

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Dasatinib Stada 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg dasatinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 28 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg natriumia.

Dasatinib Stada 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg dasatinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 69 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2 mg natriumia.

Dasatinib Stada 70 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 70 mg dasatinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 97 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3 mg natriumia.

Dasatinib Stada 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg dasatinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 110 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 4 mg natriumia.

Dasatinib Stada 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg dasatinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 138 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg natriumia.

Dasatinib Stada 140 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 140 mg dasatinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 193 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 6 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Dasatinib Stada 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”20” ja toinen puoli sileä. Halkaisijaltaan 6,1 mm.

Dasatinib Stada 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”50” ja toinen puoli sileä. Kooltaan 10,9 mm x 5,8 mm.

Dasatinib Stada 70 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”70” ja toinen puoli sileä. Halkaisijaltaan 8,9 mm.

Dasatinib Stada 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, kolmionmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”80” ja toinen puoli sileä. Kooltaan 10,3 mm x 10,0 mm.

Dasatinib Stada 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”100” ja toinen puoli sileä. Kooltaan 14,8 mm x 7,2 mm.

Dasatinib Stada 140 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”140” ja toinen puoli sileä. Halkaisijaltaan 11,8 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dasatinib Stada on tarkoitettu aikuisille potilaille:

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

Dasatinib Stada on tarkoitettu pediatrialle 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

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

Pediatriset potilaat (Ph+ ALL)

Lasten ja nuorten annos määräytyy kehonpainon perusteella (ks. taulukko 1). Dasatinibia otetaan kerran vuorokaudessa suun kautta joko kalvopäällysteisinä dasatinibitabletteina tai dasatinibijauheena oraalisuspensiota varten (ks. dasatinibijauheen oraalisuspensiota varten valmisteyhteenveto). 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 dasatinibilla ei ole kokemusta.

Dasatinibitabletit ja dasatinibijauhe oraalisuspensiota varten eivät ole bioekvivalenteja. Potilaat, jotka pystyvät nielemään tabletteja ja jotka haluavat vaihtaa dasatinibijauheen oraalisuspensiota varten dasatinibitabletteihin ja potilaat, jotka eivät pysty nielemään tabletteja ja haluavat vaihtaa tableteista oraalisuspensioon, voivat vaihtaa lääkemuotoa edellyttäen, että lääkemuodon annostussuosituksia noudatetaan.

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

Taulukko 1: Dasatinib Stada -tablettien annostus pediatriksille potilaille, joilla on Ph+ ALL

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

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

Hoidon kesto

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

Dasatinib Stada -tabletit ovat saatavilla 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg ja 140 mg vahvuuksina suositellun annostuksen mahdollistamiseksi. Annoksen suurentamista tai pienentämistä suositellaan hoitovasteen ja potilaan sietokyvyn mukaan.

Annoksen suurentaminen

Aikuisilla Ph+ ALL -potilailla tehdyissä kliinisissä 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 potilaille, joilla on Ph+ ALL, 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

Ph+ ALL (aloitusannos 140 mg kerran vuorokaudessa)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l ja/tai verihiutaleita < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Varmista, liittyykö sytopenia leukemiaan (luuydinaspiraatio tai -biopsia). 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. 3. Jos sytopenia ilmenee uudelleen, toista kohta 1. ja jatka hoitoa pienennetyllä annoksella: 100 mg kerran vuorokaudessa (toinen jakso) tai 80 mg kerran vuorokaudessa (kolmas jakso). 4. Jos sytopenia liittyy leukemiaan, harkitse annoksen suurentamista 180 mg:aan kerran vuorokaudessa.
--	---	---

ANC: absoluuttinen neutrofiilien määrä

Annoksen muuttamista ei suositella pediatriisille potilaille, joilla on Ph+ ALL, jos hoitoon liittyy hematologista 1.–4. asteen toksisuutta. Jos neutropenian ja/tai trombosytopenian takia seuraava hoitajakso viivästyy yli 14 päivää, dasatinibihoito on keskeytettävä, ja sitä jatketaan samalla annoksella, kun seuraava hoitajakso aloitetaan. Jos neutropenia ja/tai trombosytopenia jatkuvat ja seuraava hoitajakso viivästyy vielä ylimääräiset 7 päivää, luuydin on arvioitava, jotta voidaan arvioida solukkuutta ja blastien prosenttiosuutta. Jos luuytimen solukkuus on < 10 %, dasatinibihoito on keskeytettävä, kunnes ANC > 500/mikrol (0,5 x 10⁹/l), jolloin hoitoa voidaan jatkaa täydellä annoksella. Jos luuytimen solukkuus on > 10 %, dasatinibihoidon jatkamista voidaan harkita.

Ei-hematologiset häirtavaikutukset

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

Pleuraeffuusio

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

Annoksen pienentäminen voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikaisen käytön takia

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

- 40 mg:aan päivittäin potilaille, jotka ottavat 140 mg dasatinibitabletin päivittäin
- 20 mg:aan päivittäin potilaille, jotka ottavat 100 mg dasatinibitabletin päivittäin
- 20 mg:aan päivittäin potilaille, jotka ottavat 70 mg dasatinibitabletin päivittäin.

Jos potilas käyttää dasatinibiannosta 60 mg tai 40 mg päivittäin, on harkittava dasatinibiannoksen keskeyttämistä, kunnes hoito CYP3A4:n estäjällä lopetetaan, tai vaihtamista pienempään annokseen käyttämällä lääkemuotoa jauhe oraalisuspensiota varten (ks. dasatinibijauheen oraalisuspensiota varten valmisteyhteenveto). CYP3A4:n estäjän lopettamisen jälkeen on pidettävä noin 1 viikon lääkityskatko, kunnes dasatinibihoitoa 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. Dasatinibia tulee kuitenkin käyttää varoen maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisiä tutkimuksia dasatinibin käytöstä ei ole tehty potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Koska dasatinibin ja sen metaboliittien munuaispuhdistuma on < 4 %, ei kokonaispuhdistuman odoteta pienenevän munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Antotapa

Dasatinib Stada annostellaan suun kautta.

Kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa murskata tai jakaa, vaan ne tulee 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 oraalisuspensiona pediatriisille potilaille, joilla on Ph+ ALL, jotka eivät pysty nielemään tabletteja.

Dasatinib Stada -tabletit voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjän mahaan, ja tabletit tulee ottaa johdonmukaisesti joko aamulla tai illalla. Dasatinib Stada -tabletteja ei saa ottaa greippin 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 varoitimet

Kliinisesti merkittävät interaktiot

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

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

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

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

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

Erityisryhmät

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

Tärkeät haittavaikutukset

Myelosuppressio

Dasatinibihoitoon voi liittyä anemiaa, neutropeniaa ja trombosytopeniaa. Jos aikuispotilaalla, jota hoidetaan dasatinibi-monoterapialla, on Ph+ ALL, täydellinen verenkuvasta 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 veriarvojen palautumiseen asti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Verenvuoto

Potilaista, joilla oli diagnosoitu eräs toinen hematologinen sairaus (n = 548), viidellä dasatinibihoitoa saaneella (1 %) ilmeni 3. tai 4. asteen verenvuoto. Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli tämä toinen sairaus ja jotka saivat suositeltua dasatinibiannosta (n = 304), ilmeni vaikeaa keskushermoston verenvuotoa 1 %:lla. Yksi potilas kuoli, ja tapaukseen liittyi yleisten toksisuuskriteerien (Common Toxicity Criteria, CTC) mukainen 4. asteen trombosytopenia. Asteen 3 tai 4 ruoansulatuskanavan verenvuotoa ilmeni 6 %:lla potilaista, joilla oli tämä toinen sairaus, ja se yleensä vaati lääkehoidon keskeyttämisen ja verensiirron. Muuta 3. ja 4. asteen verenvuotoa esiintyi 2 %:lla potilaista, joilla oli tämä sairaus. Useimpiin verenvuotoon liittyvistä haittavaikutuksista, joita potilailla havaittiin, liittyi tyypillisesti 3. ja 4. asteen trombosytopenia (ks. kohta 4.8). Lisäksi *in vitro* ja *in vivo* -tutkimuksissa tehty verihutaleiden määrittäminen viittaa siihen, että dasatinibihoiton vaikutus verihutaleiden aktivaatioon on palautuva.

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

Nesteretentio

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

Potilaille, jotka saavat 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 tukihoitotoimenpiteillä, diureetti- ja lyhytkestoinen steroidihoito mukaan lukien (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Vähintään 65-vuotiailla potilailla esiintyy nuorempia potilaita todennäköisemmin pleuraeffuusiota, dyspneaa, yskää, perikardiaalista effuusiota ja kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, ja heitä tulee seurata tarkasti.

Keuhkovaltimoiden verenpainetauti (pulmonaaliarteriahypertensio, PAH)

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

Dasatinibihoito tulisi aloittaa vasta kun on selvitetty, ettei potilaalla ole sydämeen ja keuhkoihin liittyvän sairauden merkkejä ja oireita. Sydämen kaikikutkimus on tehtävä hoitoa aloitettaessa jokaiselle potilaalle, jolla on sydänsairauden oireita, ja sen tekemistä on harkittava sellaiselle potilaalle, jolla on sydän- tai keuhkosairauden riskitekijöitä. Jos potilaalla ilmenee dasatinibihoiton aloittamisen jälkeen hengenahdistusta ja väsymystä, näiden oireiden tavalliset aiheuttajat (mm. pleuraeffuusio, keuhkoedeema, anemia, keuhkoinfiltraatti) on poissuljettava. Tutkimusten ajaksi on joko dasatinibihoito keskeytettävä tai dasatinibiannosta pienennettävä ei-hematologisten haittavaikutusten hoidosta annettujen suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.2). Jos oireille ei löydy selitystä tai hoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen ei kohenna potilaan tilaa, PAH:n mahdollisuus on tutkittava. PAH tulee diagnosoida tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos potilaalla vahvistetaan PAH, dasatinibihoito on lopetettava pysyvästi. Potilasta on seurattava tavanomaisen käytännön mukaisesti. Kun dasatinibihoito on lopetettu, hemodynaamisten ja kliinisten tutkimusten tulokset ovat joillakin dasatinibihoitoa saaneilla PAH-potilailla parantuneet.

QT-ajan piteneminen

In vitro -kokeista saadut tiedot viittaavat siihen, että dasatinibi voi pidentää sydämen kammioiden repolarisaatiota (QT-aika) (ks. kohta 5.3). Vaiheen 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 pitenemistapausta raportoitiin haittavaikutukseksi. Kahdellakymmenellä näistä potilaista (1 %) esiintyi > 500 millisekunnin QTcF.

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

Sydämeen liittyvät haittavaikutukset

Dasatinibia tutkittiin satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa 519 potilaalla, 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 sydänsairaushistoria (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 dasatinibihoidon uudelleen aloitus. Dasatinibihoitoa voidaan jatkaa alkuperäisellä annoksella lievien/keskivaikeiden haittavaikutusten (< 2. asteen) jälkeen ja annostasolla pienennetyllä annoksella vakavien (> 3. asteen) haittavaikutusten jälkeen (ks. kohta 4.2). Hoitoa jatkavia potilaita on seurattava säännöllisin väliajoin.

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

Tromboottinen mikroangiopatia

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

Vaikutukset pediatrien potilaiden kasvuun ja kehitykseen

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

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosigalaktoosi- imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos 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-entsyymien inhiboivien lääkevalmisteiden tai aineiden (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, ritonaviiri, telitromysiini, greippimehu) käyttö samanaikaisesti saattaa lisätä dasatinibialtistusta. Siksi voimakkaan CYP3A4-inhibiittorin systeemistä antoa dasatinibia saaville potilaille ei suositella.

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

Lääkeaineet, jotka saattavat pienentää dasatinibin pitoisuuksia plasmassa

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

H₂-reseptorinsalpaajat ja protonipumpun estäjät

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

Antasidit

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

Lääkeaineet, joiden pitoisuutta plasmassa dasatinibi saattaa muuttaa

Dasatinibin ja CYP3A4:n substraatin samanaikainen käyttö saattaa lisätä altistusta CYP3A4-substraatille. Terveillä koehenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa dasatinibin 100 mg:n kerta-annos suurensi simvastatiinin, tunnetun CYP3A4-substraatin, AUC-arvoa 20 % ja C_{max}-arvoa 37 %. Vaikutus voi olla suurempi toistuvien dasatinibiannosten jälkeen. Siksi CYP3A4-substraatteja, joilla on kapea terapeuttinen 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-substraattien, kuten glitasonien, kanssa ovat mahdollisia.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty ainoastaan aikuisille.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja ime tys

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

Imetys

Tiedot dasatinibin erittymisestä ihmisen tai eläimen maitoon ovat riittämättömät/rajalliset.

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

Imetys on lopetettava Dasatinib Stada -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 dasatinibin mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ja siemennesteen tallettamisen mahdollisuudesta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Alla esitetyt tiedot koskevat kaikkia dasatinibiannoksia yksilääkehoitoina, joita on testattu kliinisissä tutkimuksissa (N = 2 900), mukaan lukien 2 712 aikuispotilasta sekä 188 pediatria potilasta.

Niillä aikuispotilailla, joilla oli Ph+ ALL, hoidon keston mediaani oli 19,2 kuukautta (vaihteluväli 0–93,2 kuukautta). Niillä aikuispotilailla, joilla oli Ph+ ALL, hoidon keston mediaani oli 6,2 kuukautta (vaihteluväli 0–93,2 kk). Pediatrisissa tutkimuksissa 188 potilaalla hoidon keston mediaani oli 26,3 kuukautta (vaihteluväli 0–99,6 kk).

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

Taulukko haittavaikutuksista

Seuraavat haittavaikutukset, lukuun ottamatta laboratoriotestipoikkeavuuksia, raportoitiin potilailla dasatinibin 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 lukien 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, lymfositopenia
<i>Harvinainen</i>	puhdas punasoluaplasia
Immuunijärjestelmä	
<i>Melko harvinainen</i>	yliliherkkyys (myös kyhmyruusu)
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 piteneminen 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

<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), gastritti, 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 kudosis	
<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, ihoaavauma, rakkulaihottumat, kynnen rakennehäiriöt, käsi-jalkaoireyhtymä (kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia), hiushäiriö
<i>Harvinainen</i>	leukosytoklastinen verisuonitulehdus, ihon sidekudostuminen
<i>Tuntematon</i>	Stevens-Johnsonin oireyhtymä ^f
Luusto, lihakset ja sidekudosis	
<i>Hyvin yleinen</i>	lihaskipu ^g ja luustokipu ^g
<i>Yleinen</i>	nivelkipu, myalgia, lihasheikkous, tuki- ja liikuntaelinten jäykkyys, lihasspasmi
<i>Melko harvinainen</i>	rabdomyolyyysi, luukuolio, lihastulehdus, jännetulehdus, niveltulehdus
<i>Tuntematon</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 kreatiiniinikinaasiarvo, kohonnut glutamyyliaminiotransferaasiarvo
Vammat ja myrkytykset	
<i>Yleinen</i>	ruuhjeet

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

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

^c Kattaa seuraavat: aivojen natriureettisen peptidipitoisuuden suureneminen, sydämen kammion toimintahäiriö, sydämen vasemman kammion toimintahäiriö, sydämen oikean kammion toimintahäiriö, sydämen vajaatoiminta, akuutti sydämen vajaatoiminta, krooninen sydämen vajaatoiminta, 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, erythroosi, 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, ihon hilseily, 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 Pediatriassa tutkimuksissa esiintymistiheydeksi on ilmoitettu yleinen.

ⁱ Gravitaatioedeema, paikallistunut edeema, perifeerinen edeema.

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

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

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

* Lisätietoja, ks. kohta "Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus "

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Myelosuppressio

Dasatinibihoitoon liittyy anemiaa, neutropeniaa ja trombosytopeniaa.

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. Tutkimuksessa todettiin seuraavia dasatinibiin liittyneitä nesteretentiota 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:llä > 8 haittavaikutusta.

Dasatinibiin liittynyt 1. tai 2. asteen pleuraeffuusio ilmeni ensimmäisen kerran 114 viikon (mediaani, vaihteluväli 4–299 viikkoa) kuluttua. Dasatinibiin liittyneet pleuraeffuusioiden 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 tukihoitotoimia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Dasatinibihoitoon liittynyt pleuraeffuusio ilmeni 73 potilaalla, joista 45:n (62 %) hoito keskeytettiin ja 30:n (41 %) annosta pienennettiin. Lisäksi 34:lle (47 %) potilaalle annettiin diureetteja, 23:lle (32 %) kortikosteroideja ja 20:lle (27 %) sekä kortikosteroideja ja diureetteja. Yhdeksälle (12 %) potilaalle tehtiin hoidollinen pleurapunktio.

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

Keuhkovaltimoiden verenpainetauti (pulmonaaliarteriahypertensio, PAH)

Dasatinibialitustuksen 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 vaiheen 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 pitenemistapausta raportoitiin haittavaikutuksena. Kahdellakymmenellä yhdellä potilaalla (1 %) QTcF oli yli 500 millisekuntia (ks. kohta 4.4).

Sydämeen liittyvät haittavaikutukset

Potilaita, joilla on riskitekijöitä tai aikaisempi sydänsairaus historia, 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 vaiheen 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 vaiheen III annoksen optimointitutkimuksessa

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

^a Vaiheen 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 pieneminen 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 pediatriksen 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 pediatriasta Ph+ ALL -potilaasta 2:lla (1,6 %) ilmeni hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia. Taulukossa 5 on esitetty haittavaikutukset, joita raportoitiin näissä kahdessa tutkimuksessa $\geq 10\%$:n esiintymistiheydellä niillä pediatriasilla potilailla, jotka saivat hoitoa jatkuvalla annosteluohjelmalla. Huomattavaa on, että pleuraeffusiota raportoitiin 7 potilaalla (5,6 %) tässä ryhmässä, eikä sitä siksi ole otettu mukaan taulukkoon.

Taulukko 5: Haittavaikutukset, joita raportoitiin $\geq 10\%$:lla pediatriasta Ph+ ALL -potilaista, jotka saivat dasatinibihoitoa yhdessä kemoterapian kanssa jatkuvalla annosteluohjelmalla (N = 126)^a

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

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

Poikkeavuudet laboratoriotesteissä

Hematologia

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka saivat dasatinibihoitoa, raportoitiin seuraavia 3. ja 4. asteen poikkeavuuksia laboratoriotesteissä: neutropenia, trombosytopenia ja anemia. Kun seuranta oli kestänyt vähintään 60 kuukautta, neutropenian kumulatiivinen esiintymistiheys oli 29 %, trombosytopenian 22 % ja anemian 13 %.

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

Biokemia

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

2 vuoden seuranta

Asteen 3 ja 4 transaminaasi- tai bilirubiinipitoisuuksien suurenemista Ph+ ALL -potilailla raportoitiin 1–7 %:lla. Se hoidettiin yleensä annosta pienentämällä tai hoidon lopettamisella. Vaiheen III annoksen optimointia koskeneessa 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 ja 4 ohimenevää hypokalsemiaa jossain vaiheessa tutkimusta. Vähentyneeseen kalsiumin määrään ei yleensä liittynyt kliinisiä oireita. Asteen 3 tai 4 hypokalsemia korjaantui yleensä suun kautta otettavalla kalsiumin korvaushoidolla.

Asteen 3 tai 4 hypokalsemiaa, hypokaleemiaa ja hypofosfatemiaa todettiin Ph+ ALL:a sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Dasatinibin turvallisuusprofiili, kun valmistetta annettiin yhdessä kemoterapian kanssa pediatrialle Ph+ ALL -potilaille, oli verrannollinen dasatinibin tunnettuun turvallisuusprofiiliin aikuisilla, ja vastasi kemoterapian odotettuja haittavaikutuksia. Poikkeuksena oli pleuraeffuusion vähäisempi esiintyvyys pediatriassa 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa saadut kokemukset Dasatinib Stadan yliannostuksesta rajoittuvat yksittäisiin tapauksiin. Suurin yliannostus, 280 mg vuorokaudessa viikon ajan, raportoitiin kahdella potilaalla, ja molemmilla havaittiin merkittävä trombosyyttimäärän pienentyminen. 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 PDGF β -reseptori, aktiivisuutta. Dasatinibi on voimakas BCR-ABL-kinaasin subnanomolaarinen estäjä 0,6-0,8 nM:n pitoisuuksina. Dasatinibi sitoutuu sekä inaktiivisessa että aktiivisessa muodossa olevaan BCR-ABL-entsyymiin.

Vaikutusmekanismi

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Vaiheen I -tutkimuksessa havaittiin hematologinen ja sytogeneettinen vaste Ph+ ALL:ssa ensimmäisillä potilailla, joita hoidettiin ja tutkittiin 27 kuukauden ajan. Vaste säilyi Ph+ ALL:ssa.

Dasatinibin tehokkuus perustuu hematologiseen ja sytogeneettiseen vasteeseen.

Hoitovasteen kesto ja arvioitu eloonjäämisaste tuovat lisänäyttöä dasatinibin kliinisistä eduista.

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

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. Dasatinibihoiton keston mediaani oli 3 kuukautta ja 7 %:a potilaista hoidettiin > 24 kuukautta. Merkittäviä molekulaarisia vasteita (kaikilla hoitoa saaneilla potilailla oli täydellinen sytogeneettinen vaste, CCyR) 24 kuukauden kohdalla oli 52 %. Lisää tuloksia hoitotehosta on raportoitu taulukossa 6. Huomattavaa on, että merkittävät hematologiset vasteet (MaHR) saavutettiin nopeasti (55 päivän sisällä ensimmäisestä dasatinibiannoksesta Ph+ ALL -potilailla).

Taulukko 6: Hoitoteho dasatinibin vaihe 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)
Eloonjääminen (%; Kaplan-Meier-arvio)	
Ilman taudin etenemistä	
1 vuosi	21 % (9–34)
2 vuotta	12 % (2–23)
Kokonaisvaste	
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 primäärin päätetapahtuman tulokset.

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

CHR (Ph+ ALL): valkosoluja \leq normaalin yläraja, absoluuttinen neutrofilien 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 neutrofilien 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.

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

Dasatinibihoiton jälkeen luuytimensiirron saaneiden potilaiden lopullista hoitotulosta ei ole arvioitu.

Vaiheen III kliininen tutkimus muun muassa Ph+ ALL-potilailla, jotka olivat resistenttejä tai intolerantteja imatinibille

Avoimissa satunnaistetuissa tutkimuksissa verrattiin kerran vuorokaudessa annetun dasatinibihoiton tehoa kahdesti vuorokaudessa annetun dasatinibihoiton tehoon. Alla esitetyt tulokset perustuvat vähintään 2 vuoden ja 7 vuoden seuranta-aikaan dasatinibihoiton alkamisesta lukien.

Tutkimuksessa, jossa oli mukana muun muassa Ph+ ALL:a sairastavia potilaita, ensisijainen tulostuottaja oli merkittävä hematologinen vaste (MaHR). Yhteensä 611 potilasta jaettiin satunnaistetusti ryhmiin, jotka saivat dasatinibihoitoa joko 140 mg kerran vuorokaudessa tai 70 mg

kahdesti vuorokaudessa. Hoidon keston mediaani oli noin 6 kuukautta (vaihteluväli 0,03–31 kuukautta).

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

Taulukko 7: Dasatinibihoidon teho annoksen optimointia koskeneessa vaiheen III tutkimuksessa: Ph+ ALL (2 vuoden tulokset)^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 $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$, verihiiutaleita $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, 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 verihiiutaleita $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ ja $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$

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

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

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

Pediatriset potilaat

Pediatriset potilaat, joilla on ALL

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

Tutkimus oli faasin II historiallisesti kontrolloitu monikeskustutkimus, jossa tutkittiin dasatinibia tavanomaisen kemoterapian lisänä 106 pediatrisella potilaalla, joilla oli vastadiagnosoitu Ph+ ALL. Näistä 106 potilaasta 104:llä oli vahvistettu Ph+ ALL. Potilaat saivat dasatinibia päivittäisannoksella $60\ \text{mg}/\text{m}^2$ jatkuvalla annosteluohjelmalla enintään 24 kuukauden ajan yhdessä kemoterapian kanssa. Kahdeksankymmentäkaksi potilasta sai ainoastaan dasatinibitabletteja, ja 24 potilasta sai dasatinibia oraalisuspensionä vähintään kerran. Näistä 24:stä 8 sai ainoastaan oraalisuspensiota.

Kemoterapiahoito-ohjelma oli sama kuin AIEOP-BFM ALL 2000 -tutkimuksessa (tavanomainen kemoterapeuttinen monen lääkeaineen kemoterapiaohjelma). Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli 3 vuoden tapahtumavapaa elossaolo-osuus (EFS), joka oli 65,5 % (55,5; 73,7).

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

5.2 Farmakokineetiikka

Dasatinibin farmakokineetiikkaa tutkittiin 229 terveellä aikuisella koehenkilöllä sekä 84 potilaalla.

Imeytyminen

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

Terveillä koehenkilöillä, joille annettiin 100 mg:n kerta-annos dasatinibia 30 minuuttia runsasrasvaisen aterian jälkeen, dasatinibin keskimääräinen AUC suureni 14 %. Kun 30 minuuttia ennen dasatinibin antoa annettiin vähärasvainen ateria, kasvoi dasatinibin keskimääräinen AUC 21 %. Havaitut ruoan vaikutukset altistukseen eivät ole kliinisesti merkittäviä.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Dasatinibin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on 3–5 tuntia. Keskimääräinen ilmeinen oraalinen puhdistuma on 363,8 l/h (CV % 81,3 %). Eliminaatio tapahtuu pääasiassa ulosteeseen, enimmäkseen metaboliitteina. [^{14}C]-merkityn dasatinibin oraalisen kerta-annoksen jälkeen noin 89 % annoksesta eliminoitui 10 päivässä ja radioaktiivisuudesta 4 % päätyi virtsaan ja 85 % ulosteeseen. Virtsaan erittyneestä annoksesta 0,1 % ja ulosteeseen erittyneestä annoksesta 19 % oli muuttumatonta dasatinibia ja loput metaboliitteja.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta dasatinibin kerta-annoksen farmakokineetiikkaan 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 annossuosituksesta odotetaan samaa altistusta kuin tablettina annetulta 60 mg/m²:n annoksesta. Nämä tiedot on otettava huomioon, jos potilas vaihtaa tablettista oraalisuspensioon tai toisin päin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Dasatinibin aktiivisuus *in vitro* hERG- ja Purkinjen säikeillä suoritetuissa tutkimuksissa viittasi siihen, että sydänkammion repolarisaation piteneminen (QT-aika) on mahdollista. Kuitenkaan *in vivo* -kertaannostutkimuksissa 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 rotilla. 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 suurina annoksina saaneilla naarailla ja eturauhasen adenoomien ilmaantuvuus pieniä annoksia saaneilla uroksilla suureni yhteen laskettuna tilastollisesti merkitsevästi. Näiden rotan karsinogeenisuustutkimuksen löydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

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

Kalvopäällyste

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Dasatinib Stada 20 mg, 50 mg, 70 mg kalvopäällysteiset tabletit
Alumiini-OPA/Alu/PVC läpipainopakkaukset (perforoidut yksittäis-pakatut läpipainopakkaukset).
HDPE-purkki (polyeteeni), jossa polypropyleeninen turvasuljin ja sisällä silikageeliä sisältävä muovinen HDPE-kapseli.

Pahvipakkaus, jossa 60 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa yksittäis-pakatuissa läpipainopakkauksissa.

Pahvipakkaus, jossa 60 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä purkki.

Dasatinib Stada 80 mg, 100 mg, 140 mg kalvopäällysteiset tabletit
Alumiini-OPA/Alu/PVC läpipainopakkaukset (perforoidut yksittäis-pakatut läpipainopakkaukset).

HDPE-purkki (polyeteeni), jossa polypropyleeninen turvasuljin ja sisällä silikageeliä sisältävä muovinen HDPE-kapseli.

Pahvipakkaus, jossa 30 x 1, 60 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Pahvipakkaus, jossa 30 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä purkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kalvopäällysteiset tabletit koostuvat tablettiytimestä sekä sitä peittävästä kalvopäällysteestä, jonka tarkoitus on ehkäistä terveydenhuoltohenkilöstön altistus vaikuttavalle aineelle. Jos kalvopäällysteiset tabletit kuitenkin vahingossa murskautuvat tai hajoavat, terveydenhuoltohenkilöstön tulee käyttää lääkkeen hävittämisessä kertakäyttöisiä käsi- ja ihoaltistusrisikin minimoimiseksi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

20 mg: 35045
50 mg: 35046
70 mg: 35047
80 mg: 35048
100 mg: 35049
140 mg: 35050

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.1.2019
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.8.2019