

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Dasatinib Krka 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg dasatinibia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 28 mg laktoosia (monohydraattina).

Dasatinib Krka 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg dasatinibia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 69 mg laktoosia (monohydraattina).

Dasatinib Krka 70 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 70 mg dasatinibia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 97 mg laktoosia (monohydraattina).

Dasatinib Krka 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg dasatinibia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 111 mg laktoosia (monohydraattina).

Dasatinib Krka 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg dasatinibia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 138 mg laktoosia (monohydraattina).

Dasatinib Krka 140 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 140 mg dasatinibia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 194 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Dasatinib Krka 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 5,6 mm. Tabletin toiselle puolelle on painettu ”D7SB” ja toiselle puolelle ”20”.

Dasatinib Krka 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on noin 11,0 mm ja leveys noin 6,0 mm. Tabletin toiselle puolelle on painettu ”D7SB” ja toiselle puolelle ”50”.

Dasatinib Krka 70 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 9,1 mm. Tabletin toiselle puolelle on painettu ”D7SB” ja toiselle puolelle ”70”.

Dasatinib Krka 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, kolmionmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on noin 10,4 mm ja leveys noin 10,6 mm. Tabletin toiselle puolelle on painettu ”D7SB” ja toiselle puolelle ”80”.

Dasatinib Krka 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on noin 15,1 mm ja leveys noin 7,1 mm. Tabletin toiselle puolelle on painettu ”D7SB” ja toiselle puolelle ”100”.

Dasatinib Krka 140 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 11,7 mm. Tabletin toiselle puolelle on painettu ”D7SB” ja toiselle puolelle ”140”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dasatinib Krka on tarkoitettu aikuisille potilaille:

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

Dasatinib Krka on tarkoitettu pediatriisille potilaille:

- vastadiagnosoidun Ph+ ALL:n hoitoon yhdessä kemoterapian kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa leukemian diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Aikuiset

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

Pediatriiset potilaat

Lasten ja nuorten annos määräytyy kehonpainon perusteella (ks. taulukko 1). Dasatinibia otetaan kerran vuorokaudessa suun kautta joko kalvopäällysteisinä dasatinibitabletteina 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 Krkalla ei ole kokemusta.

Kalvopäällysteiset dasatinibitabletit ja dasatinibijauhe oraalisuspensiota varten eivät ole bioekvivalenteja. Potilaat, jotka pystyvät nielemään tabletteja ja jotka haluavat vaihtaa dasatinibioraalisuspensiosta dasatinibitabletteihin ja potilaat, jotka eivät pysty nielemään tabletteja ja haluavat vaihtaa tableteista oraalisuspensioon, voivat vaihtaa lääke muotoa edellyttäen, että lääke muodon annostussuosituksia noudatetaan.

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

Taulukko 1: Dasatinib Krka -tablettien annostus pediatriksille potilaille

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 Tablettia ei suositella potilaille, jotka painavat alle 10 kg. Näille potilaille on käytettävä jauhetta oraalisuspensiosta varten.

Hoidon kesto

Kliinisissä tutkimuksissa aikuisten 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 lisättyä 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 Dasatinib Krka -valmistetta 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 Ph+ ALL -potilailla tehdyissä tutkimuksissa annoksen suurentaminen 180 mg:aan kerran vuorokaudessa sallittiin potilailla, jotka eivät saavuttaneet hematologista tai sytogeneettistä vastetta suositeltua aloitusannostusta käytettäessä.

Annoksen suurentamista ei suositella pediatriksille Ph+ ALL -potilaille, sillä dasatinibihoitoa 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 2. Ohjeet pediatriksille Ph+ ALL -potilaille, joita hoidetaan yhdistelmähoidolla kemoterapian kanssa, ovat erillisessä kappaleessa taulukon jälkeen.

Taulukko 2: Aikuisten annoksen muuttaminen neutropeniassa ja trombosytopeniassa

<p>Aikuiset, joilla on Ph+ ALL (aloitusannos 140 mg kerran vuorokaudessa)</p>	<p>ANC < 0,5 x 10⁹/l ja/tai verihiutaleita < 10 x 10⁹/l</p>	<p>1 Varmista, liittyykö sytopenia leukemiaan (luuydinaspiraatio tai -biopsia).</p> <p>2 Jos sytopenia ei liity leukemiaan, keskeytä hoito, kunnes ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l ja verihiutaleita ≥ 20 x 10⁹/l ja jatka alkuperäisellä aloitusannoksella.</p> <p>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).</p> <p>4 Jos sytopenia liittyy leukemiaan, harkitse annoksen suurentamista 180 mg:aan kerran vuorokaudessa.</p>
---	---	---

ANC: absoluuttinen neutrofiilien määrä

Annoksen muuttamista ei suositella pediatriksille 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, Dasatinib Krka -hoito 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 %, Dasatinib Krka -hoito on keskeytettävä, kunnes ANC > 500/mikrol (0,5 x 10⁹/l), jolloin hoitoa voidaan jatkaa täydellä annoksella. Jos luuytimen solukkuus on > 10 %, Dasatinib Krka -hoidon jatkamista voidaan harkita.

Ei-hematologiset haittavaikutukset

Jos keskivaikeita 2. asteen ei-hematologisia haittavaikutuksia ilmenee dasatinibihoidon aikana, hoito tulee keskeyttää, kunnes haittavaikutus on poistunut tai on palattu lähtötilanteeseen. Hoito tulee aloittaa uudelleen samalla annoksella, jos haittavaikutus esiintyi ensimmäistä kertaa, ja pienennetyllä annoksella haittavaikutuksen uusiutuessa. Jos dasatinibihoidon yhteydessä kehittyi vaikeita 3. tai 4. asteen ei-hematologisia haittavaikutuksia, hoito täytyy keskeyttää, kunnes haittavaikutus on poistunut. Sen jälkeen hoitoa voidaan jatkaa pienennetyllä annoksella ottaen huomioon, kuinka vaikea haittavaikutus alun perin oli. 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. Pediatriksen potilaiden, joilla on Ph+ ALL ja joilla on ilmennyt ei-hematologisia haittavaikutuksia, annosta pienennetään tarvittaessa yhdellä annostasolla noudattaen yllä kuvattuja hematologisia haittavaikutuksia koskevia annoksen pienentämiseen liittyviä suosituksia.

Pleuraeffuusio

Jos pleuraeffuusio diagnosoidaan, dasatinibihoido 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) dasatinibihoido 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 Krka -valmisteen kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5). Mahdollisuuksien mukaan on valittava jokin muu vaihtoehtoinen samanaikainen lääkitys, joka ei estä entsyymin toimintaa tai estää sitä mahdollisimman vähän. Jos Dasatinib Krka -valmistetta on annettava voimakkaan CYP3A4:n estäjän kanssa, annoksen pienentämistä on harkittava seuraavasti:

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

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

Näiden pienennettyjen dasatinibiannosten 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 dasatinibihoitoa annoksen pienentämisen jälkeen, on joko hoito voimakkaalla CYP3A4:n estäjällä lopetettava tai dasatinibihoito keskeytettävä, kunnes hoito CYP3A4:n estäjällä lopetetaan. CYP3A4:n estäjän lopettamisen jälkeen on pidettävä noin 1 viikon lääkityskatko, kunnes dasatinibiannosta 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 Krka -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. Koska dasatinibin ja sen metaboliittien munuaispuhdistuma on < 4 %, ei kokonaispuhdistuman odoteta pienenevän munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Antotapa

Dasatinib Krka 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. Dasatinibia on saatavilla myös oraalisuspensionä pediatriisille potilaille. Dasatinib Krka voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan, ja tabletit tulee ottaa johdonmukaisesti joko aamulla tai illalla. Dasatinib Krka -valmistetta ei saa ottaa greipin tai greippimehun kanssa (ks. kohta 4.5).

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 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 (perinteiset) 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 terapeuttinen 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).

Erytisyryhmät

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 anemiaa, neutropeniaa ja trombosytopeniaa. Aikuispotilaalla, jonka Ph+ ALL:aa hoidetaan dasatinibimonoterapialla, täydellinen verenkuvaa (TVK) tulee ottaa viikoittain kahden ensimmäisen kuukauden ajan ja sen jälkeen kuukausittain tai kliinisen tarpeen mukaan. Myelosuppressio on yleensä palautuva, ja tavallisesti se hoidetaan keskeyttämällä dasatinibihoito väliaikaisesti tai vähentämällä annosta. 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 veri-arvojen palautumiseen asti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Verenvuoto

Useimpiin potilaille havaituista verenvuotoon liittyvistä haittavaikutuksista liittyi tyypillisesti 3. ja 4. asteen trombosytopenia (ks. kohta 4.8). Lisäksi *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa tehty verihitaleiden määrittäminen viittaa siihen, että dasatinibihoiton vaikutus verihitaleiden aktivaatioon on palautuva.

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

Nesteretentio

Dasatinibin käyttöön liittyy nesteen kertymistä.

Potilaille, jotka saavat pleuraeffuusion 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.

Keuhkovaltimoiden verenpainetauti (pulmonaaliarteriahypertensio, PAH)

Dasatinibihoidon yhteydessä on ilmoitettu haittavaikutuksena keuhkovaltimoiden verenpainetautia (prekapillaarista pulmonaaliarteriahypertensiota, joka on vahvistettu sydämen oikean puolen katetrisaatiolla, ks. kohta 4.8). Ilmoitusten mukaan PAH on ilmennyt dasatinibihoidon 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 dasatinibihoidon 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 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. Kahdellakymmenelläyhdeellä 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. Hypokalemia tai hypomagnesemia tulee korjata ennen dasatinibin antoa.

Sydämeen liittyvät haittavaikutukset

Dasatinibia tutkittiin satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa 519 potilaalla, 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 sydänsairauksihistoria (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 kehittyä, lääkärin on keskeytettävä dasatinibin antaminen. Oireiden häviämisen jälkeen on kliinisesti arvioitava dasatinibihoiton uudelleen aloitus. Dasatinibihoitoa voidaan jatkaa alkuperäisellä annoksella lievien/keskivaiketeiden 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-tyrosiinkininaasin 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 Dasatinib Krka -hoidon 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 Dasatinib Krka -hoitoa, 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

Pediatriisilla potilailla tehdyissä muuta käyttöaihetta koskevissa dasatinibitutkimuksissa 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. Tuloksia on vaikeaa tulkita kroonisten sairauksien yhteydessä, ja ne vaativat pitkäaikaista seurantaa.

Tutkimuksissa, joissa tutkittiin dasatinibia yhdessä kemoterapian kanssa ja joihin osallistui vastadiagnosoituja pediatriasia 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.

Apuaineet

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

Yksi kalvopäälysteinen tabletti sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 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: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 rifampisiinia, 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 (perinteiset) 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 merkittävää.

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:n 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 dasatinibin kerta-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

simvastatiiniin, 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 terapeuttinen 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).

Dasatinib Krka -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa dasatinibilla. Jos Dasatinib Krka -valmistetta 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 erittyy rintamaitoon eikä riskiä imeväiselle voida poissulkea.

Imetys on lopetettava Dasatinib Krka -hoidon 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 Dasatinib Krka -valmisteen mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ja siemennesteen tallettamisen mahdollisuudesta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Dasatinib Krka -valmisteella 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 koskevat kaikkia dasatinibiannoksia yksilääkehoitoina, joita on testattu kliinisissä tutkimuksissa 2 900 potilaalla. 2 712 aikuispotilaalahoidon keston mediaani oli 19,2 kuukautta (vaihteluväli 0–93,2 kk).

Ph+ ALL -potilailla hoidon keston mediaani oli 6,2 kuukautta (vaihteluväli 0–93,2 kk).

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

Taulukko haittavaikutuksista

Seuraavat haittavaikutukset, lukuun ottamatta laboratoriotestipoikkeavuuksia, raportoitiin dasatinibilla yksilääkehoitona hoidetuilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen (taulukko 3). 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 3: 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, trombosytopenia)
<i>Yleinen</i>	kuumeinen neutropenia
<i>Melko harvinainen</i>	lymfadenopatia, lymfosytopenia
<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 , pyörtyminen, 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>	kuulonmenetys, 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
<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 kudος	
<i>Hyvin yleinen</i>	ihottuma ^e
<i>Yleinen</i>	hiustenlähtö, dermatiitti (myös ekseema), kutina, akne, kuiva iho, urtikaria, liikahikoilu
<i>Melko harvinainen</i>	neutrofiilinen dermatoosi, valoyliherkkyys, pigmenttihäiriö, pannikuliitti, ihohaavauma, 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>	lihas- 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 ^j
<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 kreatiiniinääsiarvo, kohonnut glutamyyli transferaasiarvo
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
<i>Yleinen</i>	ruhjeet

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

^b Kattaa seuraavat: keskushermoston verenvuoto, aivojen verenpurkauma, aivoverenvuoto, kovakalvon ulkopuolinen verenpurkauma, kallonsisäinen verenvuoto, hemorrhaginen 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, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kardiomyopatia, kongestiivinen 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, erytroosi, hilseilevä ihottuma, yleistynyt punoitus, genitaalialueen ihottuma, kuumuuden laukaisema ihottuma, milia (luufinnit), miliaria (hikirakkulatauti), märkärakkulainen psoriaasi, ihottuma, punoittava ihottuma, follikulaarinen ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, pustuloosinen ihottuma, rakkulaihottuma, 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 dasatinibiin 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

Dasatinib Krka -hoitoon liittyy anemiaa, neutropeniaa ja trombosytopeniaa.

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. Yhdessä 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 ≥ 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 että 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.

Lisätietoja, ks. kohta 4.4.

Keuhkovaltimoiden verenpainetauti (pulmonaaliarteriahypertensio, PAH)

Dasatinibialtistuksen yhteydessä on ilmoitettu haittavaikutuksena PAHia (prekapillaarista pulmonaaliarteriahypertensiota, joka on vahvistettu sydämen oikean puolen katetrisaatiolla). Ilmoitusten mukaan PAH on ilmennyt dasatinibihoitoon aloittamisen jälkeen, yli vuodenkin hoidon jälkeen. Potilaat, joilla on ilmoitettu PAH dasatinibihoitoon 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

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

Sydämeen liittyvät haittavaikutukset

Potilaita, joilla on riskitekijöitä tai aikaisempi sydänsairaushistoria, 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-tyrosiinkininaasin 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 hoidon mediaanikesto oli 3 kuukautta Ph+ ALL -potilailla. Taulukossa 4 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 4: Valikoidut haittavaikutukset, joita raportoitiin faasin III annoksen optimointitutkimuksessa^a

Suositeltu termi	140 mg kerran vuorokaudessa n = 304	
	Kaikki asteet	Aste 3/4
	Prosenttia (%) potilaista	
Ripuli	28	3
Nesterentio	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 pediatrien 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 pediatriesta Ph+ ALL -potilaasta 2:lla (1,6 %) ilmeni hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia. Taulukossa 5 on esitetty haittavaikutukset, joita raportoitiin näissä kahdessa tutkimuksessa ≥ 10 %:n esiintymistiheydellä niillä pediatrialla 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 5: Haittavaikutukset, joita raportoitiin ≥ 10 %:lla pediatriasta Ph+ ALL -potilaista, jotka saivat dasatinibihoitoa yhdessä kemoterapian kanssa jatkuvalla annosteluohjelmalla (N=126)^a

Prosenttia (%) potilaista		
Haittavaikutus	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
Väsymys	10,3	0

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

Poikkeavuudet laboratoriotesteissä

Hematologia

Kliinisessä tutkimuksessa potilailla, jotka saivat dasatinibihoitoa, raportoitiin seuraavia 3. ja 4. asteen poikkeavuuksia laboratoriotesteissä, kun seuranta oli kestänyt vähintään 12 kuukautta: neutropenia, trombosytopenia ja anemia.

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

Yhdessä tutkimuksessa potilailla, jotka saivat dasatinibihoitoa, raportoitiin 3. tai 4. asteen hypofosfatemiaa 4 %:lla potilaista ja ≤ 1 %:lla 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 laborioperametrienvuoksi.

2 vuoden seuranta

Asteen 3 ja 4 transaminaasi- tai bilirubiinipitoisuuksien suurenemista raportoitiin 1–7 %:lla Ph+ ALL -potilaista. Se hoidettiin yleensä annosta pienentämällä tai hoidon lopettamisella. Annoksen optimointia koskeneessa faasin III tutkimuksessa 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 hypokalsemia, hypokalemia ja hypofosfatemia olivat yleisempiä Ph+ ALL -potilailla.

Pediatriset potilaat

Dasatinibin turvallisuusprofiili oli pediatrisilla Ph+ ALL -potilailla, jotka saivat dasatinibia yhdessä kemoterapian kanssa, verrannollinen dasatinibin tunnettuun turvallisuusprofiiliin aikuisilla, ja vastasi kemoterapian odotettuja haittavaikutuksia. Poikkeuksena oli pleuraeffuusion vähäisempi esiintyvyys pediatrisilla potilailla aikuisiin verrattuna.

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa saadut kokemukset dasatinibi 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: L01XE06

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 PDGFβ-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* leukemisiin solulinjoihin, jotka ovat imatinibille herkkiä tai resistenttejä. Eikliniset tutkimukset osoittavat, että dasatinibi voi tehosta 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.

Kliininen teho ja turvallisuus

Faasin I tutkimuksessa havaittiin hematologinen ja sytogeneettinen vaste kaikilla Ph+ ALL -potilailla, joita hoidettiin ja tutkittiin 27 kuukauden ajan. Ph+ ALL:n hoitoon saatu vaste säilyi.

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 ≥ 65-vuotiaita ja 5 % oli ≥ 75-vuotiaita.

Ph+ ALL

Avoin, yksihaarainen monikeskustutkimus tehtiin muun muassa Ph+ ALL -potilailla, jotka olivat resistenttejä tai intoleranteja aikaisemmalle imatinibihoidolle. 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 6. Huomattavaa on, että merkittävät hematologiset vasteet (MaHR) saavutettiin nopeasti (suurin osa 55 päivän sisällä Ph+ ALL -potilailla).

Taulukko 6: Hoitoteho dasatinibin faasi II yksihaaraisissa kliinisissä kokeissa^a

	Ph+ ALL (n = 46)
Hematologinen vaste^b (%)	
MaHR (95 % CI)	41 % (27–57)
CHR (95 % CI)	35 % (21–50)
NEL (95 % CI)	7 % (1–18)
MaHR-kesto (%; Kaplan–Meier–arvio)	
1 vuosi	32 % (8–56)
2 vuotta	24 % (2–47)
Sytogeneettinen vaste^c (%)	
MCyR (95 % CI)	57 % (41–71)
CCyR (95 % CI)	54 % (39–69)
Eloönjääminen (%; Kaplan–Meier–arvio)	

Elossa olleiden osuus ilman taudin etenemistä	
1 vuosi	21 % (9–34)
2 vuotta	12 % (2–23)
Elossa olleiden osuus	
1 vuosi	35 % (20–51)
2 vuotta	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 primääriin päätetapahtuman tulokset.

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

CHR (Ph+ ALL): valkosoluja \leq normaalin yläraja, absoluuttinen neutrofiilien määrä $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$, verihiutaleiden $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, ei blasteja tai promyelosyyttejä ääreisverenkierrossa, luuydinblasteja $\leq 5\%$, $< 5\%$ myelosyyttejä + metamyelosyyttejä ääreisverenkierrossa, basofiileja ääreisverenkierrossa $< 20\%$, 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 Sytogeneettisen vasteen kriteerit: täydellinen (0 % Ph+-metafaaseja) tai osittainen (> 0 –35 %). Merkittävässä hematologisessa vasteessa, MCyR (0–35 %) yhdistyvät sekä täydellinen että osittainen vaste.

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

Dasatinibihoiton jälkeen luuytimensiirron saaneiden potilaiden lopullista hoitotulosta ei ole arvioitu.

Faasin III kliiniset tutkimukset, joissa oli mukana Ph+ ALL -potilaita, jotka olivat resistenttejä tai intoleranteja imatinibille

Avoimessa satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa annetun dasatinibihoiton tehoa kahdesti vuorokaudessa annetun dasatinibihoiton tehoon. Alla esitetyt tulokset perustuvat vähintään 2 vuoden seuranta-aikaan dasatinibihoiton alkamisesta lukien.

Tutkimuksessa, jossa oli mukana 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 7.

Taulukko 7: Dasatinibihoiton teho annoksen optimointia koskeneessa faasin III tutkimuksessa^a

	Ph+ALL (n = 40)
MaHR^b	38 %
(95 % CI)	(23–54)
CHR^b	33 %
(95 % CI)	(19–49)
NEL^b	5 %
(95 % CI)	(1–17)
MCyR^c	70 %
(95 % CI)	(54–83)
CCyR	50 %
(95 % CI)	(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 ($> 0\text{--}35\%$) vaste.

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

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

Pediatriiset potilaat

Pediatriiset potilaat, joilla on ALL

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

Tutkimus oli faasin II historiallisesti kontrolloitu monikeskustutkimus, jossa tutkittiin dasatinibia tavanomaisen kemoterapian lisänä 106 pediatriisella potilaalla, joilla oli vastadiagnosoitu Ph+ ALL. Näistä 106 potilaasta 104:llä oli vahvistettu Ph+ ALL. Potilaat saivat dasatinibia päivittäisannoksella $60\ \text{mg}/\text{m}^2$ 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 jäännöstaadin (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 jäännöstaadin 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 oraalisien annosten jälkeen ja huippupitoisuudet saavutetaan 0,5–3 tunnissa. Oraalisien annosten jälkeen keskimääräisen altistuksen lisääntyminen (AUC_T) 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), variaatiokerroin (CV % 93 %), mikä viittaa siihen, että lääkevalmiste kulkeutuu hyvin suuressa määrin verisuonien ulkopuolelle. *In*

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 [¹⁴C]-merkittyä dasatinibia, muuttumaton dasatinibi edusti 29 % plasman radioaktiivisuudesta. Pitoisuudet plasmassa ja mitattu *in vitro* -aktiivisuus osoittavat, että dasatinibin metaboliitteilla 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).

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 2–5 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 tabletista oraalisuspensioon tai toisin päin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Tärkeimmät toksisuudet esiintyivät ruoansulatuskanavassa ja hematopieettisessa tai lymfaattisessa järjestelmässä. Gastrointestinaalitoksisuus oli annosta rajoittava tekijä rotilla ja apinoilla. Rotilla vähäisiin tai pieniin punasoluparametrien laskuihin liittyi luydinmuutoksia; 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 hematopieettisen ja lymfaattisen järjestelmän muutokset palautuivat hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Munuaismuutokset apinoilla, joita hoidettiin enimmillään 9 kuukautta, rajoituivat 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 alkionkuolleisuutta annostasoilla, jotka vastasivat suurin piirtein kliinistä altistusta ihmisillä. Alkion- ja sikiönkehitystä koskevissa tutkimuksissa dasatinibi samoin indusoi alkionkuolleisuutta, johon liittyi rottapoikueen koon pienenemistä sekä sikiön luuston muutoksia rotilla ja kaneilla. Nämä muutokset ilmenivät annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet toksisuutta emoille, 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 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 suositellulla aloitusannoksella, 100–140 mg päivittäin. Kohdun ja kohdunkaulan okasolusyöpien ja papilloomien ilmaantuvuus suurilla annoksilla saaneilla naarailla ja eturauhasen adenoomien ilmaantuvuus pienillä annoksilla saaneilla uroksilla suureni yhteen laskettuna tilastollisesti merkittävästi. Näiden rotan karsinogeenisuustutkimuksen löydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Hydroksipropyyliselluloosa
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E 171)
Triasetiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus (OPA/alumiini/PVC//alumiinifolio): 30 tai 60 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Kalvopäällysteiset tabletit koostuvat tablettiytimeistä sekä sitä peittävästä kalvopäällysteestä, jonka tarkoitus on ehkäistä terveydenhuoltohenkilöstön altistus vaikuttavalle aineelle. 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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

20 mg: 36459

50 mg: 36460

70 mg: 36461

80 mg: 36462
100 mg: 36463
140 mg: 36464

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.8.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dasatinib Krka 20 mg filmdragerade tabletter
Dasatinib Krka 50 mg filmdragerade tabletter
Dasatinib Krka 70 mg filmdragerade tabletter
Dasatinib Krka 80 mg filmdragerade tabletter
Dasatinib Krka 100 mg filmdragerade tabletter
Dasatinib Krka 140 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Dasatinib Krka 20 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg dasatinib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 28 mg laktos (som monohydrat).

Dasatinib Krka 50 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg dasatinib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 69 mg laktos (som monohydrat).

Dasatinib Krka 70 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 70 mg dasatinib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 97 mg laktos (som monohydrat).

Dasatinib Krka 80 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 80 mg dasatinib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 111 mg laktos (som monohydrat).

Dasatinib Krka 100 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg dasatinib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 138 mg laktos (som monohydrat).

Dasatinib Krka 140 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 140 mg dasatinib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 194 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Dasatinib Krka 20 mg filmdragerade tabletter

Vit till gråvit, bikonvex, rund filmdragerad tablett med en diameter på ca 5,6 mm, med "D7SB" ingraverat på ena sidan och "20" på den andra sidan.

Dasatinib Krka 50 mg filmdragerade tabletter

Vit till gråvit, bikonvex, oval filmdragerad tablett med ungefärlig längd 11,0 mm samt ungefärlig bredd 6,0 mm, med "D7SB" ingraverat på ena sidan och "50" på den andra sidan.

Dasatinib Krka 70 mg filmdragerade tabletter

Vit till gråvit, bikonvex, rund filmdragerad tablett med en diameter på ca 9,1 mm, med "D7SB" ingraverat på ena sidan och "70" på den andra sidan.

Dasatinib Krka 80 mg filmdragerade tabletter

Vit till gråvit, bikonvex, triangulär filmdragerad tablett med ungefärlig längd 10,4 mm samt ungefärlig bredd 10,6 mm, med "D7SB" ingraverat på ena sidan och "80" på den andra sidan.

Dasatinib Krka 100 mg filmdragerade tabletter

Vit till gråvit, bikonvex, oval filmdragerad tablett med ungefärlig längd 15,1 mm samt ungefärlig bredd 7,1 mm, med "D7SB" ingraverat på ena sidan och "100" på den andra sidan.

Dasatinib Krka 140 mg filmdragerade tabletter

Vit till gråvit, bikonvex, rund filmdragerad tablett med en diameter på ca 11,7 mm, med "D7SB" ingraverat på ena sidan och "140" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dasatinib Krka är indicerat för behandling av vuxna patienter med:

- Ph+ akut lymfatisk leukemi (ALL) med resistens eller intolerans mot tidigare behandling.

Dasatinib Krka är indicerat för behandling av pediatrika patienter med:

- nydiagnostiserad Ph+ akut lymfatisk leukemi (ALL) i kombination med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska inledas av en läkare med erfarenhet av att diagnostisera och behandla patienter med leukemi.

Dosering

Vuxna patienter

Den rekommenderade startdosen för Ph+ ALL är 140 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Doseringen för barn och ungdomar baseras på kroppsvikt (se tabell 1). Dasatinib tas oralt en gång dagligen antingen som filmdragerade tabletter eller som pulver till oral suspension. Dosen bör räknas om var tredje månad på grund av viktändring, eller oftare om nödvändigt. Tabletter rekommenderas inte till patienter som väger mindre än 10 kg. Pulver till oral suspension ska användas till dessa patienter. Dosökning eller dosminskning rekommenderas enligt patientens svar och tolerabilitet. Det finns ingen erfarenhet av behandling med dasatinib hos barn under 1 år.

Dasatinib filmdragerade tabletter och dasatinib pulver till oral suspension är inte bioekvivalenta. Patienter som kan svälja tabletter och som behöver byta från dasatinib pulver till oral suspension till dasatinib tabletter, eller patienter som inte kan svälja tabletter och önskar byta till oral suspension, kan göra det under förutsättning att rätt doseringsrekommendation följs.

Den rekommenderade dagliga startdosen av dasatinib för pediatrika patienter framgår av tabell 1.

Tabell 1: Dosering av Dasatinib Krka tabletter för pediatrika patienter

<i>Kroppsvikt (kg)^a</i>	<i>Daglig dos (mg)</i>
10 - < 20 kg	40 mg
20 - < 30 kg	60 mg
30 - < 45 kg	70 mg
≥ 45 kg	100 mg

^a Tabletter rekommenderas inte till patienter som väger mindre än 10 kg; pulver till oral suspension ska användas till dessa patienter.

Behandlingstid

I kliniska studier fortsatte behandlingen med dasatinib av vuxna till sjukdomsprogression eller till dess den inte längre tolererades av patienten. Effekten av att stoppa behandlingen, för långsiktigt sjukdomsutfall, efter det att ett cytogenetiskt eller molekylärt svar [inklusive fullständigt cytogenetiskt svar (CCyR), betydande molekylärt svar (MMR) och MR4.5] uppnåtts har inte undersökts.

I kliniska studier fortsatte behandlingen med dasatinib av barn med Ph+ ALL kontinuerligt i maximalt två år, i tillägg till behandlingsperioder med kemoterapi. För patienter som därefter genomgår stamcellstransplantation, kan behandling med dasatinib fortsätta ytterligare ett år efter transplantationen.

För att erhålla den rekommenderade dosen finns Dasatinib Krka tillgänglig som 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg och 140 mg filmdragerade tabletter. Dosökning eller dosminskning rekommenderas enligt patientens respons och tolerabilitet.

Doshöjning

I kliniska studier på vuxna patienter med Ph+ ALL tilläts doshöjning till 180 mg en gång dagligen hos patienter som inte uppnådde ett hematologiskt eller cytogenetiskt svar med den rekommenderade startdosen.

Doshöjning rekommenderas inte för barn med Ph+ ALL eftersom dasatinib ges i kombination med kemoterapi till dessa patienter.

Dosjustering vid biverkningar

Myelosuppression

I kliniska studier hanterades myelosuppression genom behandlingsuppehåll, dosreduktion eller att behandlingen med studieläkemedlet avslutades. Transfusioner med trombocyter och röda blodkroppar gjordes när det ansågs lämpligt. Behandling med hematopoetisk tillväxtfaktor har använts hos patienter med kvarstående myelosuppression.

Riktlinjer för dosjustering för vuxna redovisas i tabell 2. Riktlinjer för dosjustering för pediatrika patienter med Ph+ ALL, som behandlas med dasatinib i kombination med kemoterapi, redovisas i ett separat stycke efter tabellen.

Tabell 2: Dosjustering vid neutropeni och trombocytopeni hos vuxna

<p>Vuxna med Ph+ ALL (startdos 140 mg en gång dagligen)</p>	<p>ANC-värde $< 0,5 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $< 10 \times 10^9/l$</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kontrollera om cytopeni är relaterad till leukemin (benmärgsaspiration eller biopsi). 2. Om cytopeni inte är leukemirelaterad, sätt ut behandlingen till dess ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ och trombocyterna $\geq 20 \times 10^9/l$ och återuppta behandlingen med den ursprungliga startdosen. 3. Vid recidiv av cytopeni, upprepa steg 1 och fortsätt behandlingen med en minskad dos på 100 mg en gång dagligen (andra tillfället) eller 80 mg en gång dagligen (tredje tillfället). 4. Om cytopeni är relaterad till leukemin, överväg doshöjning till 180 mg en gång dagligen.
---	---	--

ANC: absolute neutrophil count (absolut antal neutrofiler)

För pediatrika patienter med Ph+ ALL rekommenderas ingen dosjustering i händelse av hematologiska toxiciteter av grad 1-4. Om neutropeni och/eller trombocytopeni medför att nästa behandlingsperiod försenas med mer än 14 dagar, gör uppehåll i behandlingen med Dasatinib Krka och återuppta behandlingen med samma dosering när nästa behandlingsperiod är igång. Om neutropeni och/eller trombocytopeni kvarstår, och nästa behandlingsperiod försenas med ytterligare 7 dagar, gör en benmärgsundersökning för att bedöma celluläritet och procentandel av blaster. Om benmärgens celluläritet är $< 10\%$, sätt ut behandlingen med Dasatinib Krka till dess ANC $> 500/\mu l$ ($0,5 \times 10^9/l$), behandlingen kan sen återupptas med full dos. Om benmärgens celluläritet är $> 10\%$, överväg återupptagande av behandling med Dasatinib Krka.

Icke-hematologiska biverkningar

Om en måttlig, grad 2, icke-hematologisk biverkning utvecklas med dasatinib, ska behandlingen avbrytas till dess biverkningen avklingat eller återgått till ursprungsvärdet. Behandlingen bör återupptas med samma dos om detta är första gången biverkningen inträffar eller med reducerad dos om biverkningen förekommit tidigare. Om en svår, grad 3 eller 4, icke-hematologisk biverkning utvecklas med dasatinib måste behandlingen sättas ut till dess biverkningen avklingat. Därefter kan behandlingen, om lämpligt, återupptas med en minskad dos beroende på biverkningens initiala svårighetsgrad. För patienter med Ph+ ALL som fått 140 mg en gång dagligen rekommenderas dosminskning till 100 mg en gång dagligen med ytterligare minskning från 100 mg en gång dagligen till 50 mg en gång dagligen vid behov. För pediatrika patienter med Ph+ ALL med icke-hematologiska biverkningar, kan dosen vid behov minskas en nivå enligt rekommendationerna för dosjustering vid hematologiska biverkningar som anges ovan.

Pleuraavgjutning

Om pleuraavgjutning diagnostiserats, bör behandling med dasatinib avbrytas tills patienten undersöks och är symptomfri eller har återgått till ursprungsstatus. Om tillståndet inte förbättras inom ungefär en vecka, bör behandling med diuretika eller kortikosteroider eller båda samtidigt övervägas (se avsnitt 4.4 och 4.8). Efter normalisering efter första episoden, bör återintroduktion av dasatinib på samma dosnivå övervägas. Efter normalisering efter påföljande episoder, bör dasatinib återintroduceras på en lägre

dosnivå. Efter normalisering efter en svår (grad 3 eller 4) episod, kan behandlingen, om lämpligt, återupptas på en lägre dosnivå beroende på biverkningens initiala svårighetsgrad.

Dosreduktion vid samtidig användning av potenta CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av potenta CYP3A4-hämmare och grapefruktjuice med Dasatinib Krka bör undvikas (se avsnitt 4.5). Om möjligt bör en alternativ samtidig medicinering med ingen eller minimal enzymhämmande effekt väljas. Om Dasatinib Krka ska administreras med en potent CYP3A4-hämmare, överväg dosminskning till:

- 40 mg dagligen för patienter som tar Dasatinib Krka 140 mg tabletter dagligen
- 20 mg dagligen för patienter som tar Dasatinib Krka 100 mg tabletter dagligen
- 20 mg dagligen för patienter som tar Dasatinib Krka 70 mg tabletter dagligen

För patienter som tar Dasatinib Krka 60 mg eller 40 mg dagligen, överväg dosuppehåll till dess användning av CYP3A4-hämmaren är avslutad, eller byt till en lägre dos genom att använda formuleringen pulver till oral suspension. Tillåt en washoutperiod på ungefär 1 vecka efter avslutad användning av hämmaren, innan Dasatinib Krka sätts in igen.

Dessa reducerade doser av dasatinib väntas justera arean under kurvan (AUC) till det intervall som observerades utan CYP3A4-hämmare. Kliniska data finns emellertid inte tillgängliga för dessa dosjusteringar hos patienter som fått potenta CYP3A4-hämmare. Om dasatinib inte tolereras efter dosreduktion ska antingen användningen av den potenta CYP3A4-hämmaren upphöra eller uppehåll i behandling med dasatinib göras tills användningen av hämmaren har avbrutits. Tillåt en washoutperiod på ungefär 1 vecka efter avslutad användning av hämmaren, innan dasatinib-dosen ökas.

Särskilda populationer

Äldre

Inga kliniskt relevanta åldersrelaterade farmakokinetiska skillnader har setts hos dessa patienter. Inga specifika dosrekommendationer är nödvändiga till äldre.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med lätt, måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion kan använda den rekommenderade startdosen. Dasatinib Krka ska dock användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniska studier har genomförts med dasatinib hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom njurclearance av dasatinib och dess metaboliter är < 4% förväntas ingen minskning av totalclearance hos patienter med njurinsufficiens.

Administreringssätt

Dasatinib Krka måste administreras oralt.

För att upprätthålla en konsekvent dosering och minimera risken för hudexponering får de filmdragerade tabletterna inte krossas, brytas, eller tuggas, de måste sväljas hela. Filmdragerade tabletter ska inte dispergeras eftersom exponeringen hos patienter som får en dispergerad tablett är lägre än hos dem som sväljer en hel tablett. För pediatrika patienter finns dasatinib pulver till oral suspension att tillgå.

Dasatinib Krka kan tas med eller utan föda och ska genomgående tas antingen på morgonen eller på kvällen. Dasatinib Krka ska inte tas med grapefrukt eller grapefruktjuice (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Kliniskt relevanta interaktioner

Dasatinib är substrat för och hämmare av cytokrom P450 (CYP) 3A4. Det kan därför möjligen interagera med andra samtidigt administrerade läkemedel som primärt metaboliseras av eller modulerar aktiviteten hos CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av dasatinib och andra läkemedel eller substanser som kraftigt hämmar CYP3A4 (t.ex. ketokonazol, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, ritonavir, telitromycin, grapefruktjuice) kan öka exponeringen för dasatinib. Samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare rekommenderas därför inte till patienter som får dasatinib (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av dasatinib och läkemedel som inducerar CYP3A4 (t.ex. dexametason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital eller (traditionella) växtbaserade läkemedel innehållande *Hypericum perforatum* (även känd som Johannesört)) kan kraftigt minska exponeringen för dasatinib och därigenom öka risken för terapisivikt. Till patienter som får dasatinib bör därför alternativa samtidiga läkemedel med mindre potential för induktion av CYP3A4 väljas (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av dasatinib och ett CYP3A4-substrat kan öka exponeringen för CYP3A4-substratet. Försiktighet bör därför iaktas när dasatinib administreras samtidigt med CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt intervall, som t.ex. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoqid, kinidin, bepridil eller ergotalkaloider (ergotamin, dihydroergotamin) (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av dasatinib och en histamin-2(H₂)-antagonist (t.ex. famotidin), protonpumpshämmare (t.ex. omeprazol) eller aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxid kan minska exponeringen för dasatinib. H₂-antagonister och protonpumpshämmare rekommenderas därför inte och medel innehållande aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxid bör ges minst 2 timmar före eller 2 timmar efter administrering av dasatinib (se avsnitt 4.5).

Särskilda populationer

Baserat på resultaten från en farmakokinetisk studie med enkeldos kan patienter med lätt, måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion använda den rekommenderade startdosen (se avsnitt 5.2). På grund av studiens begränsningar rekommenderas försiktighet vid administrering av dasatinib till patienter med nedsatt leverfunktion.

Viktiga biverkningar

Myelosuppression

Behandling med dasatinib är förknippad med anemi, neutropeni och trombocytopeni. För vuxna patienter med Ph+ ALL, som behandlas med dasatinib som monoterapi, ska fullständig blodbild tas en gång i veckan de första 2 månaderna, därefter en gång i månaden eller när kliniskt indicerat. Myelosuppression är i allmänhet reversibel och hanteras vanligtvis genom att tillfälligt avbryta behandlingen med dasatinib eller minska dosen. För pediatrika patienter med Ph+ ALL, som behandlas med dasatinib i kombination med kemoterapi, ska fullständig blodbild tas före behandlingsstart av varje period med kemoterapi och när kliniskt indicerat. Under konsolideringsperioderna med kemoterapi ska fullständig blodbild tas varannan dag tills återhämtning skett (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Blödning

De flesta observerade blödningsrelaterade biverkningar var förknippade med trombocytopeni av grad 3 eller 4 (se avsnitt 4.8). Dessutom indikerar trombocytanalyser *in vitro* och *in vivo* att påverkan på trombocytaktiveringen är reversibel vid behandling med dasatinib.

Försiktighet bör iaktas om patienter måste ta läkemedel som hämmar trombocytfunktionen eller antikoagulantia.

Vätskeretention

Dasatinib är förknippat med vätskeretention.

Patienter som utvecklar symtom som tyder på pleurautgjutning, som t.ex. dyspné eller torrhosta bör utvärderas med lungröntgen. Pleurautgjutning av grad 3 eller 4 kan kräva thorakocentes och syrgasbehandling. Vätskeretentionsbiverkningar hanterades på sedvanligt sätt med understödande vårdinsatser som inkluderade diuretika eller kortvariga steroidkurer (se avsnitt 4.2 och 4.8). Patienter som är 65 år eller äldre får oftare biverkningar som pleurautgjutning, dyspné, hosta, perikardiell utgjutning och hjärtsvikt än yngre patienter och ska därför monitoreras noggrant.

Pulmonell arteriell hypertension (PAH)

PAH (prekapillär pulmonell arteriell hypertension konfirmerad genom högersidig hjärtkateterisering) har rapporterats som en biverkan vid dasatinib-behandling (se avsnitt 4.8). PAH rapporterades i dessa fall efter initiering av dasatinib-behandling men även efter mer än ett års behandling.

Patienter bör utvärderas för tecken och symtom på underliggande kardiopulmonell sjukdom före initiering av dasatinib-behandling. Ekokardiografi ska göras när behandling inleds hos alla patienter som har symtom på hjärtsjukdom och övervägas hos patienter med riskfaktorer för hjärt- eller lungsjukdom. Patienter som utvecklar dyspné och trötthet efter initiering av behandling bör utvärderas för vanliga etiologier inkluderande pleurautgjutning, lungödem, anemi eller lunginfiltration. Enligt rekommendationerna för hur icke-hematologiska biverkningar ska hanteras (se avsnitt 4.2) bör dosen reduceras eller behandlingen avbrytas under utvärderingen. Om ingen orsak hittas, eller om ingen förbättring sker efter dosreduktion eller behandlingsavbrott, bör PAH övervägas. Diagnos ställs enligt normal klinisk praxis. Om PAH konfirmeras ska dasatinib-behandlingen avslutas för gott. Uppföljning bör ske enligt normal klinisk praxis. Förbättringar i hemodynamiska och kliniska parametrar har observerats för dasatinib-behandlade patienter med PAH efter avslutad dasatinib-behandling.

QT-förlängning

In vitro-data tyder på att dasatinib möjligen kan förlänga den kardiella ventrikulära repolariseringen (QT-intervallet) (se avsnitt 5.3). Hos 865 patienter med leukemi som behandlats med dasatinib i kliniska fas II-studier var de genomsnittliga förändringarna från utgångsvärdet för QTc-intervallet enligt Fridericia metod (QTcF) 4 - 6 msek; de övre 95%-iga konfidensintervallerna för alla genomsnittliga förändringar från utgångsvärdet var < 7 msek (se avsnitt 4.8).

Av de 2 182 patienter med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling som erhöll dasatinib i kliniska studier rapporterades QTc-förlängning som en biverkning för 15 (1%) patienter. Hos tjugo av dessa patienter (1%) var QTcF > 500 msek.

Dasatinib bör ges med försiktighet till patienter som har eller kan utveckla ett förlängt QTc-intervall. Till denna kategori hör patienter med hypokalemi eller hypomagnesemi, patienter med kongenital QT-förlängning, patienter som tar antiarytmika eller andra läkemedel som leder till QT-förlängning och patienter som behandlas med kumulativt höga doser av antracyclin. Hypokalemi eller hypomagnesemi bör korrigeras innan dasatinib administreras.

Hjärtbiverkningar

I en randomiserad klinisk studie, som inkluderade patienter med tidigare hjärtsjukdom, studerades dasatinib hos 519 patienter. Hos patienter som tagit dasatinib rapporterades hjärtbiverkningarna hjärtsvikt/hjärdysfunktion, perikardiell utgjutning, arrytmier, palpitationer, QT-intervallförlängning samt myokardinfarkt (inklusive fatal). Hjärtbiverkningar var mer frekventa hos patienter med riskfaktorer eller tidigare hjärtsjukdom. Patienter med riskfaktorer (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes) eller tidigare hjärtsjukdom (t.ex. tidigare perkutan koronarintervention, dokumenterad kransartärsjukdom) bör

noggrant monitoreras med avseende på kliniska tecken eller symtom som tyder på hjärt-dysfunktion så som bröstsmärtor, andfåddhet och diafores.

Om dessa kliniska tecken eller symtom utvecklas, rekommenderas läkaren att avbryta administreringen av dasatinib. Efter normalisering bör en funktionell bedömning utföras innan dasatinib-behandling återupptas. Dasatinibbehandling kan återupptas på ursprunglig dosnivå vid milda/måttliga biverkningar (\leq grad 2) och på en lägre dosnivå vid svåra biverkningar (\geq grad 3) (se avsnitt 4.2). Patienter som fortsätter med behandling bör monitoreras periodiskt.

Patienter med okontrollerad eller betydande kardiovaskulär sjukdom var inte inkluderade i de kliniska studierna.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

BCR-ABL-tyrosinkinashämmare har förknippats med trombotisk mikroangiopati (TMA), inklusive individuella fallrapporter för dasatinib (se avsnitt 4.8). Om laboratorieanalyser eller kliniska undersökningar påvisar TMA hos en patient som tar dasatinib, ska behandlingen med dasatinib avbrytas och en grundlig utvärdering av TMA göras, inklusive ADAMTS13-aktivitet och anti-ADAMTS13-antikroppsbestämning. Behandling med dasatinib ska inte återupptas om mängden anti-ADAMTS13-antikroppar är förhöjd samtidigt som ADAMTS13-aktiviteten är låg.

Hepatit B-reakivering

Hos kroniska bärare av hepatit B virus har reaktivering av hepatit B förekommit efter att dessa patienter fått BCR-ABL tyrosinkinashämmare. Vissa fall ledde till akut leversvikt eller fulminant hepatit med levertransplantation eller dödlig utgång som följd.

Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Dasatinib Krka påbörjas. Specialister på leversjukdomar och på behandling av hepatit B bör konsulteras innan behandling påbörjas hos patienter som testats positivt för hepatit B-serologi (inräknat dem med aktiv sjukdom) och vid patienter som testats positivt för HBV-infektion under behandlingen. Bärare av HBV som behöver behandling med Dasatinib Krka ska följas noga avseende tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och i flera månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.8).

Effekter på tillväxt och utveckling hos pediatrika patienter

Behandlingsrelaterade biverkningar kopplade till bentillväxt och benutveckling rapporterades i pediatrika studier för annan indikation för 6 patienter (4,6%) vilka behandlades med dasatinib i minst 2 år, en av dessa var av allvarlig intensitet (tillväxthämning av grad 3). Dessa 6 fall inkluderade fall av fördröjd epifysförslutning, osteopeni, tillväxthämning och gynekomasti. Dessa resultat är svåra att tolka i samband med kroniska sjukdomar och kräver långvarig uppföljning.

Behandlingsrelaterade biverkningar kopplade till bentillväxt och benutveckling rapporterades för 1 patient (0,6%) i studier där pediatrika patienter med nydiagnostiserad Ph+ ALL behandlades med dasatinib i kombination med kemoterapi i maximalt 2 år. Det var ett fall av osteopeni av grad 1.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Varje filmdragerad tablett innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aktiva substanser som kan öka plasmakoncentrationen av dasatinib

In vitro-studier tyder på att dasatinib är ett CYP3A4-substrat. Samtidig användning av dasatinib och läkemedel eller substanser som kraftigt hämmar CYP3A4 (t.ex. ketokonazol, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, ritonavir, telitromycin och grapefruktjuice) kan öka exponeringen för dasatinib. Systemisk administrering av en potent CYP3A4-hämmare rekommenderas därför inte till patienter som får dasatinib (se avsnitt 4.2).

Vid kliniskt relevanta koncentrationer var bindningen av dasatinib till plasmaproteiner cirka 96%, baserat på resultat från försök *in vitro*. Inga studier har gjorts för att utvärdera interaktioner mellan dasatinib och andra proteinbundna läkemedel. Möjligheten till förskjutning och dess kliniska relevans är okänd.

Aktiva substanser som kan minska plasmakoncentrationen av dasatinib

När dasatinib gavs efter 8 dagars daglig kvällsadministrering av 600 mg rifampicin, en potent CYP3A4-inducerare, minskade dasatinibs AUC med 82%. Andra läkemedel som inducerar CYP3A4-aktivitet (t.ex. dexametason, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital och (traditionella) växtbaserade läkemedel innehållande *Hypericum perforatum* (även känd som Johannesört)) kan också öka metabolismen och minska koncentrationerna av dasatinib i plasma. Samtidig användning av potenta CYP3A4-inducerare och dasatinib rekommenderas därför inte. För patienter hos vilka rifampicin eller andra CYP3A4-inducerare är indicerade bör alternativa läkemedel med mindre potential för enzyminduktion användas. Samtidig användning av dexametason, en svag CYP3A4-inducerare, och dasatinib är möjlig: AUC för dasatinib förväntas minska med cirka 25% vid samtidig användning med dexametason, vilket inte anses vara kliniskt relevant.

Histamin-2-antagonister och protonpumpshämmare

Långvarig suppression av magsaftsutsöndring genom H₂-antagonister eller protonpumpshämmare (t.ex. famotidin och omeprazol) minskar sannolikt exponeringen för dasatinib. Administrering av famotidin 10 timmar före en enkeldos av dasatinib minskade exponeringen för dasatinib med 61% i en enkeldosstudie med friska försökspersoner. I en studie med 14 friska frivilliga, där en 100 mg-dos av dasatinib administrerades 22 timmar efter 4 dagars behandling med 40 mg omeprazol (steady state), minskade AUC för dasatinib med 43% och C_{max} med 42%. Användning av antacida bör därför övervägas i stället för H₂-antagonister eller protonpumpshämmare hos patienter som får dasatinib (se avsnitt 4.4).

Antacida

Icke-kliniska data visar att dasatinibs löslighet är pH-beroende. Samtidig användning av aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxidantacida och dasatinib minskade AUC för en enkeldos dasatinib med 55% och C_{max} med 58% hos friska försökspersoner. Inga relevanta förändringar i koncentration av eller exponering för dasatinib kunde emellertid iaktas när antacida administrerades 2 timmar före en enkeldos av dasatinib. Antacida bör sålunda administreras minst 2 timmar före eller 2 timmar efter administrering av dasatinib (se avsnitt 4.4).

Aktiva substanser, vars plasmakoncentrationer kan förändras av dasatinib

Samtidig användning av dasatinib och ett CYP3A4-substrat kan öka exponeringen för CYP3A4-substratet. I en studie med friska försökspersoner ökade en enkeldos på 100 mg dasatinib AUC och C_{max} för simvastatin, ett känt CYP3A4-substrat, med 20 respektive 37%. Det kan inte uteslutas att effekten blir större efter upprepade doser av dasatinib. Därför bör CYP3A4-substrat med ett känt smalt terapeutiskt intervall (som t.ex. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil eller ergotalkaloider [ergotamin, dihydroergotamin]) administreras med försiktighet till personer som får dasatinib (se avsnitt 4.4).

In vitro-data tyder på en potentiell risk för interaktion med CYP2C8-substrat såsom glitazoner.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmetoder för män och kvinnor

Både sexuellt aktiva män och fertila kvinnor skall använda effektiva preventivmetoder under behandling.

Graviditet

Baserat på erfarenhet från människa misstänks dasatinib orsaka kongenitala missbildningar, såsom skador på neuralröret, och skadliga farmakologiska effekter på fostret när det ges under graviditet. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Dasatinib Krka skall användas under graviditet endast då kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med dasatinib. Om Dasatinib Krka används under graviditet måste patienten informeras om den potentiella risken för fostret.

Amning

Data om utsöndring av dasatinib i modersmjölk hos människa eller djur är otillräckliga/begränsade. Fysikalisk-kemiska och tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data för dasatinib tyder på utsöndring i modersmjölk och en risk för barn som ammas kan inte uteslutas.

Amning bör upphöra under behandling med Dasatinib Krka.

Fertilitet

I djurstudier påverkades inte fertiliteten hos han- och honråttor av behandling med dasatinib (se avsnitt 5.3). Läkare och andra vårdgivare bör rådgöra med manliga patienter i lämplig ålder om möjliga effekter av Dasatinib Krka på fertilitet, och denna rådgivning kan innefatta övervägande av att spara sperma.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dasatinib Krka har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör informeras om möjliga biverkningar, som t.ex. yrsel eller dimsyn under behandling med dasatinib. Försiktighet bör därför rekommenderas vid bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattad säkerhetsprofil

Data som redovisas nedan avspeglar exponeringen för dasatinib som monoterapi vid alla doser som testats i kliniska studier med 2 900 patienter. För 2 712 vuxna patienter var behandlingens medianduration 19,2 månader (intervall 0-93,2 månader).

Behandlingens medianduration för patienter med Ph+ ALL var 6,2 månader (intervall 0-93,2 månader).

Majoriteten av de patienter som behandlats med dasatinib upplevde biverkningar vid något tillfälle. I den totala populationen av 2 712 dasatinib -behandlade vuxna patienter upplevde 520 (19%) biverkningar som ledde till behandlingsavbrott.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar, med undantag för laboratorieavvikelser, rapporterades hos patienter som behandlades med dasatinib som monoterapi i kliniska studier samt efter att dasatinib introducerades på marknaden (tabell 3). Dessa biverkningar presenteras efter organsystemklass och frekvens.

Frekvensen definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3: Tabulerad sammanfattning av biverkningar

Infektioner och infestationer	
<i>Mycket vanliga</i>	infektion (inklusive bakteriell, viral, svamp och icke-specificerad)
<i>Vanliga</i>	lunginflammation (inklusive bakteriell, viral och svamporsakad), infektion/inflammation i övre luftvägarna, herpesvirusinfektion (inklusive cytomegalovirus – CMV), enterokolit, sepsis (inklusive mindre vanliga fall med dödlig utgång)
<i>Ingen känd frekvens</i>	hepatit B-reaktivering
Blodet och lymfsystemet	
<i>Mycket vanliga</i>	myelosuppression (inklusive anemi, neutropeni och trombocytopeni)
<i>Vanliga</i>	febril neutropeni
<i>Mindre vanliga</i>	lymfadenopati, lymfopeni
<i>Sällsynta</i>	pure red cell aplasia
Immunsystemet	
<i>Mindre vanliga</i>	överkänslighet (inklusive erythema nodosum)
<i>Sällsynta</i>	anafylaktisk chock
Endokrina systemet	
<i>Mindre vanliga</i>	hypotyreos
<i>Sällsynta</i>	hypertyreos, tyreoidit
Metabolism och nutrition	
<i>Vanliga</i>	aptitstörningar ^a , hyperurikemi
<i>Mindre vanliga</i>	tumörlyssyndrom, dehydrering, hypoalbuminemi, hyperkolesterolemi
<i>Sällsynta</i>	diabetes mellitus
Psykiska störningar	
<i>Vanliga</i>	depression, sömnlöshet
<i>Mindre vanliga</i>	ångest, förvirring, labil affekt, minskad libido
Centrala och perifera nervsystemet	
<i>Mycket vanliga</i>	huvudvärk
<i>Vanliga</i>	neuropati (inklusive perifer neuropati), yrsel, smakförändring, somnolens
<i>Mindre vanliga</i>	CNS-blödning ^{*b} , synkope, tremor, amnesi, balansrubbnings
<i>Sällsynta</i>	cerebrovaskulär insult, transitorisk ischemisk attack, krampanfall, optikusneurit, parafys av 7:e kranialnerven, demens, ataxi
Ögon	
<i>Vanliga</i>	synrubbnings (inklusive synstörning, dimsyn och nedsatt synskärpa), torrögdhet
<i>Mindre vanliga</i>	synnedsättning, konjunktivit, fotofobi, ökat tårflöde
Öron och balansorgan	
<i>Vanliga</i>	tinnitus
<i>Mindre vanliga</i>	hörselnedsättning, vertigo
Hjärtat	
<i>Vanliga</i>	hjärtsvikt/hjärt dysfunktion ^{*c} , perikardiell utgjutning [*] , arytmier (inklusive takykardi), hjärtklappning
<i>Mindre vanliga</i>	myokardinfarkt (ibland med dödlig utgång) [*] , EKG QT-förlängning [*] , perikardit, ventrikulär arytmier (inklusive ventrikulär takykardi) angina pectoris, kardiomegali, EKG onormal T-våg, förhöjt troponin
<i>Sällsynta</i>	lung hjärta, myokardit, akut koronarsyndrom, hjärtstillestånd, EKG PQ-förlängning, kranskärlssjukdom, pleuroperikardit
<i>Ingen känd</i>	förmaksflimmer/förmaksfladder

<i>frekvens</i>	
Blodkärl	
<i>Mycket vanliga</i>	blödning ^{*d}
<i>Vanliga</i>	hypertoni, blodvallning
<i>Mindre vanliga</i>	hypotoni, tromboflebit, trombos
<i>Sällsynta</i>	djup ventrombos, emboli, livedo reticularis
<i>Ingen känd frekvens</i>	trombotisk mikroangiopati
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
<i>Mycket vanliga</i>	pleurautgjutning [*] , dyspné
<i>Vanliga</i>	lungödem [*] , pulmonell hypertoni [*] , lunginfiltration, pneumonit, hosta
<i>Mindre vanliga</i>	pulmonell arteriell hypertension (PAH), bronkialspasm, astma
<i>Sällsynta</i>	lungemboli, ARDS
<i>Ingen känd frekvens</i>	interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	
<i>Mycket vanliga</i>	diarré, kräkningar, illamående, buksmärta
<i>Vanliga</i>	gastrointestinal blödning [*] , kolit (inklusive neutropen kolit), gastrit, slemhinneinflammation (inklusive mukositis/stomatit), dyspepsi, utspänd buk, förstoppning, mjukvävnadssjukdom i munnen
<i>Mindre vanliga</i>	pankreatit (inklusive akut pankreatit), sår i övre magtarmkanalen, esofagit, ascites [*] , analfissur, dysfagi, gastroesofageal refluxsjukdom
<i>Sällsynta</i>	proteinförlorande gastroenteropati, ileus, analfistel
<i>Ingen känd frekvens</i>	dödlig gastrointestinal blödning [*]
Lever och gallvägar	
<i>Mindre vanliga</i>	hepatit, kolekystit, kolestas
Hud och subkutan vävnad	
<i>Mycket vanliga</i>	hudutslag ^e
<i>Vanliga</i>	alopeci, dermatit (inklusive eksem), pruritus, akne, torr hud, urticaria, hyperhidros
<i>Mindre vanliga</i>	neutrofil dermatos, fotosensibiliseringsreaktion, pigmentrubbning, pannikulit, hudsår, bullösa sjukdomar, nagelsjukdomar, palmo-plantar erytrodysestesisyndrom, hårrubbningar
<i>Sällsynta</i>	leukocytoklastisk vaskulit, hudfibros
<i>Ingen känd frekvens</i>	Stevens-Johnsons syndrom ^f
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
<i>Mycket vanliga</i>	muskuloskeletal smärta ^g
<i>Vanliga</i>	artralgi, myalgi, muskelsvaghet, muskuloskeletal stelhet, muskelkramp
<i>Mindre vanliga</i>	rabdomyolys, osteonekros, muskelinflammation, tendonit, artrit
<i>Sällsynta</i>	fördröjd epifysförslutning ^h , tillväxthämning ^h
Njurar och urinvägar	
<i>Mindre vanliga</i>	nedsatt njurfunktion (inklusive njursvikt), täta urinträngningar, proteinuri
<i>Ingen känd frekvens</i>	nefrotiskt syndrom
Graviditet, puerperium och perinatal	
<i>Sällsynta</i>	abort
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
<i>Mindre vanliga</i>	gynekomasti, menstruationsrubbningar
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	

<i>Mycket vanliga</i>	perifert ödem ⁱ , trötthet, feber, ansiktsödem ⁱ
<i>Vanliga</i>	asteni, smärta, bröstsmärta, generaliserat ödem ^{*k} , frossbrytningar
<i>Mindre vanliga</i>	sjukdomskänsla, andra ytliga ödem ^l
<i>Sällsynta</i>	gångstörning
Undersökningar	
<i>Vanliga</i>	viktminskning, viktökning
<i>Mindre vanliga</i>	ökning av kreatinfosfokinas i blod, ökning av gamma-GT
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
<i>Vanliga</i>	kontusion

^a Inkluderar minskad aptit, tidig mättnad och ökad aptit.

^b Inkluderar blödning i centrala nervsystemet, cerebralt hematoma, cerebral blödning, extraduralt hematoma, intrakraniell blödning, hemorragisk stroke, subaraknoidal blödning, subduralt hematoma och subdural blödning.

^c Inkluderar ökad utsöndring av natriuretisk peptid av typ B (BNP), ventrikulär dysfunktion, vänstersidig ventrikulär dysfunktion, högersidig ventrikulär dysfunktion, hjärtsvikt, akut hjärtsvikt, kronisk hjärtsvikt, kongestiv hjärtsvikt, kardiomyopati, kongestiv kardiomyopati, diastolisk dysfunktion, nedsatt ejektionsfraktion och ventrikulär svikt, vänstersidig ventrikulär svikt, högersidig ventrikulär svikt och ventrikulär hyperkinesi.

^d Exkluderar gastrointestinal blödning och CNS-blödning: Dessa biverkningar är rapporterade under magtarmkanalens organklass respektive centrala och perifera nervsystemets organklass.

^e Inkluderar läkemedelsutslag, erytem, erythema multiforme, erytros, exfoliativa utslag, generaliserat erytem, genitala utslag, värmeutslag, milia, miliaria, pustulös psoriasis, utslag, erytematösa utslag, follikulära utslag, generaliserade utslag, makulära utslag, makulopapulära utslag, papulära utslag, kliande utslag, pustulära utslag, vesikulära utslag, hudexfoliering, hudirritation, toxiska utslag, vesikulär urtikaria och vaskulitutslag.

^f Efter marknadsföringen har enskilda fall av Stevens-Johnsons syndrom rapporterats. Det kunde inte fastställas om dessa mukokutana biverkningar var direkt relaterade till dasatinib eller samtidigt läkemedel.

^g Muskuloskeletal smärta har rapporterats under eller efter avslutad behandling.

^h Rapporterat som vanliga i pediatrika kliniska studier..

ⁱ Gravitationsödem, lokalt ödem och perifert ödem.

^j Konjunktivalt ödem, ögonödem, ögonsvullnad, ögonlocksödem, ansiktsödem, läppödem, makulärt ödem, munödem, orbitalt ödem, periorbitalt ödem och ansiktssvullnad.

^k Övervätskning, vätskeretention, gastrointestinalt ödem, generaliserat ödem, ödem, ödem på grund av hjärtsjukdom, perinefritisk utgjutning, sekundärt ödem och visceral ödem.

^l Genital svullnad, ödem på incisionstället, genitalödem, penilt ödem, penil svullnad, skrotumödem, hudsvullnad, testikelödem och vulvovaginal svullnad.

* För ytterligare detaljer, se avsnitt "Beskrivning av utvalda biverkningar".

Beskrivning av utvalda biverkningar

Myelosuppression

Behandling med dasatinib är förknippad med anemi, neutropeni och trombocytopeni.

Blödning

Olika typer av läkemedelsrelaterade blödningsbiverkningar, från petekier och epistaxis till gastrointestinal blödning och CNS-blödning av grad 3 eller 4, rapporterades hos patienter som tog dasatinib (se avsnitt 4.4).

Vätskeretention

Diverse biverkningar, som t.ex. pleurautgjutning, ascites, lungödem och perikardiell utgjutning med eller utan ytligt ödem kan kollektivt beskrivas som "vätskeretention". I en studie rapporterades dasatinib-relaterade vätskeretentionsbiverkningar inklusive pleurautgjutning (28%), ytligt ödem (14%), pulmonell hypertoni (5%), generaliserat ödem (4%) och perikardiell utgjutning (4%) efter minst 60 månaders uppföljning. Kongestiv hjärtsvikt/hjärt-dysfunktion och lungödem rapporterades hos < 2% av patienterna. Den kumulativa frekvensen av dasatinib-relaterad pleurautgjutning (alla grader) över tid var 10% vid 12 månader, 14% vid 24 månader, 19% vid 36 månader, 24% vid 48 månader och 28% vid 60 månader. Sammanlagt 46 dasatinib-behandlade patienter hade återkommande pleurautgjutningar. Sjutton patienter hade 2 separata biverkningar, 6 hade 3 biverkningar, 18 hade 4-8 biverkningar och 5 hade > 8 plura-utgjutningar.

Mediantiden till den första dasatinib-relaterade pleurautgjutningen av grad 1 eller 2 var 114 veckor (intervall: 4-299 veckor). Mindre än 10% av patienterna med pleurautgjutning hade svår (grad 3 eller 4) dasatinib-relaterad pleurautgjutning. Mediantiden till den första dasatinib-relaterade pleurautgjutningen av grad ≥ 3 var 175 veckor (intervall: 114-274 veckor). Mediandurationen för dasatinib-relaterad pleurautgjutning (alla grader) var 283 dagar (~ 40 veckor). Pleurautgjutningarna var oftast reversibla och kontrollerades genom att avbryta dasatinibbehandlingen samt använda diuretika eller andra lämpliga understödande vårdinsatser (se avsnitt 4.2 eller 4.4). Bland dasatinib-behandlade patienter med läkemedelsrelaterad pleurautgjutning (n=73) gjorde 45 (62%) uppehåll i doseringen och 30 (41%) gick ner i dosering. Dessutom behandlades 34 (47%) med diuretika, 23 (32%) med kortikosteroider och 20 (27%) med både kortikosteroider och diuretika. Nio patienter (12%) genomgick terapeutisk thorakocentes. Sex procent av de dasatinib-behandlade patienterna avslutade behandlingen på grund av läkemedelsrelaterad pleurautgjutning. Pleurautgjutning försämrade inte patientens förmåga att svara på behandlingen. Bland de dasatinib-behandlade patienterna med pleurautgjutning uppnådde 96% frekvensen av bekräftat fullständigt cytogenetiskt svar (confirmed Complete Cytogenetic Response = cCCyR), 82% uppnådde frekvensen av betydande molekyllärt svar (Major Molecular Response = MMR) och 50% uppnådde MR4.5 trots doseringsuppehåll och dosjustering. Se avsnitt 4.4 för ytterligare information.

Pulmonell arteriell hypertension (PAH)

PAH (prekapillär pulmonell arteriell hypertension konfirmerad genom högersidig hjärtkateterisering) har rapporterats som en biverkan vid dasatinib-behandling. PAH rapporterades i dessa fall efter initiering av dasatinib-behandling men även efter mer än ett års behandling. Patienter som under dasatinib-behandling rapporterades ha PAH hade oftast annan samtidig läkemedelsbehandling eller andra komorbiditeter i tillägg till den underliggande maligniteten. Förbättringar i hemodynamiska och kliniska parametrar har observerats för dasatinib-behandlade patienter med PAH efter avslutad dasatinib-behandling.

QT-förlängning

I 5 kliniska fas II-studier på patienter med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling togs upprepade EKG, vid definierade tidpunkter före och under behandling, på 865 patienter som behandlades med dasatinib 70 mg två gånger dagligen. Proverna analyserades centralt. QT-intervallet korrigerades för hjärtfrekvensen enligt Fridericia-metoden. Vid samtliga tidpunkter efter dosering på dag 8 var förändringen i QTcF-intervall i medeltal 4-6 msek från utgångsvärdet, med 95% övre konfidensintervall < 7 msek. Av de 2 182 patienter med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling som fick dasatinib i kliniska studier, rapporterades QTc-förlängning som en biverkan hos 15(1%) patienter. Tjugoen patienter (1%) hade en QTcF > 500 msek (se avsnitt 4.4).

Hjärtbiverkningar

Patienter med riskfaktorer eller tidigare hjärtsjukdom bör monitoreras noggrant med avseende på tecken eller symtom som tyder på hjärtdysfunktion och bör utredas och behandlas på lämpligt sätt (se avsnitt 4.4).

Hepatit B-reakivering

Hepatit B-reakivering har rapporterats i samband med BCR-ABL TKI. Vissa fall ledde till akut leversvikt eller fulminant hepatit med levertransplantation eller dödlig utgång som följd (se avsnitt 4.4).

I fas III dosoptimeringsstudien var median behandlingstid 3 månader för Ph+ ALL. Utvalda biverkningar som rapporterades med den rekommenderade startdosen 140 mg en gång dagligen visas i tabell 4. En behandlingsregim på 70 mg två gånger dagligen studerades också. Behandlingsregimen 140 mg en gång dagligen hade en effektprofil jämförbar med behandlingsregimen 70 mg två gånger dagligen, men en mer gynnsam säkerhetsprofil.

Tabell 4: Utvalda biverkningar som rapporterades i fas III dosoptimeringsstudien^a

140 mg en gång dagligen
n = 304

Rekommenderad terminologi	Procent (%) patienter	
	Alla grader	Grad ¾
Diarré	28	3
Vätskeretention	33	7
Ytligt ödem	15	< 1
Pleurautgjutning	20	6
Generaliserat ödem	2	0
Hjärtsvikt/Hjärt dysfunktion ^b	1	0
Perikardiell utgjutning	2	1
Lungödem	1	1
Blödning	23	8
Gastrointestinal blödning	8	6

^a Resultat från fas III dosoptimeringsstudien rapporterat för populationen med rekommenderad startdos på 140 mg en gång om dagen (n=304) vid 2 års final studieuppföljning.

^b Inkluderar ventrikulär dysfunktion, hjärtsvikt, kongestiv hjärtsvikt, kardiomyopati, kongestiv kardiomyopati, diastolisk dysfunktion, nedsatt ejektionsfraktion och ventrikulär svikt.

Det finns även resultat från två studier med totalt 161 pediatrika patienter med Ph+ ALL där dasatinib gavs i kombination med kemoterapi. I den pivotala studien fick 106 patienter dasatinib i kombination med kemoterapi i en kontinuerlig doseringsregim. I en stödjande studie omfattande 55 pediatrika patienter, fick 35 patienter dasatinib i kombination med kemoterapi i en ickekontinuerlig doseringsregim (två veckors behandling följt av 1-2 veckor utan behandling), och 20 patienter fick dasatinib i kombination med kemoterapi i en kontinuerlig doseringsregim. Av de 126 pediatrika Ph+ ALL-patienter som behandlades med dasatinib i en kontinuerlig doseringsregim, var mediantiden för behandling 23,6 månader (intervall 1,4-33 månader).

Av de 126 pediatrika Ph+ ALL-patienterna med kontinuerlig doseringsregim upplevde 2 (1,6%) patienter biverkningar som ledde till behandlingsavbrott. Biverkningar rapporterade med frekvensen $\geq 10\%$ i dessa två pediatrika studier för patienter med kontinuerlig doseringsregim framgår av tabell 5. Observera att pleurautgjutning rapporterades för 7 patienter (5,6%) i denna grupp och den biverkningen är därför inte med i tabellen.

Tabell 5: Biverkningar rapporterade för $\geq 10\%$ av de pediatrika patienterna med Ph+ ALL som behandlades med dasatinib med kontinuerlig doseringsregim i kombination med kemoterapi (N=126)^a

Biverkning	Procent (%) patienter	
	Alla grader	Grad 3/4
Febril neutropeni	27,0	26,2
Illamående	20,6	5,6
Kräkningar	20,6	4,8
Buksmäta	14,3	3,2
Diarré	12,7	4,8
Feber	12,7	5,6
Huvudvärk	11,1	4,8
Minskad aptit	10,3	4,8
Trötthet	10,3	0

^a Av totalt 106 patienter i den pivotala studien, fick 24 patienter pulver till oral suspension åtminstone en gång och 8 patienter fick enbart pulver till oral suspension.

Laboratorietest-avvikelser

Hematologi

I kliniska studier rapporterades följande laboratorieavvikelser av grad 3 eller 4 hos patienter som behandlats med dasatinib efter minst 12 månaders uppföljning: neutropeni, trombocytopeni och anemi.

Hos patienter med myelosuppression av grad 3 eller 4 skedde i allmänhet en återhämtning efter korta dosavbrott och/eller dosminskningar. Hos 5% av patienterna seponerades behandlingen helt. De flesta patienterna fortsatte behandlingen utan ytterligare tecken på myelosuppression

Biokemi

I en studie rapporterades hypofosfatemi av grad 3 eller 4 hos 4% av de dasatinib-behandlade patienterna. Förhöjningar av transaminaser, kreatinin och bilirubin av grad 3 eller 4 rapporterades hos \leq 1% av patienterna efter minst 12 månaders uppföljning. Efter minst 60 månaders uppföljning var den kumulativa frekvensen av hypofosfatemi av grad 3 eller 4, 7%, frekvensen av förhöjda kreatinin och bilirubin-nivåer till grad 3 eller 4 var 1%, och frekvensen av förhöjda transaminas-nivåer till grad 3 eller 4 låg kvar på 1%. Inga avbrott i dasatinib-behandlingen skedde på grund av dessa biokemiska laboratorieparametrar.

2 års uppföljning

Förhöjda transaminas- eller bilirubinvärden av grad 3 eller 4 rapporterades hos 1 till 7% av patienterna med Ph+ ALL. Tillstånden hanterades vanligtvis med minskad dos eller behandlingsuppehåll. I fas III dosoptimeringsstudien rapporterades transaminas- eller bilirubinförhöjningar av grad 3 eller 4 hos 1- 5% av patienterna med Ph+ ALL i alla behandlingsgrupper.

Cirka 5% av de dasatinib-behandlade patienter som hade normala utgångsnivåer upplevde övergående hypokalcemi av grad 3 eller 4 vid något tillfälle under studiens gång. I regel fanns inget samband mellan minskat kalcium och kliniska symtom. Patienter som utvecklade hypokalcemi av grad 3 eller 4 återhämtade sig ofta med perorala kalciumtillskott.

Grad 3 eller 4 hypokalcemi, hypokalemi och hypofosfatemi rapporterades med en ökad frekvens hos patienter med Ph+ ALL.

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen för dasatinib administrerat i kombination med kemoterapi till pediatrika patienter med Ph+ ALL var jämförbar med säkerhetsprofilen för dasatinib hos vuxna och de förväntade effekterna av kemoterapi, med undantag av en lägre frekvens av pleurautgjutning hos pediatrika patienter jämfört med vuxna.

I de pediatrika ALL-studierna, där patienterna även erhöll bakgrundsbehandling med kemoterapi, var frekvenserna av laboratorieavvikelser jämförbara med den kända profilen för laboratorieparametrar hos vuxna.

Särskilda populationer

Trots att säkerhetsprofilen av dasatinib hos äldre liknade den hos den yngre populationen, är patienter som är 65 år eller äldre mer benägna att utveckla de vanligast rapporterade biverkningarna såsom trötthet, pleurautgjutning, dyspné, hosta, nedre gastrointestinal blödning, aptitstörning, och de är mer benägna att utveckla de mindre frekvent rapporterade biverkningarna såsom bukspänning, yrsel, perikardiell utgjutning, hjärtsvikt, viktminskning och bör därför monitoreras noggrant (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Erfarenhet av överdosering med dasatinib i kliniska studier är begränsad till enstaka fallbeskrivningar. Den högsta överdosen på 280 mg per dag i en vecka rapporterades för två patienter och båda utvecklade en signifikant minskning av antalet trombocyter. Då dasatinib är förknippat med grad 3 eller 4 myelosuppression (se avsnitt 4.4), skall patienter som intar mer än den rekommenderade dosen övervakas noggrant för eventuell myelosuppression och ges lämplig understödande behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE06

Farmakodynamik

Dasatinib hämmar aktiviteten av BCR-ABL-kinaset och gruppen av SRC-kinaser samt ett antal andra onkogenetiska kinaser, inklusive c-KIT, efrin (EPH) receptorkinaser och PDGF β -receptor. Dasatinib är en potent, subnanomolar hämmare av BCR-ABL-kinaset med potens i koncentrationen 0,6-0,8 nM. Den binder till både inaktiva och aktiva konformationer av BCR-ABL-enzymet.

Verkningsmekanism

In vitro är dasatinib aktiv i leukemiska cellinjer som representerar varianter av imatinibkänslig och imatinib-resistent sjukdom. Dessa icke-kliniska studier visar att dasatinib kan övervinna imatinibresistens som orsakats av överuttryck av BCR-ABL, mutationer i BCR-ABL:s kinasdomän, aktivering av alternativa signalbanor som involverar SRC-kinaserna (LYN, HCK) och överuttryck av en multidrogresistansgen. Dasatinib hämmar dessutom SRC-kinaser vid subnanomolära koncentrationer.

Klinisk effekt och säkerhet

I fas I-studien observerades hematologiska och cytogenetiska svar hos Ph+ ALL patienterna som fick behandling och uppföljning i upp till 27 månader. Svaren vid Ph+ ALL var varaktiga.

Dasatinibs effekt grundar sig på de hematologiska och cytogenetiska svarsfrekvenserna. Svardsdurationen och den beräknade överlevnadsfrekvensen ger ytterligare bevis för dasatinibs kliniska effekt.

Totalt 2 712 patienter utvärderades i kliniska studier; 23% av dessa var ≥ 65 år och 5% var ≥ 75 år.

Ph+ ALL

En öppen, enarmad, multicenterstudie genomfördes hos patienter med bland annat Ph+ ALL, som var resistent eller intolerant mot tidigare imatinib-behandling. 46 patienter med Ph+ ALL fick dasatinib 70 mg två gånger dagligen (44 resistent och 2 intolerant mot imatinib). Mediantiden från diagnos till behandlingsstart var 18 månader. Mediandurationen för behandling med dasatinib var 3 månader då hittills 7% av patienterna behandlats i > 24 månader. Frekvensen av betydande molekylärt svar (alla 25 behandlade patienter med CCyR) var 52% vid 24 månader. Ytterligare effektresultat redovisas i tabell

6. Noterbart är att betydande hematologiska svar (Major Haematologic Response = MaHR) uppnåddes snabbt. (De flesta svaren kom inom 55 dagar efter den första dasatinib-administreringen hos patienter med Ph+ ALL).

Tabell 6: Effekt i enarmade fas II-studier med dasatinib^a

	Ph+ ALL (n= 46)
Hematologiskt svar^b (%)	
MaHR (95% KI)	41% (27-57)
CHR (95% KI)	35% (21-50)
NEL (95% KI)	7% (1-18)
Varaktighet av MaHR (%; Kaplan-Meierberäkningar)	
1 år	32% (8-56)
2 år	24% (2-47)
Cytogenetiskt svar^c (%)	
MCyR (95% KI)	57% (41-71)
CCyR (95% KI)	54% (39-69)
Överlevnad (%; Kaplan-Meier-beräkningar)	
Progressionsfri	
1 år	21% (9-34)
2 år	12% (2-23)
Total	
1 år	35% (20-51)
2 år	31% (16-47)

Data i denna tabell är från studier med en startdos på 70 mg två gånger dagligen. Se avsnitt 4.2 för rekommenderad startdos.

^a Värden i fet stil är resultat av primära effektmått.

^b Hematologiska svarkriterier (alla svar bekräftade efter 4 veckor): Betydande hematologiskt svar: (Major Haematologic Response = MaHR) = Fullständigt hematologiskt svar (Complete Haematologic Response = CHR) + inga tecken på leukemi (No Evidence of Leukaemia = NEL), CHR (Ph+ ALL): Vita blodkroppar \leq institutionellt ULN, ANC \geq 1 000/mm³, trombocyter \geq 100 000/mm³, inga blaster eller promyelocyter i perifert blod, benmärgsblaster \leq 5%, $<$ 5% myelocyter plus metamyelocyter i perifert blod, $<$ 20% basofiler i perifert blod och inget extramedullärt engagemang. NEL: samma kriterier som för CHR men ANC \geq 500/mm³ och $<$ 1 000/mm³ och/eller trombocyter \geq 20 000/mm³ och \leq 100 000/mm³.

^c Cytogenetiska svarkriterier: fullständigt (0% Ph+-metafaser) eller partiellt ($>$ 0%-35%). Betydande cytogenetiskt svar (Major Cytogenetic Response = MCyR) (0%-35%) innefattar både fullständiga och partiella svar.

KI = Konfidensintervall; ULN (Upper Limit of Normal range) = övre normala gränsvärdet

Utfallet hos benmärgstransplanterade patienter som behandlats med dasatinib är inte fullständigt utvärderat.

Fas III kliniska studier inkluderat patienter med Ph+ ALL som var resistenta eller intoleranta mot imatinib

En öppen, randomiserad studie genomfördes för att undersöka effekten av dasatinib givet en gång dagligen jämfört med dasatinib givet två gånger dagligen. Resultaten nedan baseras på minst 2 års uppföljning efter behandlingsstart med dasatinib.

I studien med bland annat Ph+ ALL, var det primära effektmåttet MaHR. Totalt randomiserades 611 patienter till antingen dasatinib 140 mg en gång dagligen eller 70 mg två gånger dagligen. Behandlingens medianduration var cirka 6 månader (intervall 0,03-31 månader).

Doseringen en gång dagligen gav en effekt som var jämförbar med (ej lägre än) doseringen två gånger dagligen vad gäller det primära effektmåttet (skillnad i MaHR 0,8%; 95% konfidensintervall [-7,1% - 8,7%]); men behandlingsregimen 140 mg en gång dagligen uppvisade bättre säkerhet och tolerabilitet. Svansfrekvenserna redovisas i tabell 7.

Tabell 7: Effekten av dasatinib i fas III dosoptimeringsstudien: Ph+ ALL (2-årsresultat)^a

	Ph+ALL (n= 40)
MaHR^b	38%
(95% KI)	(23-54)
CHR^b	33%
(95% KI)	(19-49)
NEL^b	5%
(95% KI)	(1-17)
MCyR^c	70%
(95% KI)	(54-83)
CCyR	50%
(95% KI)	(34-66)

^a Resultat vid rekommenderad startdos 140 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.2).

^b Hematologiska svarkriterier (alla svar bekräftade efter 4 veckor): Betydande hematologiskt svar (Major Haematologic Response = MaHR) = fullständigt hematologiskt svar (Complete Haematologic Response = CHR) + inga tecken på leukemi (No Evidence of Leukemia = NEL). CHR: WBC \leq det institutionella övre normala gränsvärdet, ANC \geq 1,000/mm³, trombocyter \geq 100,000/mm³, inga blaster eller promyelocyter i perifert blod, laster i benmärg \leq 5%, < 5% myelocyter plus metamyelocyter i perifert blod, < 20% basofiler i perifert blod och inget extramedullärt engagemang. NEL: samma kriterier som för CHR men ANC \geq 500/mm³ och < 1,000/mm³, eller trombocyter \geq 20,000/mm³ och \leq 100,000/mm³.

^c MCyR innefattar både fullständigt (0% Ph+ metaphases) och partiellt (> 0% -35%) svar.

KI = konfidensintervall; ULN (Upper Limit of Normal range) = övre normala gränsvärdet.

Hos patienter med Ph+ ALL, som behandlades med 140 mg en gång dagligen, var mediandurationen för MaHR 5 månader, median-PFS var 4 månader och median total överlevnad var 7 månader.

Pediatrik population

Pediatrika patienter med ALL

Effekten av dasatinib i kombination med kemoterapi utvärderades i en pivotal studie med pediatrika patienter äldre än 1 år med nydiagnostiserad Ph+ ALL.

I denna multicenter, historiskt kontrollerade, fas II-studie med dasatinib, i tillägg till standardbehandling med kemoterapi, fick 106 pediatrika patienter med nydiagnostiserad Ph+ ALL, av vilka 104 patienter hade konfirmerad Ph+ ALL, en daglig dos av dasatinib på 60 mg/m² i en kontinuerlig doseringsregim, kombinerat med kemoterapi, i upp till 24 månader. Åttiotvå patienter fick enbart dasatinib i tablettform, 24 patienter fick dasatinib pulver till oral suspension åtminstone en gång, och 8 patienter fick enbart dasatinib pulver till oral suspension. Kemoterapibehandlingen var densamma som användes i studien AIEOP-BFM ALL 2000 (kombinationer av standardprodukter). Det primära effektmåttet var 3 års eventfri överlevnad (Event Free Survival=EFS) med resultatet 65,5% (55,5, 73,7).

Negativitetshastigheten av minimal residual disease (MRD), bedömd genom Ig/TCR- omlagring, var vid slutet av konsolideringen 71,7% för behandlade patienter. När denna hastighet baserades på de 85 patienterna med utvärderbara Ig/TCR-bedömningar, uppskattades den till 89,4%.

Negativitetshastigheterna av MRD var vid slutet av induktion och konsolidering, mätt med flödescytometri, 66,0% respektive 84,0%.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Dasatinibs farmakokinetik utvärderades hos 229 vuxna friska försökspersoner och hos 84 patienter.

Absorption

Dasatinib absorberas snabbt hos patienter efter peroral administrering, med maximal koncentration efter 0,5-3 timmar. Efter peroral administrering är ökningen i medel exponering (AUC_{τ}) ungefärligt proportionell mot dosökningen för doser mellan 25 mg och 120 mg två gånger dagligen. Den genomsnittliga terminala halveringstiden för dasatinib är cirka 5-6 timmar hos patienter.

Data från friska frivilliga försökspersoner som fick en enkeldos på 100 mg dasatinib 30 minuter efter en fettrik måltid visade på en 14% -ig ökning i dasatinibs genomsnittliga AUC. En måltid med lågt fettinnehåll 30 minuter före intag av dasatinib resulterade i en ökning på 21% av dasatinibs genomsnittliga AUC. De observerade effekterna av matintag avspeglar inte kliniskt relevanta förändringar i exponering.

Distribution

Hos patienter har dasatinib en stor, skenbar distributionsvolym (2 505 l), variationskoefficient (C.V. 93%), vilket tyder på att läkemedlet har en omfattande distribution i det extravaskulära rummet. Vid kliniskt relevanta koncentrationer av dasatinib var bindningen till plasmaproteiner cirka 96%, baserat på resultat från försök *in vitro*.

Metabolism

Dasatinib metaboliseras i stor utsträckning hos människa; ett flertal enzymer är involverade i bildningen av metaboliterna. Hos friska försökspersoner som fick 100 mg av [^{14}C]-märkt dasatinib, svarade oförändrad dasatinib för 29% av den cirkulerande radioaktiviteten i plasma. Plasmakoncentrationen och uppmätt *in vitro*-aktivitet indikerar att det är osannolikt att dasatinibs metaboliter skulle spela någon betydande roll i produktens iakttagna farmakologiska profil. CYP3A4 är ett av de viktigaste enzymen för metaboliseringen av dasatinib.

Eliminering

Den terminala halveringstiden för dasatinib är i medeltal 3-5 timmar. Oral clearance är i medeltal 263,8 l/timme (C.V.% 81,3%).

Utsöndringen sker huvudsakligen i faeces i form av metaboliter. Efter en peroral enkeldos av [^{14}C]-märkt dasatinib utsöndrades cirka 89% av dosen inom 10 dagar – 4% av radioaktiviteten återfanns i urinen och 85% i faeces. Oförändrad dasatinib svarade för 0,1% av dosen i urinen och för 19% av dosen i faeces; övrig del av dosen var i form av metaboliter.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på dasatinibs farmakokinetik efter en enkeldos utvärderades för åtta patienter med måttligt nedsatt leverfunktion som erhållit en dos på 50 mg och för fem patienter med svårt nedsatt leverfunktion som erhållit en dos på 20 mg jämfört med friska personer som erhållit en dasatinibdos på 70 mg. Medelvärden av C_{\max} och AUC för dasatinib, justerat för 70 mg-dosen, minskade med 47% respektive 8% för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med personer med normal leverfunktion. För patienter med svårt nedsatt leverfunktion minskade medelvärden av C_{\max} och AUC för dasatinib, justerat för 70 mg-dosen, med 43% respektive 28% jämfört med patienter med normal leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Dasatinib och dess metaboliter utsöndras minimalt via njurarna.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för dasatinib har utvärderats hos 104 pediatrika patienter med leukemi eller solida tumörer (72 som fick tablettformuleringen och 32 som fick pulver till oral suspension).

Farmakokinetiken för tablettformuleringen av dasatinib utvärderades för 72 pediatrika patienter med relapserande eller refraktär leukemi eller solida tumörer vid orala doser från 60 till 120 mg/m² en gång dagligen och 50-110 mg/m² två gånger dagligen. Data sammanslogs från två studier och visade att

dasatinib absorberades snabbt. Genomsnittligt T_{max} observerades mellan 0,5 och 6 timmar och genomsnittlig halveringstid varierade från 2 till 5 timmar över alla dosnivåer och åldersgrupper. Farmakokinetiken för dasatinib uppvisade dosproportionalitet med en dosrelaterad ökning av exponeringen hos pediatrika patienter. Det fanns ingen signifikant skillnad mellan farmakokinetiken för dasatinib mellan barn och ungdomar. Det geometriska medelvärde för dosnormaliserad C_{max} , AUC (0-T) och AUC (INF) verkade vara liknande för barn och ungdomar vid olika dosnivåer. En simulering i en populationsfarmakokinetisk modell förutsade att den rekommenderade doseringen per kg kroppsvikt för tabletter, som anges i avsnitt 4.2, förväntas ge en liknande exponering som en tablett dos på 60 mg/m². Dessa data bör övervägas om patienter ska byta från tabletter till pulver till oral suspension eller vice versa.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Dasatinibs icke-kliniska säkerhetsprofil utvärderades i en rad *in vitro*- och *in vivo*-studier med mus, råtta, apa och kanin.

De huvudsakliga toxiska effekterna uppträdde i det gastrointestinala systemet, det hematopoetiska systemet och lymfsystemet. Gastrointestinal toxicitet var dosbegränsande hos råtta och apa, då tarmarna utgjorde ett konsekvent målorgan. Hos råtta åtföljdes minimala till små minskningar i erytrocytparametrarna av benmärgsförändringar; och liknande förändringar inträffade med lägre incidens hos apa. Lymfoid toxicitet hos råtta bestod av uttömning av lymfa från lymfkörtlarna, mjälten och tymus samt minskad vikt hos lymforganen. Förändringarna i det gastrointestinala systemet, det hematopoetiska systemet och lymfsystemet var reversibla efter behandlingsstopp.

Njurförändringar hos apor som behandlades i upp till 9 månader begränsades till en ökning av njurmineralisering. Kutan blödning iaktogs vid en akut, oral enkeldosstudie hos apa men sågs varken hos apa eller råtta i studier med upprepade doser. Hos råtta hämmade dasatinib trombocyttaggregationen *in vitro* och förlängde blödningstiden i ytterhuden *in vivo*, men framkallade inte någon spontan blödning.

Dasatinibs aktivitet *in vitro* i hERG- och Purkinjetrådsanalyser tyder på en potential att förlänga den kardiella ventrikulära repolariseringen (QT-intervallet). I en enkeldosstudie *in vivo* hos fjärravlästa apor som var vid medvetande fanns emellertid inga förändringar i QT-intervallet eller EKG-vågorna.

Dasatinib var inte mutagen i bakteriecellsanalyser *in vitro* (Ames test) och var inte genotoxisk i enmikrokärntest *in vivo* på råtta. Dasatinib var klastogen *in vitro* på ovarieceller från kinesisk hamster (CHO-celler) under delning.

Dasatinib påverkade inte den manliga eller kvinnliga fertiliteten i en konventionell studie på råtta av fertilitet och tidig embryonal utveckling, men inducerade embryonal dödlighet vid doser ungefärligen motsvarande de kliniskt använda på människa. I studier av embryofetal utveckling framkallade dasatinib på samma sätt embryonal dödlighet med relaterade minskningar i kullarnas storlek hos råtta så väl som skelettförändringar hos både rätt- och kaninfoster. Dessa effekter uppträdde i doser som inte framkallade toxicitet hos moderdjuret, vilket indikerar att dasatinib är ett selektivt reproduktionstoxiskt ämne från implantationen till och med organogenesisen.

Hos mus framkallade dasatinib dosrelaterad immunosuppression som effektivt kunde hanteras med dosminskning och/eller en ändring i doseringsschemat. Dasatinib hade fototoxisk potential i en *in vitro* fototoxicitetstest på musfibroblaster med upptag av neutralrött. Dasatinib ansågs vara icke-fototoxisk *in vivo* efter en peroral enkeldos till hårlösa honmöss med upp till 3 gånger så höga exponeringar som hos människa efter administrering av rekommenderad terapeutisk dos (baserat på AUC).

I en tvåårig carcinogenicitetsstudie på råttor administrerades orala doser av dasatinib på 0,3; 1 eller 3 mg/kg/dag. Den högsta dosen gav en plasmaexponeringsnivå (AUC) som i stort sett var överensstämmande med den humana exponeringen vid det rekommenderade startdosintervallet 100-140 mg/dagligen. Man erhöll en statistiskt signifikant ökning av den kombinerade incidensen av skivepitelcancer och papillom i livmodern och livmoderhalsen för honråttor som fått höga doser, och prostataadenom för hanråttor som fått låga doser. Det är inte känt vilken relevans resultaten från carcinogenicitetsstudien på råttor har för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Cellulosa, mikrokristallin
Kroskarmellosnatrium
Hydroxipropylcellulosa
Magnesiumstearat

Filmdragering

Laktosmonohydrat
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Triacetin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu-folie): 30 eller 60 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

De filmdragerade tabletterna består av en tablettkärna omgiven av en filmdragering för att förhindra att vårdpersonal exponeras för den aktiva substansen. Användning av latex- eller nitrilhandskar rekommenderas vid hantering av tabletter som oavsiktligt krossats eller gått sönder och därmed ska destrueras på lämpligt sätt för att minimera risken för hudexponering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 36459

50 mg: 36460

70 mg: 36461

80 mg: 36462

100 mg: 36463

140 mg: 36464

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.8.2019