BCR-ABL-suhde $\leq 0,0032$ % (4,5 login alenema), oli suurempi dasatinibiryhmässä (44 %) kuin imatinibiryhmässä (34 %).

Kuvassa 3 on esitetty graafisesti MR4,5-vasteen saavuttaneet eri ajankohtina. MR4,5-vasteen saavuttaneita oli ajan myötä yhdenmukaisesti enemmän dasatinibiryhmässä kuin imatinibiryhmässä.

Kuva 3: MR4,5-vasteen saavuttaneet eri ajankohtina – kaikki satunnaistetut potilaat faasin III tutkimuksessa, joka koski vastadiagnosoitua kroonisen vaiheen KML:aa



Niiden potilaiden osuus, jotka Hasford-pistemäärän perusteella saavuttivat tutkimuksen missä tahansa vaiheessa merkittävän molekulaarisen vasteen (MMR), oli suurempi dasatinibiryhmässä kuin imatinibiryhmässä (pieni riski: 90 % ja 69 %; kohtalainen riski 71 % ja 65 %; suuri riski: 67 % ja 54 %).

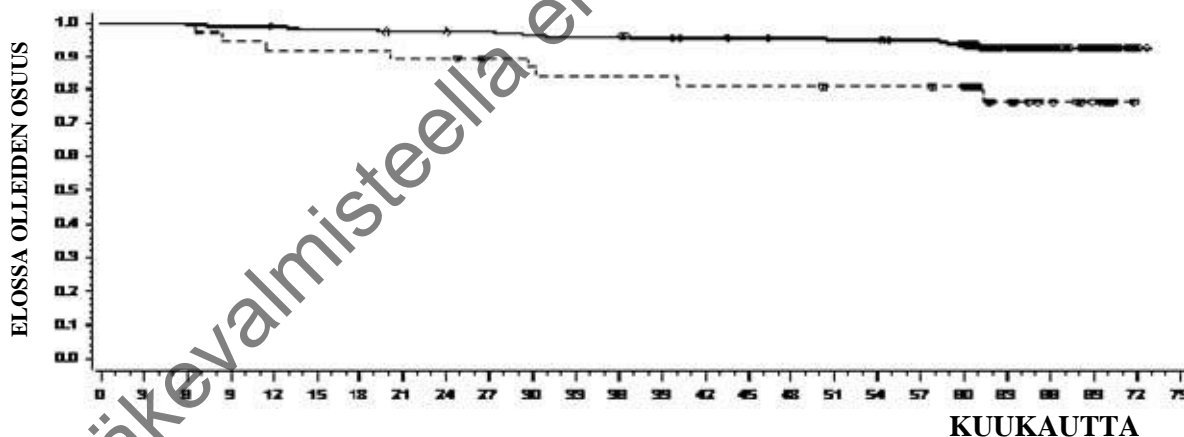
Lisäanalyysissa varhainen molekulaarinen vaste (määritelmä: BCR-ABL-pitoisuus $\leq 10\%$ 3 kk:n kohdalla) saavutettiin suuremmalla osalla potilaista dasatinibiryhmässä (84 %) kuin imatinibiryhmässä (64 %). Kuten taulukosta 10 käy ilmi, varhaisen molekulaarisen vasteen saavuttaneilla potilailla taudin etenemisriski oli pienempi, suuremmalla osalla potilaista tauti ei ollut edennyt ja elossa olleiden osuus oli myös suurempi.

Taulukko 10: Dasatinibia saaneet potilaat, joiden BCR-ABL oli $\leq 10\%$ ja $> 10\%$ 3 kuukauden kohdalla

Dasatinibi, n = 235	Potilaat, joiden BCR-ABL $\leq 10\%$ 3 kk:n kohdalla	Potilaat, joiden BCR-ABL $> 10\%$ 3 kk:n kohdalla
Potilaita, lkm (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Potilaat, joilla ilmeni transformaatio, 60 kk, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
PFS, 60 kk (95 % CI)	92,0 % (89,6–95,2)	73,8 % (52,0–86,8)
OS, 60 kk (95 % CI)	93,8 % (89,3–96,4)	80,6 % (63,5–90,2)

Kuvassa 4 on esitetty graafisesti elossa olleiden osuus (OS) tiettyinä ajankohtina. Elossa olleiden osuus oli yhdenmukaisesti suurempi siinä ryhmässä, jossa potilaat saivat dasatinibia ja jotka saavuttivat BCR-ABL-pitoisuuden $\leq 10\%$ 3 kk:n kohdalla, kuin niillä, jotka sitä eivät saavuttaneet.

Kuva 4: Laatikko-janakuvio: Merkittävä elossa olleiden osuus (OS) dasatinibile mitattuna BCR-ABL-pitoisuutena ($\leq 10\%$ tai $> 10\%$) 3 kuukauden kohdalla faasin III tutkimuksessa, joka koski vastadiagnosoitua kroonisen vaiheen KML:aa



Riskissä olevien määrä

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

— $\leq 10\%$

----- $> 10\%$

◇◇◇ Sensuroitu

○○○ Sensuroitu

RYHMÄ	# Kuolemia / # Potilas	Mediaani (95 % CI)	Riskitiheysuhde (95 % CI)
$\leq 10\%$	14/198	.(. - .)	
$> 10\%$	8/37	.(. - .)	0,29 (0,12–0,69)

Sairauden etenemiseksi määritettiin valkosolujen lisääntyminen asianmukaisesta hoidosta huolimatta,

täydellisen hematologisen vasteen (CHR), osittaisen sytogeneettisen vasteen (CyR) tai täydellisen sytogeneettisen vasteen (CCyR) menettäminen, taudin eteneminen akseleraatio- tai blastikriisivaiheisiin tai kuolema. Niiden potilaiden osuus, joiden tauti ei ollut edennyt 60 kuukauden kohdalla, oli 88,9 % sekä dasatinibiryhmässä että imatinibiryhmässä (luottamusväli 84–92,4 %). 60 kuukauden kohdalla tauti siirtyi akseleraatio- tai blastikriisivaiheisiin pienemmällä osalla dasatinibihoitoa saaneista (n = 8; 3 %) kuin imatinibihoitoa saaneista potilaista (n = 15; 5,8 %). Arvioitu 60 kuukauden eloonjääminen oli dasatinibiryhmässä 90,9 % (luottamusväli: 86,6–93,8 %) ja imatinibiryhmässä 89,6 % (luottamusväli: 85,2–92,8 %). Dasatinibi ja imatinibi eivät eronneet toisistaan elossa olleiden osuuden (OS) (riskitiheysuhde 1,01; 95 %:n luottamusväli: 0,58–1,73, p = 0,9800) tai PFS:n (riskitiheysuhde 1,00; 95 %:n luottamusväli: 0,58–1,72, p = 0,9998) suhteen.

BCR-ABL-sekvensointi tehtiin niiden potilaiden verinäytteistä, joilla raportoitiin taudin eteneminen tai jotka lopettivat dasatinibi- tai imatinibihoitoa ja joiden verinäyte oli käytettävissä. Mutaatioita esiintyi samassa määrin molemmissa hoitoryhmissä. Dasatinibihoitoa saaneilla potilailla todetut mutaatiot olivat T315I, F317I/L ja V299L. Imatinibihoitoryhmässä mutaatioiden kirjo oli erilainen. *In vitro* -tutkimusten perusteella dasatinibi ei näytä tehoavan T315I-mutaatioon.

Kroonisen vaiheen KML – resistenssi tai intoleranssi aiempaan imatinibihoitoon

Kaksi kliinistä tutkimusta tehtiin potilailla, jotka olivat imatinibiresistenttejä tai -intolerantteja; ensisijainen hoitotehon päätetapahtuma näissä tutkimuksissa oli ”merkittävä sytogeneettinen vaste” (MCyR).

Tutkimus 1

Avoin, satunnaistettu, ei-vertaileva monikeskustutkimus tehtiin potilailla, joiden hoito 400 mg:lla tai 600 mg:lla imatinibia epäonnistui. Potilaat satunnaistettiin (2:1) saamaan dasatinibia (70 mg kahdesti vuorokaudessa) tai imatinibia (400 mg kahdesti vuorokaudessa). Siirtyminen vaihtoehtoiseen hoitoryhmään sallittiin, jos potilailla havaittiin taudin etenemistä tai intoleranssia, jota ei voitu hoitaa annosta muuttamalla. Primaari päätetapahtuma oli merkittävä sytogeneettinen vaste (MCyR) 12 viikon kohdalla. Tuloksia on saatavilla 150 potilaasta: 101 satunnaistettiin dasatinibihoitoon ja 49 imatinibihoitoon (kaikki imatinibiresistenttejä). Mediaaniaika diagnoosista satunnaistamiseen oli 64 kuukautta dasatinibiryhmässä ja 52 kuukautta imatinibiryhmässä. Kaikki potilaat olivat saaneet runsaasti aikaisempia hoitoja. Täydellisen hematologisen vasteen imatinibille oli aikaisemmin saavuttanut 93 % koko potilaspopulaatiosta. Merkittävän sytogeneettisen vasteen imatinibille oli aikaisemmin saavuttanut 28 % dasatinibiryhmän potilaista ja 29 % imatinibiryhmän potilaista. Hoidon keston mediaani dasatinibilla oli 23 kuukautta (44 %:a potilaista hoidettiin > 24 kuukautta) ja imatinibilla 3 kuukautta (10 %:a potilaista > 24 kuukautta). Dasatinibiryhmässä 93 % potilaista saavutti täydellisen hematologisen vasteen ennen siirtymistä toiseen hoitoon ja 82 % imatinibiryhmän potilaista saavutti täydellisen hematologisen vasteen ennen toiseen hoitoon siirtymistä.

Kolmen kuukauden seurannassa merkittävä sytogeneettinen vaste saavutettiin useammin dasatinibiryhmässä (36 %) kuin imatinibiryhmässä (29 %). 22 % dasatinibiryhmän potilaista sai täydellisen sytogeneettisen vasteen, kun taas vain 8 % imatinibiryhmän potilaista saavutti täydellisen sytogeneettisen vasteen (CCyR). Pidemmän hoitajakson ja seurannan aikana (hoidon mediaani 24 kk) dasatinibihoitoa saaneista potilaista 53 %:lla saavutettiin merkittävä sytogeneettinen vaste (44 %:lla täydellinen sytogeneettinen vaste, CCyR) imatinibilla hoidetuista potilaista 33 %:lla saavutettiin merkittävä sytogeneettinen vaste (18 %:lla täydellinen sytogeneettinen vaste, CCyR) ennen siirtymistä toiseen hoitoon. Dasatinibihoitoa saaneista potilaista, jotka olivat saaneet 400 mg imatinibia ennen tutkimukseen osallistumista, 61 %:lla saavutettiin merkittävä sytogeneettinen vaste dasatinibitutkimushaarassa ja 50 %:lla imatinibihaarassa.

Kaplan-Meier-arvion perusteella merkittävä sytogeneettinen vaste säilyi vuoden ajan 92 %:lla (95 %:n luottamusväli: 85–100 %) dasatinibiryhmässä (CCyR 97 %, 95 %:n luottamusväli: 92–100 %) ja 74 %:lla (95 %:n luottamusväli: 49–100 %) imatinibiryhmässä (CCyR 100 %). Merkittävä sytogeneettinen vaste säilyi 18 kuukautta 90 %:lla (95 %:n luottamusväli: 82–98 %) dasatinibiryhmässä (CCyR 94 %, 95 %:n luottamusväli: 87–100 %) ja 74 %:lla (95 %:n luottamusväli: 49–100 %) imatinibiryhmässä (CCyR 100 %).

Kaplan-Meier-arvion perusteella vuoden kohdalla niiden potilaiden osuus, joiden tauti ei ollut

edennyt, oli 91 % (95 %:n luottamusväli: 85–97 %) dasatinibiryhmässä ja 73 % (95 %:n luottamusväli: 54–91 %) imatinibiryhmässä. 2 vuoden kohdalla niiden potilaiden osuus, joiden tauti ei ollut edennyt, oli 86 % (95 %:n luottamusväli: 78–93 %) dasatinibiryhmässä ja 65 % (95 %:n luottamusväli: 43–87 %) imatinibiryhmässä.

Dasatinibiryhmän potilaista 43 %:lla ja imatinibiryhmän potilaista 82 %:lla hoito epäonnistui. Epäonnistumiseksi määritettiin sairauden eteneminen tai siirtyminen toiseen hoitoon (vasteen puute, tutkimuslääkeintoleranssi yms.).

Merkittävä molekulaarisen vasteentaso (määritetty BCR-ABL/kontrollitranskriptio $\leq 0,1$ % RQ-PCR ääreisveren näytteistä) oli 29 % dasatinibiryhmässä ja 12 % imatinibiryhmässä ennen siirtymistä toiseen hoitoon.

Tutkimus 2

Avoim, yksihaarainen monikeskustutkimus tehtiin imatinibi-resistenteillä tai -intoleranteilla potilailla (potilaat, joilla oli merkittäviä haittavaikutuksia aikaisemman imatinibihoidon aikana). 387 potilasta sai dasatinibia 70 mg kahdesti vuorokaudessa (288 resistenttiä ja 99 intoleranttia). Mediaaniaika diagnoosista hoidon aloittamiseen oli 61 kuukautta. Suurin osa potilaista (53 %) oli saanut aikaisemmin imatinibihoidoa yli 3 vuoden ajan. Resistenteimmät potilaat (72 %) olivat saaneet > 600 mg imatinibia vuorokaudessa. 35 % potilaista oli saanut imatinibin lisäksi aikaisemmin sytotoksista kemoterapiaa, 65 % interferonia ja 10 %:lle oli aikaisemmin tehty kantasolujensiirto. 38 %:lla potilaista oli lähtötilanteessa mutaatioita, joiden tiedetään vaikuttavan imatinibiresistenssiin. Dasatinibihoidon keston mediaani oli 24 kuukautta ja 51 %:a potilaista hoidettiin > 24 kuukautta. Tulokset hoitotehosta on esitetty taulukossa 11. Merkittävä sytogeneettinen vaste (MCyR) saavutettiin 55 % imatinibiresistentillä potilaalla ja 82 % imatinibi-intolerantilla potilaalla. Vähintään 24 kuukauden seurantatutkimuksessa tauti oli edennyt vain 21 potilaalla 240 potilaasta, jotka olivat saavuttaneet merkittävän sytogeneettisen vasteen, eikä merkittävän sytogeneettisen vasteen mediaanikestoa saavutettu.

Kaplan-Meier arvion perusteella merkittävä sytogeneettinen vaste (MCyR) säilyi 95 %:lla (95 %:n luottamusväli: 92–98 %) potilaista vuoden ajan ja 88 %:lla (95 %:n luottamusväli: 83–93 %) potilaista 2 vuotta. Täydellinen sytogeneettinen vaste säilyi 97 %:lla (95 %:n luottamusväli: 94–99 %) potilaista vuoden ajan ja 90 %:lla (95 %:n luottamusväli: 86–95 %) potilaista 2 vuotta.

Neljälläkymmenelläkädellä %:lla imatinibiresistenteistä potilaista, joilla aiemmin ei saavutettu merkittävää sytogeneettistä vastetta imatinibille (n = 188), saavutettiin merkittävä sytogeneettinen vaste dasatinibille.

38 %:lla potilaalla, jotka osallistuivat tähän tutkimukseen, oli 45 erilaista BCR-ABL-mutaatiota. Täydellinen hematologinen vaste tai merkittävä sytogeneettinen vaste saavutettiin potilailla, joilla oli erilaisia imatinibiresistenssiin liittyviä BCR-ABL-mutaatioita lukuun ottamatta T315I. 2 vuoden kohdalla potilailla oli samanlainen merkittävän sytogeneettisen vasteen taso riippumatta, jos heillä lähtötilanteessa oli BCR-ABL-mutaatio (63 %), P-loopin mutaatio (61 %) tai ei mutaatioita (62 %).

Arvioitu osuus imatinibiresistenssipotilaista, joiden tauti ei ollut edennyt vuoden kuluttua, oli 88 % (95 %:n luottamusväli: 84–92 %) ja 2 vuoden kuluttua 75 % (95 %:n luottamusväli: 69–81 %).

Arvioitu osuus imatinibi-intoleranteista potilaista, joiden tauti ei ollut edennyt vuoden kuluttua, oli 98 % (95 %:n luottamusväli: 95–100 %) ja 2 vuoden kuluttua 94 % (95 %:n luottamusväli: 88–99 %).

Merkittävän molekulaarisen vasteen taso 24 kuukauden kohdalla oli 45 % (35 % imatinibiresistenteille potilaille ja 74 % imatinibi-intoleranteille potilaille).

Akseleraatiiovaiheen KML

Avoim, yksihaarainen, monikeskustutkimus tehtiin imatinibiresistenteillä tai -intoleranteilla potilailla. 174 potilasta sai dasatinibia 70 mg kahdesti vuorokaudessa (161 imatinibiresistenttiä ja 13 imatinibi-intoleranttia). Mediaaniaika diagnoosista hoidon aloittamiseen oli 82 kuukautta. Dasatinibihoidon keston mediaani oli 14 kuukautta ja 31 %:a potilaista hoidettiin > 24 kuukautta. Merkittäviä molekulaarisia vasteita (arvioitiin 41 potilaalla, joilla oli täydellinen sytogeneettinen vaste, CCyR) 24 kuukauden kohdalla oli 46 %. Lisää tehotuloksia on raportoitu taulukossa 11.

Myeloosien blastikriisivaiheen KML

Avoim, yksihaarainen monikeskustutkimus tehtiin imatinibi-intoleranteilla tai -resistenteilla potilailla. 109 potilasta sai dasatinibia 70 mg kahdesti vuorokaudessa (99 imatinibiresistenttiä ja 10 imatinibi-intoleranttia). Mediaaniaika diagnoosista hoidon aloittamiseen oli 48 kuukautta. Dasatinibihoidon mediaanikesto oli 3,5 kuukautta ja 12 %:a potilaista hoidettiin > 24 kuukautta. Merkittäviä molekulaarisia vasteita (arvioitiin 19 potilaalla, joilla oli täydellinen sytogeneettinen vaste, CCyR) 24 kuukauden kohdalla oli 68 %. Lisää tehotuloksia on raportoitu taulukossa 11.

Lymfaattinen blastikriisivaiheen KML ja Ph+ ALL

Avoim, yksihaarainen monikeskustutkimus tehtiin lymfaattisen blastikriisivaiheen KML-potilailla tai Ph+ ALL -potilailla, jotka olivat resistenttejä tai intolerantteja aikaisemmalle imatinibihoidolle. 48 lymfaattisen blastikriisivaiheen KML-potilasta sai dasatinibia 70 mg kahdesti vuorokaudessa (42 imatinibiresistenttiä ja 6 imatinibi-intoleranttia). Mediaaniaika diagnoosista hoidon aloittamiseen oli 28 kuukautta. Dasatinibihoidon keston mediaani oli 3 kuukautta ja 2 %:a potilaista hoidettiin > 24 kuukautta. Merkittäviä molekulaarisia vasteita (kaikilla hoitoa saaneilla 22 potilaalla oli täydellinen sytogeneettinen vaste, CCyR) 24 kuukauden kohdalla oli 50 %. Lisäksi 46 Ph+ ALL -potilasta sai dasatinibia 70 mg kahdesti vuorokaudessa (44 imatinibiresistenttiä ja 2 imatinibi-intoleranttia). Mediaaniaika diagnoosista hoidon aloittamiseen oli 18 kuukautta. Dasatinibihoidon keston mediaani oli 3 kuukautta ja 7 %:a potilaista hoidettiin > 24 kuukautta. Merkittäviä molekulaarisia vasteita (kaikilla hoitoa saaneilla 25 potilaalla oli täydellinen sytogeneettinen vaste, CCyR) 24 kuukauden kohdalla oli 52 %. Lisää tehotuloksia on raportoitu taulukossa 11. Huomattavaa on, että merkittävät hematologiset vasteet (MaHR) saavutettiin nopeasti (suurin osa 35 päivän sisällä ensimmäisestä dasatinibiannoksesta lymfaattisen blastikriisivaiheen KML-potilailla ja 55 päivän sisällä Ph+ ALL -potilailla).

Taulukko 11: Hoitoteho dasatinibin faasi II yksihaaraisissa kliinisissä kokeissa^a

	Krooninen (n = 387)	Akseleraatio (n = 174)	Myeloosinen blastikriisi (n = 109)	Lymfaattinen blastikriisi (n = 48)	Ph+ ALL (n = 46)
Hematologinen vaste^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 kesto (%; Kaplan-Meier-arvio)					
1 vuosi	n/a	79 % (71–87)	71 % (55–87)	29 % (3–56)	32 % (8–56)
2 vuotta	n/a	60 % (50–70)	41 % (21–60)	10 % (0–28)	24 % (2–47)
Sytogeneettinen vaste^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)
Eloonjääminen (%; Kaplan-Meier-arvio)					
Elossa olleiden osuus ilman taudin etenemistä					
1 vuosi	91 % (88–94)	64 % (57–72)	35 % (25–45)	14 % (3–25)	21 % (9–34)
2 vuotta	80 % (75–84)	46 % (38–54)	20 % (11–29)	5 % (0–13)	12 % (2–23)
Elossa olleiden osuus					
1 vuosi	97 % (95–99)	83 % (77–89)	48 % (38–59)	30 % (14–47)	35 % (20–51)
2 vuotta	94 % (91–97)	72 % (64–79)	38 % (27–50)	26 % (10–42)	31 % (16–47)

Tässä taulukossa esitetyt tiedot ovat tutkimuksista, joissa aloitusannoksena käytettiin 70 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Katso kohdasta 4.2 suositeltu aloitusannos.

^a Lihavoidut numerot ovat primäärin päätapahtuman tulokset.

^b Hematologisen vasteen kriteerit (kaikki vasteet vahvistettu 4 viikon jälkeen): merkittävä hematologinen vaste (MaHR) = täydellinen hematologinen vaste (CHR) + ei merkkejä leukemiasta (NEL).

CHR (kroonisen vaiheen KML): valkosoluja ≤ normaalin yläraja, verihiutaleita < 450 000/mm³, ei blasteja tai promyelosyyttejä ääreisverenkierrossa, < 5 % myelosyyttejä + metamyelosyyttejä ääreisverenkierrossa,

basofiileja ääreisverenkierrassa < 20 %, eikä ekstramedullaarista sairautta.

CHR (edennyt KML/Ph+ ALL): valkosoluja ≤ normaalin yläraja, absoluuttinen neutrofiilien määrä ≥ 1 000/mm³, verihiutaleiden ≥ 100 000/mm³, ei blasteja tai promyelosyyttejä ääreisverenkierrassa, luuydinblasteja ≤ 5 %, < 5 % myelosyyttejä + metamyelosyyttejä ääreisverenkierrassa, basofiileja ääreisverenkierrassa < 20 %, eikä ekstramedullaarista sairautta.

NEL: samat kriteerit kuin CHR:ssa paitsi absoluuttinen neutrofiilien määrä ≥ 500/mm³ ja < 1 000/mm³ tai verihiutaleita ≥ 20 000/mm³ ja ≤ 100 000/mm³.

^c Sytogeneettisen vasteen kriteerit: täydellinen (0 % Ph+-metafaaseja) tai osittainen (> 0–35 %). Merkittävässä hematologisessa vasteessa, MCyR (0–35 %) yhdistyvät sekä täydellinen että osittainen vaste.

n/a = ei saatavilla; CI = luottamusväli; ULN = normaaliarvon yläraja (upper limit of normal range).

Dasatinibihoidon jälkeen luuytimensiirron saaneiden potilaiden lopullista hoitotulosta ei ole arvioitu.

Faasin III kliiniset tutkimukset KML-potilailla, joilla oli krooninen vaihe, akseleraatiovaihe tai myeloinen blastikriisivaihe, ja Ph+ ALL -vaiheen potilailla, jotka olivat resistenttejä tai intolerantteja imatinibille

Kahdessa avoimessa satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa annetun dasatinibihoidon tehoa kahdesti vuorokaudessa annetun dasatinibihoidon tehoon. Alla esitetyt tulokset perustuvat vähintään 2 vuoden ja 7 vuoden seuranta-aikaan dasatinibihoidon alkamisesta lukien.

Tutkimus 1

Tutkimuksessa, jossa oli mukana kroonisen vaiheen KML:aa sairastavia potilaita, ensisijainen päätetapahtuma oli imatinibille resistenttien potilaiden merkittävä sytogeneettinen vaste (MCyR). Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli imatinibille resistenttien potilaiden merkittävä sytogeneettinen vaste (MCyR) suhteessa kokonaisvuorokausiannokseen. Muita toissijaisia päätetapahtumia olivat merkittävän sytogeneettisen vasteen kesto, PFS ja kokonaiselinaika (OS). Yhteensä 670 potilasta, joista 497 oli imatinibiresistenttejä, jaettiin satunnaistetusti ryhmiin, jotka saivat dasatinibia 100 mg kerran vuorokaudessa, 140 mg kerran vuorokaudessa, 50 mg kahdesti vuorokaudessa tai 70 mg kahdesti vuorokaudessa. Hoidon keston mediaani oli vähintään 59 kuukautta (vaihteluväli 28–66 kuukautta) kaikille niille potilaille, jotka yhä saivat hoitoa ja joiden seuranta-aika oli vähintään 5 vuotta (n = 205). Hoidon keston mediaani oli kaikille potilaille 7 vuoden seurannan kohdalla 29,8 kuukautta (vaihteluväli < 1–92,9 kuukautta).

Hoito todettiin tehokkaaksi kaikissa dasatinibia saaneissa hoitoryhmissä, ja ensisijaiseen tehoa mittaavaan päätetapahtumaan perustuva teho oli yhdenvertainen (non-inferiority) kerran vuorokaudessa ja kahdesti vuorokaudessa hoitoa saaneissa ryhmissä (merkittävän sytogeneettisen vasteen ero 1,9 %, 95 %:n luottamusväli -6,8–10,6 %). Hoidon turvallisuus ja siedettävyys osoitettiin kuitenkin muita paremmaksi annostuksella 100 mg:lla kerran vuorokaudessa. Tulokset hoidon tehosta esitellään taulukoissa 12 ja 13.

Taulukko 12: Dasatinibihoidon teho annoksen optimointia koskeneessa faasin III tutkimuksessa: imatinibille resistentti tai intolerantti kroonisen vaiheen KML (2 vuoden tulokset)^a

Kaikki potilaat	n = 167
Imatinibille resistentit potilaat	n = 124
Hematologinen vaste^b (%) (95 % KI)	
CHR	92 % (86–95)
Sytogeneettinen vaste^c (%) (95 % KI)	
MCyR	
Kaikki potilaat	63 % (56–71)
Imatinibille resistentit potilaat	59 % (50–68)
CCyR	
Kaikki potilaat	50 % (42–58)
Imatinibille resistentit potilaat	44 % (35–53)
Merkittävä molekulaarinen vaste CCyR:n saavuttaneilla^d (%)	(95 % KI)
Kaikki potilaat	69 % (58–79)

^a Tulokset raportoitu suositellulla aloitusannoksella 100 mg kerran vuorokaudessa.

^b Hematologisen vasteen kriteerit (kaikki vasteet vahvistettu 4 viikon kuluttua): Täydellinen hematologinen vaste (CHR) (krooninen KML): valkosolut \leq normaalin yläraja, verihiutalet $< 450\,000/\text{mm}^3$, ei blasteja tai promyelosyyttejä ääreisverenkierrassa, $< 5\%$ myelosyyttejä + metamyelosyyttejä ääreisverenkierrassa, basofiileja ääreisverenkierrassa $< 20\%$, eikä ekstramedullaarista sairautta.

^c Sytogeneettisen vasteen kriteerit: täydellinen (0 % Ph+ metafaasit) tai osittainen ($> 0\text{--}35\%$). Merkittävässä sytogeneettisessä vasteessa (MCyR) yhdistyvät sekä täydellinen että osittainen ($> 0\text{--}35\%$) vaste.

^d Merkittävän molekulaarisen vasteen kriteerit: määritelmän mukaan BCR-ABL-transkripti / kontrollitranskripti $\leq 0,1\%$ RQ-PCR-menetelmällä määritettynä perifeerisistä verinäytteistä.

Taulukko 13: Dasatinibin pitkäaikaisteho faasin III annoksen optimointitutkimuksessa: imatinibille resistentti tai intolerantti kroonisen vaiheen KML^a

	Seuranta-aika vähintään			
	1 vuosi	2 vuotta	5 vuotta	7 vuotta
Merkittävä molekulaarinen vaste				
Kaikki potilaat	NA	37 % (57/154)	44 % (71/160)	46 % (73/160)
Imatinibille resistentit potilaat	NA	35 % (41/117)	42 % (50/120)	43 % (51/120)
Imatinibille intolerantit potilaat	NA	43 % (16/37)	53 % (21/40)	55 % (22/40)
Elossa olleiden osuus ilman taudin etenemistä^b				
Kaikki potilaat	90 % (86, 95)	80 % (73, 87)	51 % (41, 60)	42 % (33, 51)
Imatinibille resistentit potilaat	88 % (82, 94)	77 % (68, 85)	49 % (39, 59)	39 % (29, 49)
Imatinibille intolerantit potilaat	97 % (92, 100)	87 % (76, 99)	56 % (37, 76)	51 % (32, 67)
Elossa olleiden osuus (OS)				
Kaikki potilaat	96 % (93, 99)	91 % (86, 96)	78 % (72, 85)	65 % (56, 72)
Imatinibille resistentit potilaat	94 % (90, 98)	89 % (84, 95)	77 % (69, 85)	63 % (53, 71)
Imatinibille intolerantit potilaat	100 % (100, 100)	95 % (88, 100)	82 % (70, 94)	70 % (52, 82)

^a Tulokset raportoitu suositellulla aloitusannoksella 100 mg kerran vuorokaudessa.

^b Etenemisen määritelmä: suureneva valkosolunäärä, CHR:n tai MCyR:n menetys, Ph+-metafaasien lisääntyminen $\geq 30\%$, vahvistettu angina pectoris/verenpainetauti tai kuolema. Etenemistä vapaa elinajan analysoitiin hoitoaikomusperiaatteen mukaisesti ja potilaita seurattiin tapahtumien ja niiden hoidon suhteen.

Kaplan-Meier-arvion perusteella merkittävä sytogeneettinen vaste (MCyR) säilyi 18 kuukautta 93 %:lla (95 %:n luottamusväli: 88–98 %) potilaista, jotka saivat 100 mg dasatinibia kerran vuorokaudessa.

Teho arvioitiin myös imatinibi-intoleranteilla potilailla. Tässä potilasryhmässä 100 mg kerran vuorokaudessa saaneilla potilailla merkittävä sytogeneettinen vaste (MCyR) saavutettiin 77 %:lla ja täydellinen sytogeneettinen vaste (CCyR) 67 %:lla.

Tutkimus 2

Tutkimuksessa, jossa oli mukana edenneen vaiheen KML:aa ja Ph+ ALL:aa sairastavia potilaita, ensisijainen päätetapahtuma oli merkittävä hematologinen vaste (MaHR). Yhteensä 611 potilasta jaettiin satunnaistetusti ryhmiin, jotka saivat dasatinibihoitoa joko 140 mg kerran vuorokaudessa tai 70 mg kahdesti vuorokaudessa. Hoidon keston mediaani oli noin 6 kuukautta (vaihteluväli 0,03–31 kuukautta).

Ensisijaiseen tehoa mittaavaan päätetapahtumaan perustuva teho oli yhdenvertainen (non-inferiority) kerran vuorokaudessa ja kahdesti vuorokaudessa hoitoa saaneissa ryhmissä (merkittävän hematologisen vasteen ero 0,8 %, 95 %:n luottamusväli –7,1–8,7 %). Hoidon turvallisuus ja siedettävyyden osoitettiin kuitenkin paremmaksi annostuksella 140 mg:lla kerran vuorokaudessa. Hoitovasteet esitellään taulukossa 14.

Taulukko 14: Dasatinibihoidon teho annoksen optimointia koskeneessa faasin III tutkimuksessa: edenneen vaiheen KML ja Ph+ ALL (2 vuoden tulokset)^a

	Akseleraatiovaihe (n = 158)	Myelooinen blastikriisivaihe (n = 75)	Lymfaattinen blastikriisivaihe (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 Tulokset raportoitu suositellulla aloitusannoksella 140 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

^b Hematologisen vasteen kriteerit (kaikki vasteet vahvistettu 4 viikon jälkeen): merkittävä hematologinen vaste (MaHR) = täydellinen hematologinen vaste (CHR) + ei merkkejä leukemiasta (NEL).

CHR: valkosoluja \leq normaalin yläraja (ULN), absoluuttinen neutrofiilien määrä $\geq 1\,000/\text{mm}^3$, verihiutaleita $\geq 100\,000/\text{mm}^3$, ei blasteja tai promyelosyyttejä ääreisverenkierrassa, blasteja luuytimessä $\leq 5\%$, $< 5\%$ myelosyyttejä + metamyelosyyttejä ääreisverenkierrassa, basofiileja ääreisverenkierrassa $< 20\%$, eikä ekstramedullaarista sairautta.

NEL: samat kriteerit kuin CHR:ssa paitsi absoluuttinen neutrofiilien määrä $\geq 500/\text{mm}^3$ ja $< 1\,000/\text{mm}^3$ tai verihiutaleita $\geq 20\,000/\text{mm}^3$ ja $\leq 100\,000/\text{mm}^3$

^c Merkittävässä sytogeneettisessä vasteessa (MCyR) yhdistyvät sekä täydellinen (0 % Ph+-metafaaseja) että osittainen (> 0 –35 %) vaste.

CI = luottamusväli, ULN = normaaliarvon yläraja (upper limit normal range).

Akseleraatiovaiheen (KML) potilailla, joiden hoitoannos oli 140 mg kerran vuorokaudessa, ei saavutettu merkittävän hematologisen vasteen (MaHR) mediaanikestoja eikä kokonaiselinajan (OS) mediaania, ja heillä mediaani etenemisvapaa elin aika (PFS) oli 25 kuukautta.

Myelooinen blastikriisivaiheen potilailla (KML), joiden hoitoannos oli 140 mg kerran vuorokaudessa, merkittävän hematologisen vasteen mediaanikesto oli 8 kuukautta, mediaani etenemisvapaa elin aika 4 kuukautta ja kokonaiselinajan (OS) mediaani 8 kuukautta. Lymfaattisen blastikriisivaiheen potilailla (KML), joiden hoitoannos oli 140 mg kerran vuorokaudessa, merkittävän hematologisen vasteen (MaHR) mediaanikesto oli 5 kuukautta, mediaani etenemisvapaa elin aika 5 kuukautta ja kokonaiselinajan (OS) mediaani 11 kuukautta.

Ph+ ALL -potilailla, joiden hoitoannos oli 140 mg kerran vuorokaudessa, merkittävän hematologisen vasteen (MaHR) mediaanikesto oli 5 kuukautta, mediaani etenemisvapaa elin aika 4 kuukautta ja kokonaiselinajan (OS) mediaani 7 kuukautta.

Pediatriiset potilaat

Pediatriiset potilaat, joilla on KML

130 potilaasta, jolla oli kroonisen vaiheen KML (CP-KML) ja joita hoidettiin kahdessa pediatriisessa tutkimuksessa, avoimessa faasin I satunnaistamattomassa vaihtelevin annoksin tehdyssä tutkimuksessa ja avoimessa faasin II satunnaistamattomassa tutkimuksessa, 84 potilaalla (vain faasin II tutkimuksessa) oli vastadiagnosoitu CP-KML ja 46 potilaalla (17:llä faasin I tutkimuksessa ja 29:llä faasin II tutkimuksessa) aikaisempi imatinibihoito ei tuottanut tulosta tai potilaat eivät sietäneet sitä. Yhdeksänkymmentäseitsemän pediatria CP-KML-potilasta 130:stä sai dasatinibitabletteja 60 mg/m² kerran vuorokaudessa (potilailla, joiden kehon pinta-ala oli suuri, suurin vuorokausiannos oli 100 mg kerran vuorokaudessa). Potilaat saivat hoitoa, kunnes sairaus alkoi edetä tai hoidon toksisuus kasvoi liian suureksi.

Tehon tärkeimmät päätetapahtumat olivat täydellinen sytogeneettinen vaste (CCyR), merkittävä

sytygeneettinen vaste (MCyR) ja merkittävä molekulaarinen vaste (MMR). Tulokset hoitotehosta on esitetty taulukossa 15.

Taulukko 15: Dasatinibin teho pediatriisilla potilailla, joilla on CP-KML: Kumulatiivinen vaste eri ajankohtina lyhimmän seurantajakson mukaan

	3 kuukautta	6 kuukautta	12 kuukautta	24 kuukautta
CCyR				
(95 % CI)				
Vastadiagnosoitu (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)
Aiempi imatinibihoito (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)				
Vastadiagnosoitu (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)
Aiempi imatinibihoito (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)				
Vastadiagnosoitu (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)
Aiempi imatinibihoito (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 Potilaat faasin II pediatriisesta tutkimuksesta, jossa potilailla vastadiagnosoitu CP-KML ja jossa valmistetta annettiin suun kautta tablettina

^b Potilaat faasin I ja faasin II pediatriisista tutkimuksista, joissa potilailla imatinibille resistentti tai intolerantti CP-KML ja joissa valmistetta annettiin suun kautta tablettina

Faasin I pediatriisessa tutkimuksessa vähintään seitsemän vuoden seurannan jälkeen 17 potilaalla, joilla oli imatinibille resistentti tai intolerantti CP-KML, mediaani etenemismuuttaja elinaika oli 53,6 kuukautta ja elossa olleiden osuus (OS) 82,4 %.

Faasin II pediatriisessa tutkimuksessa tabletteja saaneiden 51 potilaan, joilla oli vastadiagnosoitu CP-KML, arvioitu elossa olevien potilaiden osuus ilman taudin etenemistä 24 kuukauden kohdalla oli 94,0 % (82,6–98,0) ja 29 potilaan, joilla oli imatinibille resistentti tai intolerantti CP-KML, 81,7 % (61,4–92,0). 24 kuukauden seurannan jälkeen elossa olleiden osuus (OS) oli vastadiagnosoiduilla potilailla 100 % ja imatinibille resistenteilla tai intoleranteilla potilailla 96,6 %.

Faasin II pediatriisessa tutkimuksessa yhdellä vastadiagnosoidulla potilaalla ja kahdella imatinibille resistentillä tai intolerantilla potilaalla tauti eteni blastikriisivaiheen KML:ksi.

Tutkimuksessa 33 vastadiagnosoidua pediatriasta potilasta, joilla oli CP-KML, sai Dasatinib Accordpharma -jauhetta oraalisuspensiota varten 72 mg/m²:n annoksena. Tällä annoksella altistus on 30 % pienempi kuin suositellulla annoksella (ks. Dasatinib Accordpharma-jauhe oraalisuspensiota varten -valmisteyhteenvetöön kohta 5.2). Näillä potilailla 12 kuukauden kohdalla CCyR oli 87,9 % (95 %:n luottamusväli: 71,8–96,6) ja MMR 45,5 % (95 %:n luottamusväli: 28,1–63,6).

Dasatinibilla hoidetuilla pediatriisilla potilailla, joilla oli CP-KML ja jotka olivat aiemmin saaneet imatinibihoitoa, hoidon päätyttyä todetut mutaatiot olivat T315A, E255K ja F317L. Mutaatiot E255K ja F317L todettiin kuitenkin myös jo ennen hoitoa. Potilailla, joilla oli vastadiagnosoitu CP-KML, ei todettu mutaatioita hoidon päätyttyä.

Pediatriset potilaat, joilla on ALL

Dasatinibihoidon tehoa yhdessä kemoterapian kanssa arvioitiin pivotaalitutkimuksessa, jossa tutkittiin yli 1-vuotiaita pediatria potilaita, joilla oli vastadiagnosoitu Ph+ ALL.

Tutkimus oli faasin II historiallisesti kontrolloitu monikeskustutkimus, jossa tutkittiin dasatinibia tavanomaisen kemoterapian lisänä 106 pediatrisella potilaalla, joilla oli vastadiagnosoitu Ph+ ALL. Näistä 106 potilaasta 104:llä oli vahvistettu Ph+ ALL. Potilaat saivat dasatinibia päivittäisannoksella 60 mg/m² jatkuvalla annosteluohjelmalla enintään 24 kuukauden ajan yhdessä kemoterapian kanssa. Kahdeksankymmentäkaksi potilasta sai ainoastaan dasatinibitabletteja, ja 24 potilasta sai dasatinibia oraalisuspensiona vähintään kerran. Näistä 24:stä 8 sai ainoastaan oraalisuspensiota. Kemoterapiahoito-ohjelma oli sama kuin AIEOP-BFM ALL 2000 -tutkimuksessa (tavanomainen kemoterapeuttinen monen lääkeaineen kemoterapiaohjelma). Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli 3 vuoden tapahtumavapaa elossaolo-osuus (EFS), joka oli 65,5 % (55,5, 73,7).

Minimaalisen jäännöstaudin (MRD) suhteen negatiivisten potilaiden osuus, joka arvioitiin Ig/TCR-uudelleenjärjestymällä, oli 71,7 % kaikista hoidetuista potilaista konsolidaatiovaiheen päättymisen jälkeen. Kun osuuden arvio perustui 85 potilaan arvioitavissa oleviin Ig/TCR-tuloksiin, negatiivisten osuus oli 89,4 %. Minimaalisen jäännöstaudin suhteen negatiivisten osuudet olivat virtaussytometrialla mitattuina induktiovaiheen lopussa 66,0 % ja konsolidaatiovaiheen lopussa 84 %.

5.2 Farmakokinetiikka

Dasatinibin farmakokinetiikkaa tutkittiin 229 terveellä aikuisella koehenkilöllä sekä 84 potilaalla.

Imeytyminen

Dasatinibi imeytyy nopeasti potilailla oraalisen annon jälkeen ja huippupitoisuudet saavutetaan 0,5–3 tunnissa. Oraalisen annon jälkeen keskimääräisen altistuksen lisääntyminen (AUC_τ) on suunnilleen suhteessa annoslisäyksiin, kun annos on 25–120 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Dasatinibin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika potilailla on noin 5–6 tuntia.

Terveillä koehenkilöillä, joille annettiin 100 mg:n kerta-annos dasatinibia 30 minuuttia runsasrasvaisen aterian jälkeen, dasatinibin keskimääräinen AUC suureni 14 %. Kun 30 minuuttia ennen dasatinibin antoa annettiin vähärasvainen ateria, kasvoi dasatinibin keskimääräinen AUC 21 %. Havaitut ruoan vaikutukset altistukseen eivät ole kliinisesti merkittäviä. Dasatinibialtistuksen vaihtelu on suurempaa paastoavilla potilailla (47 % CV) verrattuna vähärasvaisen aterian saaneisiin potilaisiin (39 % CV) ja runsasrasvaisen aterian saaneisiin potilaisiin (32 % CV).

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella dasatinibialtistuksen vaihtelun syynä arvioitiin olevan pääasiassa hyötyosuuden toteamiskertojen välinen vaihtelu (44 % CV) ja vähäisemmässä määrin hyötyosuuden yksilöiden välinen vaihtelu (30 % CV) ja puhdistuman yksilöiden välinen vaihtelu (32 % CV). Satunnaisen toteamiskertojen välisen altistuksen vaihtelun ei odoteta vaikuttavan kumulatiiviseen altistukseen, tehokkuuteen tai turvallisuuteen.

Jakautuminen

Potilailla dasatinibin näennäinen jakautumistilavuus on suuri (2 505 l), variaatiokerroin (CV % 93 %), mikä viittaa siihen, että lääkevalmiste kulkeutuu hyvin suuressa määrin verisuonien ulkopuolelle. *In vitro* -tutkimusten perusteella dasatinibi sitoutui noin 96-prosenttisesti plasman proteiineihin kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina.

Biotransformaatio

Dasatinibi metaboloituu merkittävästi ihmisillä useiden entsyymien vaikutuksesta. Terveillä koehenkilöillä, joille annettiin 100 mg [¹⁴C]-merkittyä dasatinibia, muuttumaton dasatinibi edusti 29 % plasman radioaktiivisuudesta. Pitoisuudet plasmassa ja mitattu *in vitro* -aktiivisuus osoittavat, että dasatinibin metaboliiteilla ei todennäköisesti ole merkitystä lääkkeen farmakologiassa. CYP3A4 on tärkein dasatinibia metaboloiva entsyymi.

Eliminaatio

Dasatinibin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on 3–5 tuntia. Keskimääräinen ilmeinen oraalinen puhdistuma on 363,8 l/h (CV % 81,3 %).

Eliminaatio tapahtuu pääasiassa ulosteeseen, enimmäkseen metaboliitteina. [¹⁴C]-merkityn dasatinibin oraalisen kerta-annoksen jälkeen noin 89 % annoksesta eliminoitui 10 päivässä ja radioaktiivisuudesta 4 % päätyi virtsaan ja 85 % ulosteeseen. Virtsaan erittyneestä annoksesta 0,1 % ja ulosteeseen erittyneestä annoksesta 19 % oli muuttumatonta dasatinibia ja loput metaboliitteja.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta dasatinibin kerta-annoksen farmakokinetiikkaan tutkittiin kahdeksalla lievää maksan vajaatoimintaa sairastavalla tutkittavalla, jotka saivat annoksen 50 mg ja viidellä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavalla tutkittavalla, jotka saivat annoksen 20 mg, ja näitä verrattiin terveisiin verrokkeihin, jotka saivat annoksen 70 mg dasatinibia. Dasatinibin keskimääräinen C_{max} -arvo ja keskimääräinen AUC-arvo asetettiin 70 mg:n annoksen perusteella ja arvot pienenevät 47 % ja 8 %, tässä järjestyksessä, lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna tutkittaviin, joilla maksan toiminta oli normaali. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla keskimääräinen C_{max} -arvo ja keskimääräinen AUC-arvo, jotka asetettiin 70 mg:n annoksen perusteella, pienenevät 43 % ja 28 %, tässä järjestyksessä, verrattuna tutkittaviin, joilla maksan toiminta oli normaali (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Dasatinibi ja sen metaboliitit erittyvät vähäisessä määrin munuaisten kautta.

Pediatriset potilaat

Dasatinibin farmakokinetiikkaa tutkittiin 104 pediatrisella potilaalla, joilla oli leukemia tai kiinteitä kasvaimia (72 sai tabletteja ja 32 jauhetta oraalisuspensiota varten).

Pediatrisia potilaita tutkineessa farmakokineettisessä tutkimuksessa annoksen suhteen normalisoitu dasatinibialtistus (C_{avg} , C_{min} ja C_{max}) näyttää olevan samanlainen 21:n CP-KML-potilaan ja 16:n Ph+ ALL -potilaan välillä.

Tablettimuodossa annetun dasatinibin farmakokinetiikkaa tutkittiin 72 pediatrisella potilaalla, joilla oli uusiutunut tai hoitoon huonosti reagoiva leukemia tai kiinteitä kasvaimia. Suun kautta otetut annokset olivat 60–120 mg/m² kerran vuorokaudessa ja 50–110 mg/m² kahdesti vuorokaudessa. Kummankin tutkimuksen tiedot yhdistettiin, ja ne osoittivat, että dasatinibi imeytyi nopeasti. Kaikilla annoksilla ja kaikissa ikäryhmissä keskimääräinen T_{max} oli 0,5–6 tuntia ja keskimääräinen puoliintumisaika 5 tuntia. Dasatinibin farmakokinetiikka osoitti annosriippuvuutta, sillä pediatrisilla potilailla altistuksen havaittiin kasvavan suhteessa annokseen. Dasatinibin farmakokinetiikassa ei ollut merkittävää eroa lasten ja nuorten välillä. Dasatinibin annoksen suhteen normalisoidut C_{max} :n, AUC (0-t):n ja AUC (inf):n geometriset keskiarvot näyttivät olevan samankaltaiset lapsilla ja nuorilla eri annoksilla. Populaatiofarmakokineettiseen malliin perustuva simulaatio ennusti, että kohdassa 4.2 kuvatulta kehonpainon mukaan porrastetulta tabletin annossuositukselta odotetaan samaa altistusta kuin tablettina annetulta 60 mg/m²:n annokselta. Nämä tiedot on otettava huomioon, jos potilas vaihtaa tablettia oraalisuspensioon tai toisin päin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dasatinibin ei-kliinistä turvallisuusprofiilia arvioitiin *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimussarjalla hiirillä, rotilla, apinoilla ja kaneilla.

Tärkeimmät toksisuudet esiintyivät ruoansulatuskanavassa ja hematopoeettisessa tai lymfaattisessa järjestelmässä. Gastrointestinaalitoksisuus oli annosta rajoittava tekijä rotilla ja apinoilla. Rotilla vähäisiin tai pieniin punasoluparametrien laskuihin liittyi luuydinmuutoksia; samanlaisia muutoksia esiintyi apinoilla, mutta niitä esiintyi harvemmin. Lymfaattisen järjestelmän toksisuuteen kuului rotilla imusolmukkeiden, pernan ja kateenkorvan imukudostoiminnan heikkeneminen sekä lymfaattisen järjestelmän elinten painon pieneneminen. Muutokset ruoansulatuskanavassa sekä hematopoeettisen ja lymfaattisen järjestelmän muutokset palautuivat hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Munuaismuutokset apinoilla, joita hoidettiin enimmillään 9 kuukautta, rajoittuivat munuaisten normaalin mineralisaation lisääntymiseen. Ihoverenvuotoa esiintyi akuuteissa oraalisisä kerta-annostutkimuksissa apinoilla, mutta ei toistuvan annon tutkimuksissa apinoilla eikä rotilla. Rotilla dasatinibi ehkäisi verihituleiden aggregaatiota *in vitro* ja pitkitti orvaskeden verenvuotoa *in vivo*, mutta ei aiheuttanut spontaania verenvuotoa.

Dasatinibin aktiivisuus *in vitro* hERG- ja Purkinjen säikeillä suoritetuissa tutkimuksissa viittasi siihen, että sydänkammion repolarisaation piteneminen (QT-aika) on mahdollista. Kuitenkaan *in vivo* -kerta-annostutkimuksissa tajuissaan olevilla, telemetrian avulla seuratuilla apinoilla ei esiintynyt QT-ajan tai EKG:n muutoksia.

Dasatinibi ei ollut mutageeninen *in vitro* -bakteerisolututkimuksissa (Amesin testi) eikä genotoksinen *in vivo* -mikronukleuskokeessa rotalla. Dasatinibi oli klastogeeninen *in vitro* kiinanhamsterin jakaantuissa munasoluissa (CHO).

Dasatinibi ei vaikuttanut urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen tavanomaisissa rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa ja varhaisen vaiheen sikiön kehitystä koskevissa tutkimuksissa, mutta indusoi alkiokuolleisuutta annostasoilla, jotka vastasivat suurinpiirtein kliinistä altistusta ihmisillä. Alkion- ja sikiönkehitystä koskevissa tutkimuksissa dasatinibi samoin indusoi alkiokuolleisuutta, johon liittyi rottapoikueen koon pienenemistä sekä sikiön luuston muutoksia rotilla ja kaneilla. Nämä muutokset ilmenivät annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet toksisuutta emolle, mikä viittaa siihen, että dasatinibi on selektiivinen organogeneesin aikana vaikuttava lisääntymistoksinen yhdiste.

Dasatinibi indusoi immunosuppressiota hiirillä. Vaikutus oli annoksesta riippuvainen ja saatiin hyvin hallintaan dasatinibin annosta pienentämällä ja/tai annosaikataulua muuttamalla. Dasatinibilla oli fototoksisia vaikutuksia *in vitro* -fototoksisuusanalyysissä (neutral red uptake) hiiren fibroblasteissa. Dasatinibi ei ollut fototoksinen *in vivo* kun sitä annettiin kerta-annoksena suun kautta karvattomille naarashiirille jopa 3-kertainen annos ihmisten altistukseen verrattuna suositellun terapeutisen annoksen (perustuu AUC:hen) jälkeen.

Rotille annettiin kaksivuotisessa karsinogeenisuustutkimuksessa 0,3, 1 ja 3 mg/kg/vrk dasatinibia suun kautta. Suurimmalla annoksella saavutettiin plasmassa altistus (AUC), joka vastasi yleisesti ottaen altistusta, joka ihmisellä saavutetaan suositellulla aloitusannoksella, 100–140 mg päivittäin. Kohdun ja kohdunkaulan okasolusyöpien ja papilloomien ilmaantuvuus suurilla annoksilla saaneilla naarailla ja eturauhasen adenoomien ilmaantuvuus pieniä annoksilla saaneilla uroksilla suureni yhteen laskettuna tilastollisesti merkitsevästi. Näiden rotan karsinogeenisuustutkimuksen löydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Hydroksipropyyliselluloosa
Selluloosa, mikrokiteinen
Metakryylihapo –metakrylaattikopolymeeri (1:2)
Talkki
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Keskikipäketjuiset triglyseridit

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

12 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Dasatinib Accordpharma 20 mg, 50 mg ja 70 mg kalvopäällysteiset tabletit

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaukset (läpipainopakkaukset tai yksittäispakatut läpipainopakkaukset).

Pahvipakkaus, jossa 56 tai 60 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksessa.

Pahvipakkaus, jossa 56 x 1 tai 60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Dasatinib Accordpharma 80 mg, 100 mg ja 140 mg kalvopäällysteiset tabletit

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaukset (läpipainopakkaukset tai yksittäispakatut läpipainopakkaukset).

Pahvipakkaus, jossa 30 tai 56 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksessa.

Pahvipakkaus, jossa 30 x 1 tai 56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jos tabletit murskautuvat tai hajoavat vahingossa, lääkkeen hävittämisessä suositellaan käytettävän lateksi- tai nitrilikäsineitä ihoaltusriskin minimoimiseksi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Dasatinib Accordpharma 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/21/1541/001

EU/1/21/1541/002

EU/1/21/1541/003
EU/1/21/1541/004

Dasatinib Accordpharma 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Dasatinib Accordpharma 70 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Dasatinib Accordpharma 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Dasatinib Accordpharma 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Dasatinib Accordpharma 140 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäinen lupa: 24. maaliskuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT
EHDOT TAI RAJOITUKSET
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA
EDELLYTYKSET
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA
KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN
TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Pharmascience International Limited
1st Floor Iacovides Tower, 81-83 Griva Digeni Avenue
Nicosia, P.C. 1090
Kypros

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

▪ Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

▪ Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dasatinib Accordpharma 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
dasatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg dasatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää laktoosimonohydraattia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
60 x 1 kalvopäällysteinen tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Dasatinib Accordpharma 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dasatinib Accordpharma 20 mg tabletit
dasatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dasatinib Accordpharma 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
dasatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg dasatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää laktoosimonohydraattia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
60 x 1 kalvopäällysteinen tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Dasatinib Accordpharma 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dasatinib Accordpharma 50 mg tabletit
dasatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dasatinib Accordpharma 70 mg kalvopäällysteiset tabletit
dasatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 70 mg dasatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää laktoosimonohydraattia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
60 x 1 kalvopäällysteinen tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Dasatinib Accordpharma 70 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dasatinib Accordpharma 70 mg tabletit
dasatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dasatinib Accordpharma 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
dasatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg dasatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää laktoosimonohydraattia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Dasatinib Accordpharma 80 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dasatinib Accordpharma 80 mg tabletit
dasatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dasatinib Accordpharma 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
dasatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg dasatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää laktoosimonohydraattia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Dasatinib Accordpharma 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dasatinib Accordpharma 100 mg tabletit
dasatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dasatinib Accordpharma 140 mg kalvopäällysteiset tabletit
dasatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 140 mg dasatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää laktoosimonohydraattia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Dasatinib Accordpharma 140 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dasatinib Accordpharma 140 mg tabletit
dasatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Dasatinib Accordpharma 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
Dasatinib Accordpharma 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Dasatinib Accordpharma 70 mg kalvopäällysteiset tabletit
Dasatinib Accordpharma 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
Dasatinib Accordpharma 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Dasatinib Accordpharma 140 mg kalvopäällysteiset tabletit
dasatinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Dasatinib Accordpharma on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Dasatinib Accordpharma -valmistetta
3. Miten Dasatinib Accordpharma -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Dasatinib Accordpharma -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Dasatinib Accordpharma on ja mihin sitä käytetään

Dasatinib Accordpharm -valmisteen vaikuttava aine on dasatinibi. Lääkettä käytetään kroonisen myeloosin leukemian (KML) hoitoon aikuisille, nuorille ja vähintään 1-vuotiaille lapsille. Leukemia on valkoisten verisolujen syöpä. Valkosolut auttavat yleensä kehoa taistelemaan infektioita vastaan. Kroonista myeloosista leukemiaa sairastavilla henkilöillä granulositytti-nimiset valkosolut alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Dasatinib Accordpharma estää näiden leukemiasolujen kasvua.

Dasatinib Accordpharma -valmistetta käytetään myös Philadelphia-kromosomipositiivisen (Ph+) akuutin lymfaattisen leukemian (ALL) hoitoon aikuisille, nuorille ja vähintään 1-vuotiaille lapsille sekä lymfaattisen blastivaiheen KML:n hoitoon aikuisille, joille aikaisempi hoito ei ole tehonnut. Akuuttia lymfaattista leukemiaa sairastavilla henkilöillä lymfosyytti-nimiset valkosolut jakaantuvat liian tiheästi ja elävät liian kauan. Dasatinib Accordpharma estää näiden leukemiasolujen kasvua.

Jos sinulla on kysymyksiä siitä, miten Dasatinib Accordpharma vaikuttaa tai miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, keskustele lääkärisi kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Dasatinib Accordpharma -valmistetta

Älä käytä Dasatinib Accordpharma -valmistetta

- jos olet **allerginen** dasatinibilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos saatat olla allerginen, kysy lääkäriltäsi neuvoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Dasatinib Accordpharma -valmistetta

- jos käytät **lääkkeitä, jotka ohentavat verta** tai estävät verihyytymien muodostusta (ks. ”Muut lääkevalmisteet ja Dasatinib Accordpharma”)
- jos sinulla on tai on ollut maksa- tai sydänsairaus
- jos **saat hengitysvaikeuksia, kipua rintakehässä tai yskää** Dasatinib Accordpharma -hoidon aikana: tämä voi olla merkki nesteen kertymisestä keuhkoihin tai keuhkopussiin (mikä voi olla yleisempää 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla) tai johtua keuhkoverisuonten muutoksista
- jos sinulla on joskus ollut tai sinulla saattaa olla hepatiitti B -infektio. Dasatinib Accordpharma voi aktivoida hepatiitti B:n uudelleen, mikä voi johtaa joissakin tapauksissa kuolemaan. Lääkäri tutkii potilaan huolellisesti tämän infektion oireiden varalta ennen hoidon aloittamista
- jos sinulla esiintyy mustelmia, verenvuotoa, kuumetta, väsymystä ja sekavuutta Dasatinib Accordpharma -hoidon aikana, ota yhteys lääkäriin. Tämä voi olla merkki verisuonten vaurioitumisesta, joka tunnetaan nimellä tromboottinen mikroangiopatia (TMA).

Lääkärisi tarkkailee tilaasi säännöllisesti tarkastaakseen, onko Dasatinib Accordpharma -valmisteella sinuun haluttu vaikutus. Sinulta otetaan myös säännöllisesti verikokeita Dasatinib Accordpharma -hoidon aikana.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkevalmistetta alle vuoden ikäisille lapsille. Kokemukset Dasatinib Accordpharma -valmisteen käytöstä tässä ikäryhmässä ovat rajalliset. Dasatinib Accordpharma -valmistetta saavien lasten luiden kasvua ja luuston kehitystä seurataan tarkoin.

Muut lääkevalmisteet ja Dasatinib Accordpharma

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Dasatinib Accordpharma hajoaa elimistössä pääasiassa maksan vaikutuksesta. Tietyillä lääkevalmisteilla voi olla vaikutusta Dasatinib Accordpharma -valmisteen tehoon samanaikaisesti käytettynä.

Näitä lääkkeitä ei saa käyttää samanaikaisesti Dasatinib Accordpharma -valmisteen kanssa:

- ketokonatsoli, itrakonatsoli – **sienilääkkeitä**
- erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini – **antibiootteja**
- ritonaviiri – **viruslääke**
- fenytoiini, karbamatsipiini, fenobarbitaali – **epilepsialääkkeitä**
- rifampisiini – **tuberkuloosilääke**
- famotidiini, omepratsoli – **vatsahappojen eritystä vähentäviä lääkkeitä**
- mäkikuisma – ilman reseptiä saatava kasvirohdosvalmiste, jota käytetään **masennuksen** tai muiden tilojen hoitoon (tunnetaan myös nimellä *Hypericum perforatum*)

Älä ota vatsahappoja neutraloivia lääkkeitä (**antasideja**, kuten alumiinihydroksidia tai magnesiumihydroksidia) **2 tuntiin ennen Dasatinib Accordpharma -valmisteen ottamista tai 2 tuntiin Dasatinib Accordpharma -valmisteen ottamisen jälkeen.**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät **verta ohentavia** tai verihyytymien muodostusta ehkäiseviä lääkkeitä.

Dasatinib Accordpharma ruuan ja juoman kanssa

Älä käytä Dasatinib Accordpharma -hoidon aikana greippiä hedelmänä tai mehuna.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, **kerro lääkärillesi välittömästi. Dasatinib Accordpharma -valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana**, ellei se ole selkeästi välttämätöntä. Lääkärisi keskustele kanssasi Dasatinib Accordpharma -valmisteen raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä mahdollisista riskeistä.

Sekä miehiä että naisia neuvotaan käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Jos imetät, kerro lääkäriillesi. Sinun on lopetettava imetys Dasatinib Accordpharma -valmisteen käytön ajaksi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ole erityisen varovainen ajaessasi tai käyttäessäsi koneita, jos sinulla ilmenee haittavaikutuksena huimausta tai näön sumentumista.

Dasatinib Accordpharma sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Dasatinib Accordpharma sisältää isopropyylialkoholia

Tämä lääkevalmiste sisältää isopropyylialkoholia valmistusprosessin jäämänä.

3. Miten Dasatinib Accordpharma -valmistettä otetaan

Dasatinib Accordpharma -valmistettä voi määrätä ainoastaan lääkäri, jolla on kokemusta leukemian hoidosta. Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Dasatinib Accordpharma on tarkoitettu aikuisille ja vähintään vuoden ikäisille lapsille.

Suosittelun aloitusannos aikuispotilaille, joilla on kroonisen vaiheen KML, on 100 mg kerran vuorokaudessa.

Suosittelun aloitusannos aikuispotilaille, joilla on kiihtyneen vaiheen eli akseleraatiovaiheen tai blastikriisivaiheen KML tai Ph+ ALL, on 140 mg kerran vuorokaudessa.

Lasten, joilla on kroonisen vaiheen KML tai Ph+ ALL, annos määräytyy kehonpainon perusteella. Dasatinib Accordpharma -valmistettä otetaan kerran vuorokaudessa suun kautta joko Dasatinib Accordpharma -tabletteina tai dasatiniboraalisuspensiona. Dasatinib Accordpharma -tabletteja ei suositella potilaille, jotka painavat alle 10 kg. Alle 10 kg painaville potilaille ja potilaille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja, on käytettävä oraalisuspensiota. Annos voi muuttua, kun vaihdetaan lääke muodosta (esim. tabletit ja jauhe oraalisuspensiota varten) toiseen. Älä vaihda lääke muotoa.

Lääkäri määrittelee sopivan lääke muodon ja annoksen painosi, mahdollisten haittavaikutusten ja hoitovasteen perusteella. Lasten Dasatinib Accordpharma -aloitusannos lasketaan kehonpainon perusteella seuraavasti:

Kehonpaino (kg)^a	Vuorokausiannos (mg)
10 – alle 20 kg	40 mg
20 – alle 30 kg	60 mg
30 – alle 45 kg	70 mg
vähintään 45 kg	100 mg

^a Tabletteja ei suositella potilaille, jotka painavat alle 10 kg. Näille potilaille on käytettävä jauhetta oraalisuspensiota varten.

Alle 1-vuotiaille ei ole Dasatinib Accordpharma -annossuositusta.

Riippuen siitä, kuinka hoito vaikuttaa sinuun, lääkärisi saattaa ehdottaa suurempaa tai pienempää annosta tai jopa hoidon keskeyttämistä vähäksi aikaa. Jos annosta pienennetään tai suurennetaan, voit joutua ottamaan eri vahvuisten tablettien yhdistelmiä.

Kuinka ottaa Dasatinib Accordpharma -valmistettä

Ota tabletit joka päivä samaan aikaan. Niele tabletit kokonaisina. Älä murskaa, jaa tai pureskele niitä. Älä ota hajotettuja tabletteja. Et voi tietää, saatko oikean annoksen lääkettä, jos tabletit murskataan, jaetaan, pureskellaan tai hajotetaan. Dasatinib Accordpharma -tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ateriaa.

Erityisohjeita Dasatinib Accordpharma -valmisteen käyttöön

Tablettien rikkoutuminen on epätodennäköistä. Jos tabletit kuitenkin rikkoutuvat, muiden kuin lääkettä käyttävien potilaiden tulisi käyttää suojakäsineitä Dasatinib Accordpharma-tabletteja käsitellessään.

Kuinka kauan sinun tulee käyttää Dasatinib Accordpharma -valmistetta

Ota Dasatinib Accordpharma joka päivä, kunnes lääkärisi kertoo, että voit lopettaa hoidon. Varmista, että käytät Dasatinib Accordpharma-valmistetta niin kauan kuin se on määrätty sinulle käytettäväksi.

Jos otat enemmän Dasatinib Accordpharma -valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liian monta tablettia, ilmoita lääkäriillesi **välittömästi**. Saatat tarvita lääkärin hoitoa.

Jos unohdat ottaa Dasatinib Accordpharma -valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin. Ota seuraavana vuorossa oleva annos normaaliin tapaan sille tarkoitettuna ajankohtana.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

- **Nämä kaikki voivat olla merkkejä vakavista haittavaikutuksista:**
- jos sinulla on kipua rintakehässä, hengitysvaikeuksia, yskää tai pyörtyilet
- jos sinulla esiintyy **yllättävää verenvuotoa tai mustelmia** ilman tapaturmaa
- jos oksennuksessasi, ulosteissasi tai virtsassasi on verta tai jos ulosteesi ovat mustia
- jos sinulla ilmenee **infektion merkkejä**, kuten kuumetta tai voimakkaita vilunväristyksiä
- jos sinulla on kuumetta, kipeä suu tai kurkku, ihon ja/tai limakalvojen pinnan rakkuloitumista tai kuoriutumista.

Ota heti yhteys lääkäriin, jos huomaat jonkin edellä mainituista oireista.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- **Infektiot** (sekä bakteeri-, virus- että sienitulehdukset)
- **Sydän ja keuhkot:** hengästyneisyys
- **Ruoansulatusvaivat:** ripuli, pahanolon tunne tai paha olo (pahoinvointi, oksentelu).
- **Iho, hiukset, silmät, yleisoireet:** ihottuma; kuume; kasvojen, käsien ja jalkojen turvotus; päänsärky; väsymyksen tai heikkouden tunne; verenvuoto.
- **Kipu:** lihaskipu (hoidon aikana tai sen lopettamisen jälkeen), mahakipu (vatsan alueen kipu).
- **Tutkimuksissa saattaa ilmetä:** verihiutaleiden määrän vähäisyyttä, valkoisten verisolujen määrän vähäisyyttä (neutropenia), anemiaa, nestettä keuhkojen ympärillä.

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- **Infektiot:** keuhkokuume, herpesvirusinfektio (mukaan luettuna sytomegalovirus CMV), ylähengitysteiden infektio, vakava veri- tai kudosisfektio (mukaan lukien melko harvinaiset tapaukset, jotka voivat johtaa kuolemaan).
- **Sydän ja keuhkot:** sydämentykytys, epäsäännölliset sydämenlyönnit, ahtauttava sydämen vajaatoiminta, sydänlihaksen heikkous, korkea verenpaine, keuhkoverenpaineen kohoaminen, yskä.
- **Ruoansulatusongelmat:** ruokahalun häiriöt, makuhäiriöt, laajentunut tai pullistunut maha (vatsa), paksusuolen tulehdus, ummetus, närästys, suun haavauma, painonnousu, painonlasku,

gastriitti.

- **Iho, hiukset, silmät, yleisoireet:** ihon pistely, kutina, kuiva iho, akne, ihotulehdus, itsepintainen häiritsevä ääni korvassa, hiustenlähtö, liihakikoilu, näköhäiriöt (näön sumentuminen ja näkökyvyn heikkeneminen), silmien kuivuus, verenpurkaumat, masennus, unettomuus, punastelu, huimaus, ruhjeet (mustelmat), ruokahaluttomuus, uneliaisuus, yleinen turvotus.
- **Kipu:** nivelkipu, lihasheikkous, kipu rintakehässä, käsien ja jalkojen alueen kipu, vilunväristykset, lihas- ja niveljäykkyys, lihaskramppi.
- **Tutkimuksissa saattaa ilmetä:** nestettä sydämen ympärillä, nestettä keuhkoissa, rytmihäiriöitä, kuumeista neutropeniaa, ruoansulatuskanavan verenvuotoa, veren suuri virtsahappopitoisuus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- **Sydän ja keuhkot:** sydänkohtaus (voi johtaa kuolemaan), sydänpussin (sydäntä ympäröivä sidekudospussi) tulehdus; rytmihäiriöt; sydämen riittämättömästä hapensaannista johtuva rintakipu (angina pectoris); liian matala verenpaine; ilmäteiden ahtautuminen, joka voi aiheuttaa hengitysvaikeuksia, astma, keuhkovaltimoiden (verisuonten) verenpaineen kohoaminen.
- **Ruoansulatusongelmat:** haimatulehdus, mahahaava, ruokatorvitulehdus, mahan (vatsan) turvotus, peräaukkokanavan ihorepeämä, nielemisvaikeus, sappirakkotulehdus, sappitietukos, ruokatorven refluksitauti (jossa mahahappoa ja muuta mahansisältöä nousee takaisin ruokatorveen).
- **Iho, hiukset, silmät, yleisoireet:** allerginen reaktio, mukaan lukien aristavat, punoittavat ihokyyhmyt (erythema nodosum); ahdistuneisuus; sekavuus; mielialanvaihtelut; sukupuolihulun heikkeneminen; pyörtyminen; vapina; punoittava tai kivulias silmätulehdus; ihotauti, jossa esiintyy tyypillisesti aristavia, punoittavia, tarkkarajaisia läiskiä ja johon liittyy äkillinen kuume ja valkosolunmäärän suureneminen (neutrofiilinen dermatoosi); kuulonmenetys; valoyliherkkyys; näön heikentyminen; kyynelvuodon lisääntyminen; pigmenttihäiriö; ihonalaisen rasvakerroksen tulehdus; ihohaavauma; ihon rakkulointi; kynsihäiriö; hiushäiriö; käsi-jalkaoireyhtymä; munuaisten vajaatoiminta; tiheä virtsaamistarve; tuntojen suureneminen miehillä; kuukautishäiriö; yleinen heikkous ja huonovointisuus; kilpirauhasen toiminnan heikkeneminen; tasapainon menetys kävellessä; luukuolio (luuston verensaannin väheneminen voi aiheuttaa luukatoa ja luukuolion); niveltulehdus; ihoturvotus missä tahansa vartalolla.
- **Kipu:** laskimotulehdus, joka voi aiheuttaa punoitusta, aristusta ja turvotusta, jännetulehdus.
- **Aivot:** muistinmenetys.
- **Tutkimuksissa saattaa ilmetä:** epänormaalit verikoetulokset ja munuaistoiminnan mahdollinen heikkeneminen, joka johtuu tuhoutuvan kasvaimen kuona-aineista (tuumorilyysioireyhtymä); veren pieni albumiinipitoisuus; veren pieni lymfosyyttipitoisuus (valkosolutyyppi); veren suuri kolesterolipitoisuus; imusolmukkeiden turvotus; aivoverenvuoto; epäsäännöllinen sydämen sähköinen toiminta; sydänlihaksen suurentuneisuus; maksatulehdus; valkuaisvirtsaus; kreatiinikinaasin (pääasiassa sydämessä, aivoissa ja luustolihasissa esiintyvä entsyymi) pitoisuuden suureneminen; troponiinin (pääasiassa sydämessä ja luustolihasissa esiintyvä entsyymi) pitoisuuden suureneminen; glutamyyli transferaasin (pääasiassa maksassa esiintyvä entsyymi) pitoisuuden suureneminen, maitomainen neste keuhkojen ympärillä (kylothorax).

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 1000:sta)

- **Sydän ja keuhkot:** oikean sydänkammion laajeneminen, sydänlihastulehdus, erilaiset sydänlihaksen verenkiertohäiriöstä johtuvat tilat (sepelvaltimotautikohtaukset), sydämenpysähdys (sydämen verensaannin loppuminen), (sydämen) sepelvaltimotauti, sydämen ja keuhkojen pintakudoksen tulehdus, veritulpat, keuhkoveritulpat.
- **Ruoansulatusongelmat:** elintärkeiden ravintoaineiden (kuten valkuaisaineen) kato ruoansulatuskanavasta, suolentukkeuma, peräaukon fisteli (epänormaali aukko peräaukon ja sitä ympäröivän ihon välillä), munuaistoiminnan heikkeneminen, diabetes.
- **Iho, hiukset, silmät, yleisoireet:** kouristuskohtaus; näköhermotulehdus, joka voi aiheuttaa täydellisen tai osittaisen näönmenetyksen; sinikirjava iho (sinikalpeus); kilpirauhasen liikatoiminta; kilpirauhasentulehdus; ataksia (sairaus, johon liittyy lihasten yhteistoimintahäiriö), kävelyvaikeus, keskenmeno, ihoverisuonten tulehdus, ihon sidekudostuminen.
- **Aivot:** aivohalvaus, ohimenevän verenkiertohäiriökohtauksen aiheuttama hermoston toimintahäiriö, kasvohermon halvaus, dementia.

- **Immuunijärjestelmä:** vaikea allerginen reaktio
- **Luusto, lihakset ja sidekudos:** luutumisen hidastuminen luiden pyöreissä päissä (epifyysit); kasvun hidastuminen tai viivästyminen

Muut raportoidut haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- Keuhkotulehdus
- Henkeä uhkaava mahalaukun tai suoliston verenvuoto
- Hepatiitti B -infektion uudelleen aktivoituminen, kun potilaalla on ollut aiemmin hepatiitti B (maksatulehdus)
- Kuumeen nostava reaktio, iholla olevat rakkulat ja limakalvojen haavaumat
- Munuaissairaus, jonka oireita ovat esimerkiksi turvotus ja poikkeavat laboratoriotestien tulokset, kuten virtsan proteiinipitoisuus tai veren matala proteiinipitoisuus
- Verisuonten vaurioituminen, joka tunnetaan nimellä tromboottinen mikroangiopatia (TMA) ja johon liittyy esimerkiksi punasolujen määrän vähenemistä, verihiutaleiden määrän vähenemistä ja veritulpien muodostumista

Lääkärisi tarkkailee joidenkin näiden haittavaikutusten ilmaantumista hoitosi aikana.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Dasatinib Accordpharma -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Dasatinib Accordpharma sisältää

- Vaikuttava aine on dasatinibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg tai 140 mg dasatinibia.
- Muut aineet ovat:
 - *Tabletin ydin:* laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2 ”Dasatinib Accordpharma sisältää laktoosia”); hydroksipropyyliselluloosa; selluloosa, mikrokiteinen; metakryylihapo – metakrylaattikopolymeeri (1:2); talkki; kroskarmelloosinatrium; magnesiumstearaatti.
 - *Kalvopäällyste:* hypromelloosi (E464); titaanidioksidi (E171); keskipitkäketjuiset triglyseridit.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Dasatinib Accordpharma 20 mg: kalvopäällysteiset tabletit ovat väriltään valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä päällystettyjä tabletteja, joiden halkaisija on 5,6 mm ja joiden toiselle puolelle on painettu ”DAS” ja toiselle puolelle ”20”.

Dasatinib Accordpharma 50 mg: kalvopäällysteiset tabletit ovat väriltään valkoisia tai luonnonvalkoisia, soikeita päällystettyjä tabletteja (5,7 x 10,6 mm), joiden toiselle puolelle on painettu ”DAS” ja toiselle puolelle ”50”.

Dasatinib Accordpharma 70 mg: kalvopäällysteiset tabletit ovat väriltään valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä päällystettyjä tabletteja, joiden halkaisija on 8,7 mm ja joiden toiselle puolelle on painettu ”DAS” ja toiselle puolelle ”70”.

Dasatinib Accordpharma 80 mg: kalvopäällysteiset tabletit ovat väriltään valkoisia tai luonnonvalkoisia, kolmion muotoisia päällystettyjä tabletteja (9,9 x 10,2 mm), joiden toiselle puolelle on painettu ”DAS” ja toiselle puolelle ”80”.

Dasatinib Accordpharma 100 mg: kalvopäällysteiset tabletit ovat väriltään valkoisia tai luonnonvalkoisia, soikeita päällystettyjä tabletteja (7,1 x 14,5 mm), joiden toiselle puolelle on painettu ”DAS” ja toiselle puolelle ”100”.

Dasatinib Accordpharma 140 mg: kalvopäällysteiset tabletit ovat väriltään valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä päällystettyjä tabletteja, joiden halkaisija on 11 mm ja joiden toiselle puolelle on painettu ”DAS” ja toiselle puolelle ”140”.

Dasatinib Accordpharma 20 mg, 50 mg ja 70 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavilla pahvipakkauksissa, jotka sisältävät 56 tai 60 kalvopäällysteistä tablettia sekä pahvipakkauksissa, jotka sisältävät 56 x 1 tai 60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Dasatinib Accordpharma 80 mg, 100 mg tai 140 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavilla pahvipakkauksissa, jotka sisältävät 30 tai 56 kalvopäällysteistä tablettia tai 30 x 1 tai 56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Pharmascience International Limited
1st Floor Iacovides Tower, 81-83 Griva Digeni Avenue
Nicosia, P.C. 1090
Kypros

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.