

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dasatinib Sandoz 20 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Dasatinib Sandoz 50 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Dasatinib Sandoz 70 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Dasatinib Sandoz 100 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Dasatinib Sandoz 140 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

#### Dasatinib Sandoz 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg dasatinibia.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 28 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg natriumia.

#### Dasatinib Sandoz 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg dasatinibia.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 69 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2 mg natriumia.

#### Dasatinib Sandoz 70 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 70 mg dasatinibia.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 97 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3 mg natriumia.

#### Dasatinib Sandoz 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg dasatinibia.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 138 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg natriumia.

#### Dasatinib Sandoz 140 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 140 mg dasatinibia.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 193 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 6 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Dasatinib Sandoz 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella kaiverrus ”20” ja toisella puolella ei merkintöjä; läpimitta 6,1 mm.

#### Dasatinib Sandoz 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella kaiverrus ”50” ja toisella puolella ei merkintöjä; mitat 10,9 mm x 5,8 mm.

#### Dasatinib Sandoz 70 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella kaiverrus ”70” ja toisella puolella ei merkintöjä; läpimitta 8,9 mm.

#### Dasatinib Sandoz 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella kaiverrus ”100” ja toisella puolella ei merkintöjä; mitat 14,8 mm x 7,2 mm.

#### Dasatinib Sandoz 140 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella kaiverrus ”140” ja toisella puolella ei merkintöjä; läpimitta 11,8 mm.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Dasatinib Sandoz on tarkoitettu aikuisille potilaille:

- Ph+ akuutin lymfaattisen leukemian (ALL) hoitoon, kun aikaisempi hoito ei ole tuottanut tulosta tai potilas ei ole sietänyt sitä.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Hoidon saa aloittaa leukemian diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

#### Annostus

Suosittelun aloitusannos Ph+ ALL:n hoidossa on 140 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

#### Hoidon kesto

Kliinisissä tutkimuksissa 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]).

Suosittelun annoksen mahdollistamiseksi Dasatinib Sandoz kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavilla 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg ja 140 mg vahvuuksina. Annoksen suurentamista tai pienentämistä suositellaan hoitovasteen ja potilaan sietokyvyn mukaan.

#### Annoksen suurentaminen

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

#### 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 on esitetty *taulukossa 1*.

**Taulukko 1: Annoksen muuttaminen neutropeniassa ja trombosytopeniassa**

Ph+ ALL (aloitusannos 140 mg kerran vuorokaudessa)	ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l ja/tai verihiutaleita < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Varmista, liittyykö sytopenia leukemiaan (luuydinaspiraatio tai -biopsia).  2. Jos sytopenia ei liity leukemiaan, keskeytä hoito, kunnes ANC ≥ 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l ja verihiutaleita ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /l ja jatka alkuperäisellä aloitusannoksella.  3. 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).  4. Jos sytopenia liittyy leukemiaan, harkitse annoksen suurentamista 180 mg:aan kerran vuorokaudessa.
--	---	--

ANC: absoluuttinen neutrofiilien määrä

#### *Ei-hematologiset häirtavaikutukset*

Jos keskivaikeita 2. asteen ei-hematologisia häirtavaikutuksia ilmenee dasatinibihoiton 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 dasatinibihoiton 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. Edenneessä vaiheessa olevan 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.

#### *Pleuraeffuusio*

Jos pleuraeffuusio diagnosoidaan, tulee dasatinibihoito keskeyttää, kunnes potilas on 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 dasatinibihoiton uudelleen aloittamista samalla annoksella tulee harkita. Sitä seuraavilla kerroilla (oireiden häviämisen jälkeen) dasatinibihoito tulee aloittaa uudelleen pienennetyllä annoksella (seuraava annostaso). Vaikeiden (3. tai 4. asteen) häirtavaikutusten korjaannuttua hoito voidaan aloittaa tarvittaessa uudelleen pienennetyllä annoksella ottaen huomioon, kuinka vaikea häirtavaikutus alun perin oli.

#### *Pediatriset potilaat*

Dasatinibin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).

#### *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. Dasatinibia tulee kuitenkin käyttää varoen maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 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 oli > 3 kertaa normaalialueen yläraja ja tutkimuksista kroonisen vaiheen KML-potilailla, joilla aikaisempi imatinibihoito ei tuottanut tulosta tai jotka eivät sietäneet sitä, oli poissuljettu potilaat, joilla seerumin kreatiniinipitoisuus oli > 1,5 kertaa normaalialueen yläraja). Koska dasatinibin ja sen metaboliittien munuaispuhdistuma on < 4 %, ei kokonaispuhdistuman odoteta pienenevän munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

#### Antotapa

Dasatinib Sandoz annostellaan suun kautta.

Kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa murskata eikä jakaa, vaan ne tulee ihokosketuksen välttämiseksi niellä kokonaisina. Dasatinib Sandoz voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan, ja tabletit tulee ottaa johdonmukaisesti joko aamulla tai illalla.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **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 mahdollisia (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 mäkikuismaa) saattaa vähentää dasatinibialtistusta huomattavasti ja mahdollisesti lisätä hoidon epäonnistumisen riskiä. Sen vuoksi dasatinibia saavia potilaita tulee hoitaa vaihtoehtoisilla, vähemmän CYP3A4-entsyymiä indusoivilla lääkevalmisteilla (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 indeksi, kuten astemitsoli, terfenadiini, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, bepridiili tai ergotalkaloidit (ergotamiini, dihydroergotamiini) (ks. kohta 4.5).

Dasatinibin ja histamiini-2 (H<sub>2</sub>)-antagonistien (esim. famotidiini), protonipumpun estäjien (esim. omepratsoli) tai alumiinihydroksidin/magnesiumhydroksidin samanaikainen käyttö saattaa vähentää dasatinibialtistusta. Siksi H<sub>2</sub>-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).

#### Erytisryhmät

Kerta-annoksella tehdyn farmakokineettisen tutkimuksen tulosten perusteella lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille voidaan antaa suositeltu aloitusannos (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Tässä kliinisessä tutkimuksessa olevien puutteiden vuoksi suositellaan varovaisuutta, kun dasatinibia annetaan maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.2).

#### Tärkeät haittavaikutukset

##### Myelosuppressio

Dasatinibihoitoon voi liittyä anemiaa, neutropeniaa ja trombosytopeniaa. Näitä ilmenee aiemmin ja useammin potilailla, joilla on edenneen vaiheen KML tai Ph+ ALL, kuin potilailla, joilla on kroonisen vaiheen KML. Jos potilaalla on Ph+ ALL, täydellinen verenkuvatulee ottaa viikoittain ensimmäisten kahden kuukauden ajan ja sen jälkeen kuukausittain tai kliinisen tarpeen mukaan. Myelosuppressio on yleensä palautuva, ja tavallisesti se hoidetaan keskeyttämällä dasatinibihoito väliaikaisesti tai vähentämällä annosta (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

#### 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 toksisuus-kriteereiden (Common Toxicity Criteria, CTC) asteikon 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. tai 4. asteen trombosytopenia (ks. kohta 4.8). Lisäksi *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimuksissa tehty verihituleiden määrittäminen viittaa siihen, että dasatinibihoiton vaikutus verihituleiden aktivaatioon on palautuva.

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

#### Nesteretentio

Dasatinibin käyttöön liittyy nesteen kertymistä. Faasin III kliinisessä tutkimuksessa vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilailla raportoitiin 3. tai 4. asteen nesteretenttiota 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 nesteretenttiota ilmeni 32 potilaalla (6 %), jotka saivat dasatinibin suositusannosta (n = 548). Kliinisissä tutkimuksissa dasatinibin suositusannosta saaneilla edenneen vaiheen KML-potilailla (n = 304) raportoitiin 3. ja 4. asteen nesteretenttiota 8 %:lla ja 7 %:lla nesteretentioon liittyi myös 3. tai 4. asteen pleuraeffuusio ja 1 %:lla 3. tai 4. asteen perikardiaalinen effuusio. Näillä potilailla raportoitiin sekä 3. tai 4. asteen keuhkoedeemaa ja keuhkoverenpainetauti kumpaakin 1 %:lla.

Potilaille, jotka saavat pleuraeffuusion viittaavia oireita, kuten dyspneaa tai kuivaa yskää, tulee suorittaa keuhkojen röntgenkuvaus. Asteen 3 tai 4 pleuraeffuusio saattaa vaatia torakosenteesiä ja happihoitoa. Nesteretentioon liittyviä haittavaikutuksia hoidettiin tyypillisesti tukihoitotoimenpiteillä, 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.

#### Keuhkovaltimoiden verenpainetauti (pulmonaaliarteriahypertensio, PAH)

Dasatinibihoiton yhteydessä on ilmoitettu haittavaikutuksena keuhkovaltimoiden verenpainetauti (prekapillaarista pulmonaaliarteriahypertensiota, joka on vahvistettu sydämen oikean puolen katetrisaatiolla, ks. kohta 4.8). Ilmoitusten mukaan PAH on ilmennyt dasatinibihoiton 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 dasatinibihoiton aloittamisen jälkeen hengenahdistusta ja väsymystä, näiden oireiden tavalliset aiheuttajat (mm. pleuraeffuusio, keuhkoedeema, anemia, keuhkoinfiltraatti) on poissuljettava. Tutkimusten ajaksi on joko dasatinibihoito keskeytettävä tai dasatinibiannosta 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 vastadiagnosoitun 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; 95 %:n luottamusvälin yläraja kaikille keskimääräisille muutoksille lähtötasosta oli < 7 millisekuntia (ks. kohta 4.8).

Kliinisissä tutkimuksissa 2 182 potilaalla, joilla aikaisempi imatinibihoito ei tuottanut tulosta tai jotka eivät sietäneet sitä ja jotka saivat dasatinibia, 15 (1 %) QTc-ajan pitenemistapausta 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 hypokaleemiaa tai hypomagnesemiaa, potilaat, joilla on synnynnäinen pitkä QT-aika sekä rytmihäiriölääkkeitä tai muita QT-ajan pidentymistä aiheuttavia lääkevalmisteita ja kumulatiivista suuriannoksista antrasykliinihoitoa saavat potilaat. Hypokaleemia tai hypomagnesemia 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: kongestiivinen 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 sydänsairauksia (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. Oireiden häviämisen jälkeen on tehtävä toiminnallinen arviointi ennen dasatinibihoidon uudelleenaloittamista. Dasatinibihoitoa voidaan jatkaa alkuperäisellä annoksella lievien/keskivaikeiden haittavaikutusten ( $\leq 2$ . asteen) jälkeen ja annostasolla pienennetyllä annoksella vaikeiden ( $\geq 3$ . asteen) haittavaikutusten jälkeen (ks. kohta 4.2). Hoitoa jatkavia potilaita on seurattava säännöllisin väliajoin.

Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana potilaita, joilla oli huonossa hoitotasapainossa oleva tai merkittävä kardiovaskulaarisairaus.

### Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoitumista on tapahtunut kyseisen viruksen pysyvillä kantajilla sen jälkeen, kun potilas on saanut BCR-ABL-tyrosiini-kinasiasin estäjiä. Tämä aiheutti joissakin tapauksissa akuuttia maksan vajaatoimintaa tai fulminanttia hepatiittia, joka johti maksansiirtoon tai kuolemaan. Potilaat on testattava hepatiitti B -viruksen varalta ennen dasatinibihoidon 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).

#### Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää

138 mg laktoosimonohydraattia 100 mg:n päivittäisannoksessa.

193 mg laktoosimonohydraattia 140 mg:n päivittäisannoksessa.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annosyksikkö, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **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-inhibiittorin systeemistä antoa dasatinibia saaville potilaille ei suositella.

*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 rifampisiinia, voimakasta CYP3A4-induktoria, oli annettu 600 mg iltaisin 8 päivän ajan, dasatinibin AUC pieneni 82 %. Myös 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 indusioivia lääkevalmisteita.

#### H<sub>2</sub>-reseptorinsalpaajat ja protonipumpun estäjät

Pitkäaikainen mahahappojen erityksen estäminen H<sub>2</sub>-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 koehenkilöillä oli saavutettu neljän päivän 40 mg:n omepratsoliannoksen jälkeen vakaa tila, dasatinibin AUC-arvo pieneni 43 % ja C<sub>max</sub>-arvo 42 %. Dasatinibihoitoa saaville potilaille tulisi harkita antasidien antoa H<sub>2</sub>-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-antasidi ja kerta-annos dasatinibia, pieneni dasatinibin AUC 55 % ja C<sub>max</sub> 58 %. Kun antasidit annettiin 2 tuntia ennen dasatinibin kerta-annosta, ei havaittu oleellisia dasatinibin pitoisuuden tai altistuksen muutoksia. Siten antasidija 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-substraatille. Terveillä koehenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa dasatinibin 100 mg:n kerta-annos suurensi simvastatiinin, tunnetun CYP3A4-substraatin, AUC-arvoa 20 % ja  $C_{max}$ -arvoa 37 %. Vaikutus voi olla suurempi toistuvien dasatinibiannosten jälkeen. Siksi CYP3A4-substraatteja, joilla on kapea terapeuttinen indeksi (esim. astemitsoli, terfenadiini, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, bepridili tai ergotalkaloidit [ergotamiini, dihydroergotamiini]) tulee antaa varoen potilaille, jotka saavat dasatinibia (ks. kohta 4.4).

*In vitro* -tutkimusten perusteella interaktiot CYP2C8-substraattien, kuten glitasonien, kanssa ovat mahdollisia.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ ehkäisy miehille ja naisille

Seksuaalisesti aktiivisten miesten ja naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, 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).

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

##### Imetys

Ei ole riittävästi tietoa dasatinibin erittymisestä ihmisen tai koe-eläinten rintamaitoon.

Fysikaaliskemialliset ja saatavilla olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot dasatinibista viittaavat siihen, että dasatinibi erittyy rintamaitoon eikä imeväiseen kohdistuvia riskejä voida poissulkea.

Imetys on lopetettava Dasatinib Sandoz -hoidon ajaksi.

##### Hedelmällisyys

Dasatinibin vaikutusta spermaan ei tunneta (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Dasatinibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. 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 perustuvat kliinisiin tutkimuksiin, joissa dasatinibihoitoa on annettu 2 712 potilaalle, mukaan lukien 324:lle vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilaalle ja 2 388:lle imatinibille resistentille tai intolerantille KML- tai Ph+ ALL -potilaalle. Dasatinibia saaneilla 2 712 potilaalla hoidon keston mediaani oli 19,2 kuukautta (vaihteluväli 0–93,2 kuukautta).

Faasin III tutkimuksessa, jossa seuranta kesti vähintään 5 vuotta, vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilaille annettun hoidon keston mediaani oli noin 60 kuukautta sekä dasatinibiryhmässä (vaihteluväli 0,03–72,7 kuukautta) että imatinibiryhmässä (vaihteluväli 0,3–74,6 kuukautta). Niillä 1 618 potilaalla, joilla kaikilla oli kroonisen vaiheen KML, hoidon keston mediaani oli 29 kuukautta (vaihteluväli 0–92,9 kk). Niillä 1 094 potilaalla, joilla oli edenneen vaiheen KML tai Ph+ ALL, hoidon keston mediaani oli 6,2 kuukautta (vaihteluväli 0–9,32 kk).

Hoidetuista 2 712 potilaasta 18 % oli  $\geq$  65-vuotiaita ja 5 % oli  $\geq$  75-vuotiaita.



Suurin osa dasatinibilla hoidetuista potilaista sai haittavaikutuksia jossain vaiheessa. Dasatinibia saaneista yhteensä 2 712 potilaasta 520:lla (19 %) ilmeni hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia. Suurin osa reaktioista oli lieviä tai keskivaikeita.

Faasin III tutkimuksessa, johon osallistui vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilaita, hoito keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi 5 %:lla dasatinibilla hoidetuista potilaista ja 4 %:lla imatinibilla hoidetuista potilaista, kun seuranta oli kestänyt vähintään 12 kuukautta. Kun seuranta oli kestänyt vähintään 60 kuukautta, hoidon keskeyttäneiden potilaiden kumulatiivinen osuus oli dasatinibiryhmässä 14 % ja imatinibiryhmässä 7 %. Dasatinibihoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia raportoitiin 329:llä (20,3 %) 1 618:sta kroonisen vaiheen KML-potilaasta ja 191:llä (17,5 %) 1 094:stä edenneen vaiheen KML-potilaasta.

Suurin osa kroonisen vaiheen KML-potilaista, jotka eivät sietäneet imatinibia, sietivät dasatinibia. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa seuranta-aika oli 24 kuukautta, kymmenelle dasatinibilla hoidetuista 215:stä kroonisen vaiheen KML-potilaasta, jotka eivät sietäneet imatinibia, kehittyi samanlainen 3. tai 4. asteen ei-hematologinen toksisuus kuin aikaisemman imatinibihoidon aikana; kahdeksalla näistä kymmenestä potilaasta annosta pienennettiin, ja he pystyivät jatkamaan dasatinibihoitoa.

Kun seuranta oli kestänyt vähintään 12 kuukautta, useimmin raportoidut haittavaikutukset dasatinibia saaneilla vastadiagnosoidun kroonisen vaiheen KML-potilailla olivat nesteretentio (mukaan lukien pleuraeffuusio) (19 %), ripuli (17 %), päänsärky (12 %), ihottuma (11 %), tuki- ja liikuntaelimestön kipu (11 %), pahoinvointi (8 %), väsymys (8 %), lihassärky (6 %), oksentelu (5 %) ja lihastulehdus (4 %). Kun seuranta oli kestänyt vähintään 60 kuukautta, seuraavien haittavaikutusten kumulatiiviset esiintymistiheydet olivat suurentuneet  $\leq 3\%$ : ihottuma (14 %), tuki- ja liikuntaelimestön kipu (14 %), päänsärky (13 %), väsymys (11 %), pahoinvointi (10 %), lihassärky (7 %), oksentelu (5 %) ja lihastulehdus tai lihaskouristukset (5 %). Nesteretention kumulatiivinen esiintymistiheys oli 39 % ja ripulin 22 %. Useimmin raportoidut haittavaikutukset dasatinibia saaneilla potilailla, joilla aikaisempi imatinibihoito ei tuottanut tulosta tai jotka eivät sietäneet sitä, olivat nesteretentio (mukaan lukien pleuraeffuusio), ripuli, päänsärky, pahoinvointi, ihottuma, dyspnea, verenvuoto, väsymys, lihas- ja luukipu, infektio, oksentelu, yskä, vatsakipu ja kuume. Lääkkeeseen liittyvää kuumeista neutropeniaa raportoitiin 5 %:lla potilaista, jotka saivat dasatinibihoitoa ja joilla aikaisempi imatinibihoito ei tuottanut tulosta tai jotka eivät sietäneet sitä.

Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui potilaita, joilla aikaisempi imatinibihoito ei tuottanut tulosta tai jotka eivät sietäneet sitä, suositeltiin, että imatinibi-hoito lopetetaan vähintään 7 vuorokautta ennen dasatinibihoidon aloittamista.

#### Taulukko haittavaikutuksista

Seuraavat haittavaikutukset, lukuun ottamatta laboratoriotestipoikkeavuuksia, raportoitiin potilailla dasatinibivalmisteen kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen (*taulukko 2*).

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 saatavissa oleva markkinoille tulon jälkeinen tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

#### **Taulukko 2: Yhteenvetotaulukko haittavaikutuksista**

<b>Infektiot</b>	
<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 lukien sytomegalovirus [CMV]), enterokoliitti (infektio), sepsis (mukaan lukien melko harvinaiset kuolemaan johtaneet tapaukset)
<i>Tuntematon</i>	hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen
<b>Veri ja imukudos</b>	

<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
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	yliherkkyys (myös kyhmyruusu)
<b>Umpieritys</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	kilpirauhasen vajaatoiminta
<i>Harvinainen</i>	kilpirauhasen liikatoiminta, kilpirauhastulehdus
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
<i>Yleinen</i>	ruokahalun häiriöt <sup>a</sup> , hyperurikemia
<i>Melko harvinainen</i>	tuumorilyysioireyhtymä, elimistön kuivuminen, hypoalbuminemia, hyperkolesterolemia
<i>Harvinainen</i>	diabetes mellitus
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
<i>Yleinen</i>	depressio, unettomuus
<i>Melko harvinainen</i>	ahdistuneisuus, sekavuustila, mielialan vaihtelu, heikentynyt libido
<b>Hermosto</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	päänsärky
<i>Yleinen</i>	neuropatia (mukaan lukien perifeerinen neuropatia), huimaus, makuhäiriö, uneliaisuus
<i>Melko harvinainen</i>	keskushermoston verenvuoto <sup>b</sup> , pyörtyminen, vapina, amnesia, tasapainohäiriö
<i>Harvinainen</i>	aivoverenkierron häiriöt, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt (TIA), kouristuskohtaus, näköhermon tulehdus, kasvohormonin halvaus, dementia, ataksia
<b>Silmät</b>	
<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
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
<i>Yleinen</i>	tinnitus
<i>Melko harvinainen</i>	kuulonmenetyks, vertigo
<b>Sydän</b>	
<i>Yleinen</i>	sydämen kongestiivinen vajaatoiminta / sydämen toimintahäiriö <sup>c</sup> , 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-väljän piteneminen elektrokardiogrammissa, sepelvaltimotauti, pleuroperikardiitti
<i>Tunteeton</i>	eteisvärinä/eteislepatus
<b>Verisuonisto</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	verenvuoto <sup>d</sup>
<i>Yleinen</i>	hypertensio, punastuminen
<i>Melko harvinainen</i>	hypotensio, tromboflebiitti
<i>Harvinainen</i>	syvä laskimotukos, embolia, livedo reticularis (sinikalpeus)
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	pleuraeffuusio*, hengenahdistus
<i>Yleinen</i>	keuhkoedeema*, pulmonaalinen hypertensio*, keuhkoinfiltraatio, pneumoniitti, yskä
<i>Melko harvinainen</i>	keuhkovaltimoiden verenpainetauti, bronkospasmi, astma
<i>Harvinainen</i>	keuhkoembolia, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä
<i>Tunteeton</i>	interstitiaalinen keuhkosairaus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu
<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 fissaara, dysfagia, gastroesofageaalinen refluksitauti
<i>Harvinainen</i>	proteiinin menetystä aiheuttava gastroenteropatia, ileus, peräaukon fisteli
<i>Tunteeton</i>	kuolemaan johtava maha-suolikanavan verenvuoto*
<b>Maksa ja sappi</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	hepatiitti, kolekystiitti, kolestaasi
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	ihottuma <sup>c</sup>
<i>Yleinen</i>	hiustenlähtö, dermatiitti (myös ekseema), kutina, akne, kuiva iho, urtikaria, liukahikoilu
<i>Melko harvinainen</i>	neutrofiilinen dermatosi, valoyliherkkyys, pigmenttihäiriö, pannikuliitti, ihoavauma, rakkulaihottumat, kynnen rakennehäiriöt, käsi-jalkaoireyhtymä (kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia), hiushäiriö
<i>Harvinainen</i>	leukosytoklastinen verisuonitulehdus, ihon sidekudostuminen
<i>Tunteeton</i>	Stevens–Johnsonin oireyhtymä <sup>f</sup>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	lihaskipu ja luustokipu
<i>Yleinen</i>	nivelkipu, myalgia, lihasheikkous, tuki- ja liikuntaelinten jäykkyys, lihasspasmi
<i>Melko harvinainen</i>	rabdomyolyyysi, luukuolio, lihastulehdus, jännetulehdus, niveltulehdus
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	munuaistoiminnan heikkeneminen (myös munuaisten vajaatoiminta), tiheä virtsaamistarve, proteinuria
<i>Tunteeton</i>	nefroottinen oireyhtymä
<b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b>	
<i>Harvinainen</i>	keskenmeno
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	gynekomastia, kuukautishäiriö
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	perifeerinen edeema <sup>g</sup> , väsymys, kuume, kasvoedeema <sup>h</sup>
<i>Yleinen</i>	voimattomuus, kipu, rintakipu, yleistynyt edeema <sup>i</sup> , vilunväristykset
<i>Melko harvinainen</i>	huonovointisuus, muu pinnallinen edeema <sup>j</sup>
<i>Harvinainen</i>	kävelyhäiriö
<b>Tutkimukset</b>	
<i>Yleinen</i>	painonlasku, painonnousu
<i>Melko harvinainen</i>	kohonnut veren kreatiiniinivaarvo, kohonnut glutamyyliaminiotransferaasiarvo
<b>Vammat ja myrkytykset</b>	
<i>Yleinen</i>	ruuhjeet

<sup>a</sup> Kattaa seuraavat: ruokahalun heikkeneminen, varhainen kylläisyydentunne, ruokahalun lisääntyminen.

<sup>b</sup> Kattaa seuraavat: keskushermoston verenvuoto, aivojen verenvuoto, aivoverenvuoto, kovakalvon ulkopuolinen verenvuoto, kallonsisäinen verenvuoto, hemorraginen aivohalvaus, lukinkalvonalainen verenvuoto, kovakalvonalainen verenvuoto ja kovakalvonalainen verenvuoto.

<sup>c</sup> Kattaa seuraavat: B-tyyppi natriureettisen peptidin pitoisuuden suureneminen, sydämen kammion toimintahäiriö, sydämen vasemman kammion toimintahäiriö, sydämen oikean kammion toimintahäiriö, sydämen vajaatoiminta, akuutti sydämen vajaatoiminta, krooninen sydämen vajaatoiminta, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kardiomyopatia, kongestiivinen kardiomyopatia, diastolinen toimintahäiriö, ejektiofraktion pienentyminen ja ventrikulaarinen vajaatoiminta, sydämen vasemman kammion vajaatoiminta, sydämen oikean kammion vajaatoiminta ja ventrikulaarinen hypokinesia.

<sup>d</sup> Ei kata seuraavia: ruoansulatuskanavan verenvuoto ja keskushermoston verenvuoto; nämä haittavaikutukset on esitetty kohdissa ruoansulatuselimistö ja hermosto.

<sup>e</sup> Kattaa seuraavat: lääkeainehottuma, punoitus, erythema multiforme, erythroosi, hilseilevä ihottuma, yleistynyt punoitus, genitaalialueen ihottuma, kuumuuden laukaisema ihottuma, milia (luufinnit), miliaria (hikirakkulauti), märkärakkulainen psoriaasi, ihottuma, punoittava ihottuma, follikulaarinen ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, pustuloosinen ihottuma, rakkulaihottuma, ihon kesiminen, ihoärsytys, toksinen ihottuma, rakkulainen nokkosihottuma ja verisuonitulehduksen aiheuttama ihottuma.

<sup>f</sup> Markkinoille saattamisen jälkeen on raportoitu yksittäisiä Stevens–Johnsonin oireyhtymätapauksia. Ei voitu määrittellä, olivatko havaitut ihon ja limakalvon haittavaikutukset yhteydessä dasatinibiin vai muihin samanaikaisesti käytettyihin lääkevalmisteisiin.

<sup>g</sup> Gravitaatioedeema, paikallistunut edeema, perifeerinen edeema.

<sup>h</sup> Silmän sidekalvon edeema, silmien edeema, silmien turvotus, silmäluomien edeema, kasvojen edeema, huulten edeema, makulaarinen edeema, suun edeema, orbitaalinen edeema, periorbitaalinen edeema, kasvojen turvotus.

<sup>i</sup> Nesteylimäärä, nesteretentio, maha-suolikanavan edeema, yleistynyt edeema, edeema, sydäntaudista johtuva edeema, perinefriittinen effuusio, toimenpiteen jälkeinen edeema, viskeraalinen edeema.

<sup>j</sup> Sukuelinten turvotus, leikkaushaavan edeema, sukuelinten edeema, siittimen edeema, siittimen turvotus, kivespussin edeema, ihoturvotus, kivesten turvotus, vulvovaginaalinen turvotus.

\* Lisätietoja, ks. kohta ”Valikoitujen hättävää vaikutusten kuvaus”

## Valikoitujen hättävää vaikutusten 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 hättävää vaikutuksia, 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 hättävää vaikutuksia kuten pleuraeffuusio, askites, keuhkoedeema ja perikardiaalinen effuusio, johon voi liittyä pinnallista edeemaa. Vastadiagnosoitua kroonisen vaiheen KML:ää koskeneessa tutkimuksessa todettiin seuraavia dasatinibiin liittyneitä nesteretentioita koskevia hättävää vaikutuksia, 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 eri ajankohtina 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:lla dasatinibilla hoidetulla potilaalla. Potilaista 17:llä ilmeni 2 erillistä pleuraeffuusion liittyvää hättävää vaikutusta, 6:lla 3 hättävää vaikutusta, 18:lla 4–8 hättävää vaikutusta ja 5:lla > 8 hättävää vaikutusta. Dasatinibiin liittynyt 1. tai 2. asteen pleuraeffuusio ilmeni ensimmäisen kerran 114 viikon (mediaani, vaihteluväli 4–299 viikkoa) kuluttua. Dasatinibiin liittyneet pleuraeffuusion olivat vaikeita (3. tai 4. aste) alle 10 %:lla kaikista pleuraeffuusion saaneista potilaista. Dasatinibiin liittynyt ≥ 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 torakosenteesi.

Dasatinibihoitoa saaneista 6 %:lla hoito keskeytettiin lääkkeeseen liittyneen pleuraeffuusion vuoksi. Pleuraeffuusio ei heikentänyt potilaiden kykyä saavuttaa vaste. Pleuraeffuusion saaneista dasatinibiryhmän potilaista 96 % saavutti vahvistetun 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.

### Keuhkovaltimoiden verenpainetauti (pulmonaaliarteriahypertensio, PAH)

Dasatinibialtistuksen yhteydessä on ilmoitettu hättävää vaikutuksena 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 jotka 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 jotka eivät sietäneet sitä ja jotka saivat dasatinibihoitoa kliinisissä tutkimuksissa, 15 (1 %) QTc-ajan pitenemistapausta raportoitiin haittavaikutuksena. Kahdellakymmenellä yhdellä potilaalla (1 %) QTcF oli yli 500 millisekuntia (ks. kohta 4.4).

#### Sydämeen liittyvät haittavaikutukset

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

#### Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoitumista on ilmoitettu BCR-ABL-tyrosiinkininaasin estäjien käytön yhteydessä. Tämä aiheutti joissakin tapauksissa akuuttia 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 jotka eivät sietäneet sitä (hoidon mediaanikesto 30 kuukautta), pleuraeffuusiota ja sydämen kongestiivista vajaatoimintaa / sydämen toimintahäiriötä ilmaantui vähemmän, kun dasatinibiannostus oli 100 mg kerran vuorokaudessa, kuin dasatinibiannostuksen 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 3a** on esitetty valikoitujen haittavaikutusten kumulatiiviset esiintymistiheydet, jotka raportoitiin ryhmässä, joka sai suositeltua aloitusannosta 100 mg kerran vuorokaudessa.

**Taulukko 3a: Valikoidut haittavaikutukset, joita raportoitiin faasin III annoksen optimointitutkimuksessa (imatinibille intolerantti tai resistentti kroonisen vaiheen KML)<sup>a</sup>**

	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
<b>Suosittelun termi</b>	Prosenttia (%) potilaista					
<b>Ripuli</b>	<b>27</b>	<b>2</b>	<b>28</b>	<b>2</b>	<b>28</b>	<b>2</b>
<b>Nesteretentio</b>	<b>34</b>	<b>4</b>	<b>42</b>	<b>6</b>	<b>48</b>	<b>7</b>
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

<b>Verenvuoto</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>12</b>	<b>1</b>
Maha-suolikanavan verenvuoto	2	1	2	1	2	1

<sup>a</sup> 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 myeloisen blastikriisivaieheen KML-potilailla, 4 kuukautta lymfaattisen blastikriisivaieheen KML-potilailla ja 3 kuukautta Ph+ ALL -potilailla. **Taulukossa 3b** 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 3b: Valikoidut haittavaikutukset, joita raportoitiin faasin III annoksen optimointitutkimuksessa: edenneen vaiheen KML ja Ph+ ALL<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Faasin III annoksen optimointitutkimuksen viimeisellä, 2 vuoden seurantaikäynnillä saadut tulokset potilaista, jotka saivat suositeltua aloitusannosta 140 mg kerran vuorokaudessa (n = 304)

<sup>b</sup> Mukaan lukien kammion toimintahäiriö, sydämen vajaatoiminta, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kardiomyopatia, kongestiivinen kardiomyopatia, diastolinen toimintahäiriö, ejektiofraktion pieneneminen ja kammion vajaatoiminta.

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 %), trombositopenia (19 %) ja anemia (10 %). Kun seuranta oli kestänyt vähintään 60 kuukautta, neutropenian kumulatiivinen esiintymistiheys oli 29 %, trombositopenian 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 jotka eivät sietäneet hoitoa, sytopeniat (trombositopenia, neutropenia ja anemia) olivat yleinen löydös. Sytopenioiden esiintyvyys

riippui kuitenkin myös selkeästi sairauden vaiheesta. Asteen 3 tai 4 hematologiset poikkeavuudet esitetään taulukossa 4.

**Taulukko 4: CTC-asteiden 3/4 hematologiset laboratoriotulosten poikkeavuudet kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla aikaisempi imatinibihoito ei tuottanut tulosta tai jotka eivät sietäneet sitä<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Faasin III annoksen optimointitutkimuksen tulokset 2 vuoden seurannan kohdalla.

<sup>b</sup> CA180-034-tutkimuksen tulokset suositellulla aloitusannoksella 100 mg kerran vuorokaudessa.

<sup>c</sup> 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  $\geq 65 - < 80$  g/l, aste 4  $< 65$  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 tai 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  $\leq 1$  % 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 keskeyttämällä. Annoksen optimointia koskeneessa faasin III tutkimuksessa kroonisen vaiheen KML:ssa asteen 3 tai 4 transaminaasi- tai bilirubiiniarvojen nousua todettiin  $\leq 1$  %:lla potilaista, ja ilmaantuvuus 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.

Noin 5 %:lla dasatinibia saaneista potilaista, joilla oli normaali lähtöarvo, ilmeni asteen 3 ja 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 myeloiden tai lymfaattisen blastikriisivaiheen KML:aa ja Ph+ ALL:aa

sairastavilla potilailla. Asteen 3 tai 4 kreatiinipitoisuuden nousua esiintyi < 1 %:lla kroonisen vaiheen KML-potilaista ja yleisemmin, 1–4 %:lla, edenneen vaiheen KML-potilaista.

#### Erityisryhmät

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Kliinisissä tutkimuksissa saadut kokemukset dasatinibiylannostuksesta 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: muut syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE06

#### Vaikutusmekanismi

Dasatinibi estää BCR-ABL-kinaasin ja SRC-kinaasiperheeseen kuuluvien kinaasien aktiivisuutta sekä myös lukuisten muiden onkogeenisten kinaasien, mukaan lukien c-KIT, efrini (EPH) -reseptorikinaasit ja PDGF $\beta$ -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.

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, vaihtoheitoisten signaalintireittien, joihin liittyvät SRC-perheen kinaasit (LYN, HCK), aktivoitumisesta ja monilääkeresistenssiä aiheuttavasta geeniyli-ilmentymästä. Dasatinibi estää myös 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 seurattiin 27 kuukauden ajan. Vaste säilyi kaikkien KML- ja Ph+ ALL -tautivaiheiden ajan.

Dasatinibin tehokkuus perustuu hematologiseen ja sytogeneettiseen vasteeseen. Hoitovasteen kesto ja arvioitu elossaoloaste 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.

### Lymfaattinen blastikriisivaiheen KML ja Ph+ ALL

Avoin, yksihaarainen monikeskustutkimus tehtiin lymfaattisen blastikriisivaiheen KML-potilailla tai Ph+ ALL -potilailla, jotka olivat resistenttejä tai intolerantteja aikaisemmalle imatinibihoidolle. Yhteensä 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:ta %: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 tuloksia hoitotehosta on raportoitu taulukossa 5. 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 5: Hoitoteho dasatinibin faasi II yksihaaraisissa kliinisessä tutkimuksessa<sup>a</sup>**

	<b>Lymfaattinen blastikriisi (n = 48)</b>	<b>Ph+ ALL (n = 46)</b>
<b>Hematologinen vaste<sup>b</sup> (%)</b>		
MaHR (95 % CI)	<b>35 % (22–51)</b>	<b>41 % (27–57)</b>
CHR (95 % CI)	29 % (17–44)	35 % (21–50)
NEL (95 % CI)	6 % (1–17)	7 % (1–18)
MaHR:n kesto (%; Kaplan–Meier-arvio)		
1 vuosi	29 % (3–56)	32 % (8–56)
2 vuotta	10 % (0–28)	24 % (2–47)
<b>Sytogeneettinen vaste<sup>c</sup> (%)</b>		
MCyR (95 % CI)	52 % (37–67)	57 % (41–71)
CCyR (95 % CI)	46 % (31–61)	54 % (39–69)
<b>Elossaolo (%; Kaplan–Meier-arvio)</b>		
Ilman taudin etenemistä		
1 vuosi	14 % (3–25)	21 % (9–34)
2 vuotta	5 % (0–13)	12 % (2–23)
Kokonaiselossaolo		
1 vuosi	30 % (14–47)	35 % (20–51)
2 vuotta	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.

<sup>a</sup> Lihavoidut numerot ovat primääriin päätetapahtuman tulokset.

<sup>b</sup> 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  $\leq$  organisaation normaalin yläraja, verihutaleita  $< 450\ 000/\text{mm}^3$ , ei blasteja eikä promyelosyyttejä ääreisverenkierrassa,  $< 5\ %$  myelosyyttejä + metamyelosyyttejä ääreisverenkierrassa, basofiileja ääreisverenkierrassa  $< 20\ %$  eikä ekstramedullaarista sairautta.

CHR (edennyt KML / Ph+ ALL): valkosoluja  $\leq$  organisaation normaalin yläraja, absoluuttinen neutrofiilien määrä  $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ , verihutaleita  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ , ei blasteja eikä promyelosyyttejä ääreisverenkierrassa, luuydinblasteja  $\leq 5\ %$ ,  $< 5\ %$  myelosyyttejä + metamyelosyyttejä ääreisverenkierrassa, basofiileja ääreisverenkierrassa  $< 20\ %$  eikä ekstramedullaarista sairautta.

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

<sup>c</sup> Sytogeneettisen vasteen kriteerit: täydellinen (0 % Ph+ metafaaseja) tai osittainen ( $> 0-35\ %$ ). Merkittävässä sytogeneettisessä vasteessa, MCyR (0–35 %) yhdistyvät sekä täydellinen että osittainen vaste.

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

Dasatinibihoidon jälkeen luuydinsiirron saaneiden potilaiden lopullista hoitotulosta ei ole arvioitu.

### Faasin III kliiniset tutkimukset Ph+ ALL -potilailla, jotka olivat resistenttejä tai intolerantteja imatinibille

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.

Tutkimuksessa, jossa oli mukana edenneen vaiheen KML:aa ja Ph+ ALL:aa sairastavia potilaita, ensisijainen tulosmuuttuja 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 tulosmuuttujaan 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 siedettävyys osoitettiin kuitenkin paremmaksi annostuksella 140 mg kerran vuorokaudessa. Hoitovasteet esitellään *taulukossa 6*.

### **Taulukko 6: Dasatinibihoidon teho annoksen optimointia koskeneessa faasin III tutkimuksessa: edenneen vaiheen KML ja Ph+ ALL (2 vuoden tulokset)<sup>a</sup>**

	Akseleraatiovaihe (n = 158)	Myeloinen blastikriisivaihe (n = 75)	Lymfaattinen blastikriisivaihe (n = 33)	Ph+ALL (n = 40)
<b>MaHR<sup>b</sup></b>	66 %	28 %	42 %	38 %
(95 % CI)	(59–74)	(18–40)	(26–61)	(23–54)
<b>CHR<sup>b</sup></b>	47 %	17 %	21 %	33 %
(95 % CI)	(40–56)	(10–28)	(9–39)	(19–49)
<b>NEL<sup>b</sup></b>	19 %	11 %	21 %	5 %
(95 % CI)	(13–26)	(5–20)	(9–39)	(1–17)
<b>MCyR<sup>c</sup></b>	39 %	28 %	52 %	70 %
(95 % CI)	(31–47)	(18–40)	(34–69)	(54–83)

CCyR (95 % CI)	32 % (25–40)	17 % (10–28)	39 % (23–58)	50 % (34–66)
-------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

<sup>a</sup> Tulokset raportoitu suositellulla aloitusannoksella 140 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

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

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

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

<sup>c</sup> Merkittävässä sytogeneettisessä vasteessa (MCyR) yhdistyvät sekä täydellinen (0 % Ph+-metafaaseja) että osittainen ( $> 0\text{--}35\%$ ) vaste.

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

Ph+ ALL -potilailla, joiden hoitoannos oli 140 mg kerran vuorokaudessa, merkittävän hematologisen vasteen (MaHR) mediaanikesto oli 5 kuukautta, elinajan mediaani ilman taudin etenemistä 4 kuukautta ja kokonaiselinajan mediaani 7 kuukautta.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset dasatinibin käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän Philadelphia-kromosomi (BCR-ABL-translokaatio) -positiivisen kroonisen myeloisen leukemian ja Philadelphia-kromosomi (BCR-ABL-translokaatio) -positiivisen akuutin lymfoblastisen leukemian hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Dasatinibin farmakokineetiikkaa 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 (AUC $\tau$ ) lisääntyminen 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.

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

Dasatinibi metaboloituu merkittävästi ihmisillä useiden entsyymien vaikutuksesta. Terveillä koehenkilöillä, joille annettiin 100 mg [<sup>14</sup>C]-merkittyä dasatinibia, muuttumaton dasatinibi edusti 29:ää %:a 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

Eliminaatio tapahtuu pääasiassa ulosteeseen, enimmäkseen metaboliitteina. [<sup>14</sup>C]-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 keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavalla tutkittavalla, jotka saivat annoksen 50 mg, ja viidellä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavalla tutkittavalla, jotka saivat annoksen 20 mg, ja näitä verrattiin kaltaistettuihin terveisiin verrokkeihin, jotka saivat annoksen 70 mg dasatinibia. Dasatinibin keskimääräinen C<sub>max</sub>-arvo ja keskimääräinen AUC-arvo korjattiin 70 mg:n annoksen perusteella, ja C<sub>max</sub>-arvo pieneni 47 % ja AUC-arvo 8 % keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna tutkittaviin, joilla maksan toiminta oli normaali. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 70 mg:n annoksen perusteella korjattu keskimääräinen C<sub>max</sub>-arvo pieneni 43 % ja keskimääräinen AUC-arvo 28 % verrattuna tutkittaviin, joilla maksan toiminta oli normaali (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Dasatinibi ja sen metaboliitit erittyvät vähäisessä määrin munuaisten kautta.

## **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, sillä suoli oli yhdenmukainen kohde-elin. Rotilla vähäisiin tai pieniin punasoluparametrien laskuihin liittyi luuydinmuutoksia; samanlaisia muutoksia esiintyi apinoilla, mutta niitä ilmaantui 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 verihäätöiden aggregaatiota *in vitro* ja pitkitti orvaskeden verenvuotoaika *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 eikä EKG:n muutoksia.

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

Dasatinibi ei vaikuttanut urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen tavanomaisissa rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa ja varhaisen vaiheen alkion kehitystä koskevissa tutkimuksissa, mutta indusoi alkionkuolleisuutta annostasoilla, jotka vastasivat suurin piirtein kliinistä altistusta ihmisillä. Alkion- ja sikiönkehitystä koskevissa tutkimuksissa dasatinibi samoin indusoi alkionkuolleisuutta, johon liittyi rottapokueiden koon pienenemistä sekä sikiön luuston muutoksia rotilla ja kaneilla. Nämä muutokset ilmenivät annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet toksisuutta emoilta, 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 suosittelun terapeuttisen 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 suosittelulla 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*

Mikrokiteinen selluloosa (E460)  
Laktoosimonohydraatti  
Kroskarmelloosinatrium  
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)  
Magnesiumstearaatti (E470b)

#### *Kalvopäällyste*

Polyvinyylialkoholi (E1203)  
Titaanidioksidi (E171)  
Talkki (E553b)  
Glyseryyliimonostearaatti (E471)  
Natriumlauryylisulfaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

#### Dasatinib Sandoz 20 mg, 50 mg, 70 mg kalvopäällysteiset tabletit

Alumiini-OPA/alumiini/PVC-läpipainopakkaukset (kalenteriläpipainopakkaukset tai perforoidut yksittäispakatut läpipainopakkaukset).  
Suuritiheksinen polyeteeni (HDPE) -purkki, jossa polypropyleeniturvasuljin ja piidioksidigeeliä sisältävä muovisäiliö (HDPE).

Pahvipakkaus, jossa 56 kalvopäällysteistä tablettia (4 kalenteriläpipainopakkausta, joissa jokaisessa 14 tablettia).

Pahvipakkaus, jossa 60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Pahvipakkaus, jossa yksi 60 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä purkki.

#### Dasatinib Sandoz 100 mg, 140 kalvopäällysteiset tabletit

Alumiini-OPA/alumiini/PVC-läpipainopakkaukset (perforoidut yksittäispakatut läpipainopakkaukset). Suuritiheksinen polyeteeni (HDPE) -purkki, jossa polypropyleeniturvasuljin ja piidioksidigeeliä sisältävä muovisäiliö (HDPE).

Pahvipakkaus, jossa 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Pahvipakkaus, jossa yksi 30 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä purkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Kalvopäällysteiset tabletit koostuvat tablettiytimestä sekä sitä peittävästä kalvopäällysteestä, jonka tarkoitus on ehkäistä terveydenhuoltohenkilöstön altistus vaikuttavalle aineelle. Jos kalvopäällysteiset tabletit kuitenkin vahingossa murskautuvat tai hajoavat, terveydenhuoltohenkilöstön tulee käyttää lääkkeen asianmukaisessa hävittämisessä solunsalpaajien käsittelyyn soveltuvia kertakäyttöisiä käsineitä ihoaltistusriskin minimoimiseksi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

### **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

20 mg: 35988

50 mg: 35989

70 mg: 35990

100 mg: 35991

140 mg: 35992

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.08.2018