

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Dasatinib Accord Healthcare 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Dasatinib Accord Healthcare 70 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Dasatinib Accord Healthcare 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Dasatinib Accord Healthcare 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Dasatinib Accord Healthcare 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει δασατινίμη μονοϋδρική ισοδύναμο με 20 mg δασατινίμη.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει περίπου 25 mg λακτόζης.

Dasatinib Accord Healthcare 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg δασατινίμη.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει περίπου 62 mg λακτόζης.

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει δασατινίμη μονοϋδρική ισοδύναμο με 70 mg δασατινίμη.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει περίπου 87 mg λακτόζης.

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει δασατινίμη μονοϋδρική ισοδύναμο με 80 mg δασατινίμη.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει περίπου 100 mg λακτόζης.

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει δασατινίμη μονοϋδρική ισοδύναμο με 100 mg δασατινίμη.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει περίπου 125 mg λακτόζης.

Dasatinib Accord Healthcare 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει δασατινίμη μονοϋδρική ισοδύναμο με 140 mg δασατινίμη.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει περίπου 175 mg λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, στρογγυλού σχήματος επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 5,5 mm περίπου, με την ένδειξη «IV1» εγχάρακτη στη μία πλευρά και λείο από την άλλη πλευρά.

Dasatinib Accord Healthcare 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, ωοειδούς σχήματος επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, 10,70 x 5,70 mm περίπου, με την ένδειξη «IV2» εγχάρακτη στη μία πλευρά και λείο από την άλλη πλευρά.

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, στρογγυλού σχήματος επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 8,7 mm περίπου, με την ένδειξη «IV3» εγχάρακτη στη μία πλευρά και λείο από την άλλη πλευρά.

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, τριγωνικού σχήματος επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 10,20 x 9,95 mm περίπου, με την ένδειξη «IV4» εγχάρακτη στη μία πλευρά και λείο από την άλλη πλευρά.

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, ωοειδούς σχήματος επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, 14,70 x 7,10 mm περίπου, με την ένδειξη «IV5» εγχάρακτη στη μία πλευρά και λείο από την άλλη πλευρά.

Dasatinib Accord Healthcare 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, στρογγυλού σχήματος επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, 10,9 mm περίπου, με την ένδειξη «IV6» εγχάρακτη στη μία πλευρά και λείο από την άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Dasatinib Accord Healthcare ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με:

- νεοδιαγνωσθείσα χρόνια μυελογενής λευχαιμία (ΧΜΛ) στη χρόνια φάση, θετική για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+).
- ΧΜΛ στη χρόνια, ταχέως εξελισσόμενη ή βλαστική φάση με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία συμπεριλαμβανομένης και εκείνης με ιματιμίνη.
- Ph+ οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) και με λεμφοειδή βλαστική ΧΜΛ με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία.

Το Dasatinib Accord Healthcare ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών με:

- νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΧΜΛ στη χρόνια φάση (Ph+ ΧΜΛ-CP) ή Ph+ ΧΜΛ-CP με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία συμπεριλαμβανομένης και εκείνης με ιματιμίνη.
- νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρό έμπειρο στη διάγνωση και στη θεραπεία ασθενών με λευχαιμία.

Δοσολογία

Ενήλικοι ασθενείς

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για ΧΜΛ σε χρόνια φάση είναι 100 mg δασατινίμη μία φορά ημερησίως.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για ταχέως εξελισσόμενη, μυελογενή ή λεμφοειδή βλαστικής φάσης (προχωρημένης φάσης) ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ, είναι 140 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός (Ph+ ΧΜΛ-CP και Ph+ ΟΛΛ)

Η δόση για παιδιά και εφήβους στηρίζεται στο σωματικό βάρος (βλ. Πίνακα 1). Η δασατινίμη χορηγείται από στόματος μία φορά ημερησίως σε μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων δασατινίμης ή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα δασατινίμης. Η δόση θα πρέπει να υπολογίζεται εκ νέου κάθε 3 μήνες βάσει μεταβολών στο σωματικό βάρος ή συχνότερα, εάν είναι απαραίτητο. Το δισκίο δεν συνιστάται για ασθενείς που έχουν σωματικό βάρος λιγότερο από 10 kg. Για αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η κόνις για πόσιμο εναιώρημα. Σύσταση αύξησης ή μείωσης της δόσης στηρίζεται στην ανταπόκριση και την ανοχή του ασθενούς. Δεν υπάρχει εμπειρία με τη δασατινίμη στη θεραπεία παιδιών ηλικίας κάτω του 1 έτους.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Dasatinib Accord Healthcare και η κόνις για πόσιμο εναιώρημα δασατινίμης δεν είναι βιοϊσοδύναμα. Οι ασθενείς οι οποίοι είναι σε θέση να καταπίνουν δισκία και επιθυμούν να μεταβούν από τη σκόνη για πόσιμο εναιώρημα δασατινίμης στα δισκία Dasatinib Accord Healthcare ή οι ασθενείς οι οποίοι δεν είναι σε θέση να καταπίνουν δισκία και επιθυμούν να μεταβούν από τα δισκία στο πόσιμο εναιώρημα, μπορούν να το κάνουν, υπό την προϋπόθεση ότι ακολουθούνται οι ορθές συστάσεις χορήγησης για τη δοσολογική μορφή.

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση έναρξης των δισκίων Dasatinib Accord Healthcare σε παιδιατρικούς ασθενείς αναφέρεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Δοσολογία των δισκίων Dasatinib Accord Healthcare για παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP ή Ph+ ΟΛΛ

Σωματικό βάρος (kg) ^a	Ημερήσια δόση (mg)
10 έως λιγότερο από 20 kg	40 mg
20 έως λιγότερο από 30 kg	60 mg
30 έως λιγότερο από 45 kg	70 mg
τουλάχιστον 45 kg	100 mg

^a Το δισκίο δεν συνιστάται για ασθενείς που έχουν σωματικό βάρος λιγότερο από 10 kg. Για αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η κόνις για πόσιμο εναιώρημα.

Διάρκεια θεραπείας

Στις κλινικές μελέτες, η θεραπεία με το Dasatinib Accord Healthcare σε ενήλικους με Ph+ ΧΜΛ-CP, ταχέως εξελισσόμενη, μυελογενή ή λεμφοειδή βλαστικής φάσης (προχωρημένης φάσης) ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ και παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP συνεχίστηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μέχρι να μην είναι πλέον ανεκτή από τον ασθενή. Το αποτέλεσμα της διακοπής της θεραπείας στην μακροπρόθεσμη έκβαση της νόσου μετά την επίτευξη κυτταρογενετικής ή μοριακής ανταπόκρισης [συμπεριλαμβανομένης της πλήρους κυτταρογενετικής ανταπόκρισης (CCyR), της μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (MMR) και της MR4.5] δεν έχει ερευνηθεί.

Σε κλινικές μελέτες, η θεραπεία με δασατινίμη σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ χορηγήθηκε συνεχόμενα και προστέθηκε σε διαδοχικούς κύκλους κύριας χημειοθεραπείας, για μέγιστο διάστημα δύο ετών. Σε ασθενείς που υποβάλλονται ακολούθως σε μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων, τη δασατινίμη μπορεί να χορηγηθεί για ένα επιπλέον έτος μετά τη μεταμόσχευση.

Για να επιτευχθεί η συνιστώμενη δοσολογία, τη δασατινίμη διατίθεται σε μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων των 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg και 140 mg. Σύσταση αύξησης ή μείωσης της δόσης στηρίζεται στην ανταπόκριση και την ανοχή του ασθενούς.

Αύξηση της δόσης

Σε κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με ΧΜΛ και Ph+ ΟΛΛ, η αύξηση της δόσης στα 140 mg μία φορά ημερησίως (χρόνιας φάσης ΧΜΛ) ή 180 mg μία φορά ημερησίως (προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ) επιτράπη σε ασθενείς που δεν πέτυχαν αιματολογική ή κυτταρογενετική ανταπόκριση με τη συνιστώμενη δόση έναρξης.

Οι ακόλουθες κλιμακώσεις της δόσης που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 συνιστώνται σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP που δεν επιτυγχάνουν αιματολογική, κυτταρογενετική και μοριακή ανταπόκριση στα ενδεδειγμένα χρονικά σημεία, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες και ανέχονται τη θεραπεία.

Πίνακας 2: Κλιμάκωση της δόσης για παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP

	Δόση (μέγιστη δόση την ημέρα)	
	Δόση έναρξης	Κλιμάκωση
Δισκία	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Κλιμάκωση της δόσης δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ, καθώς σε αυτούς τους ασθενείς τη δασατινίμπη χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Προσαρμογή δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Μυελοκαταστολή

Σε κλινικές μελέτες, η μυελοκαταστολή αντιμετωπίστηκε με διακοπή της δόσης, μείωση της δόσης ή διακοπή της υπό μελέτη θεραπείας. Η μετάγγιση αιμοπεταλίων και ερυθροκυττάρων χρησιμοποιήθηκαν όπως άρμοζε. Σε ασθενείς με ανθεκτική μυελοκαταστολή, έχει χρησιμοποιηθεί αιμοποιητικός αυξητικός παράγων.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τις προσαρμογές της δόσης στους ενήλικες συνοψίζονται στον Πίνακα 3 και στους παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP στον Πίνακα 4. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ που αντιμετωπίζονται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία αναφέρονται σε ξεχωριστή παράγραφο, η οποία παρατίθεται μετά τους πίνακες.

Πίνακας 3: Προσαρμογές δόσης για ουδετεροπενία και θρομβοπενία σε ενήλικες

Ενήλικες με χρόνιας φάσης ΧΜΛ (δόση έναρξης 100 mg μία φορά την ημέρα)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /L και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 ⁹ /L	1. Διακόψτε τη θεραπεία μέχρι ANC ≥ 1,0 x 10⁹/L και τα αιμοπετάλια ≥ 50 x 10⁹/L. 2. Ξαναρχίστε τη θεραπεία στην αρχική δόση έναρξης. 3. Εάν τα αιμοπετάλια < 25 x 10⁹/L και/ή επανεμφάνιση ANC < 0,5 x 10⁹/L για > 7 ημέρες, επαναλάβετε το βήμα 1 και ξαναρχίστε τη θεραπεία σε μειωμένη δόση 80 mg μία φορά την ημέρα για δεύτερο επεισόδιο. Για τρίτο επεισόδιο, μειώστε περαιτέρω την δόση στα 50 mg μία φορά ημερησίως (για νεοδιαγνωσμένους ασθενείς) ή διακόψτε (για ασθενείς ανθεκτικούς ή με δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης και εκείνης με ιματιμπίνη).
Ενήλικες με ταχέως εξελισσόμενη και βλαστικής φάσης ΧΜΛ και Ph+ ΟΛΛ (δόση έναρξης 140 mg μία φορά ημερησίως)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /L και/ή αιμοπετάλια < 10 x 10 ⁹ /L	1. Ελέγξτε εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με τη λευχαιμία (αναρρόφηση μυελού ή βιοψία). 2. Εάν η κυτταροπενία δεν σχετίζεται με τη λευχαιμία, σταματήστε τη θεραπεία μέχρι ANC ≥ 1,0 x 10⁹/L και τα αιμοπετάλια ≥ 20 x 10⁹/L και ξαναρχίστε με την αρχική δόση έναρξης. 3. Εάν επανεμφανισθεί η κυτταροπενία, επαναλάβετε το βήμα 1 και ξαναρχίστε τη θεραπεία σε μειωμένη δόση των 100 mg μία φορά ημερησίως (δεύτερο επεισόδιο) ή 80 mg μία φορά ημερησίως (τρίτο επεισόδιο). 4. Εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με τη λευχαιμία, εξετάστε αύξηση της δόσης σε 180 mg μία φορά ημερησίως.

ANC: απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων

Πίνακας 4: Προσαρμογές δόσης για ουδετεροπενία και θρομβοπενία σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP

1. Εάν η κυτταροπενία εμμένει για διάστημα μεγαλύτερο των 3 εβδομάδων, ελέγξτε εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με τη λευχαιμία (αναρρόφηση ή βιοψία μυελού των οστών). 2. Εάν η κυτταροπενία δεν σχετίζεται με τη λευχαιμία, σταματήστε τη θεραπεία μέχρι $ANC \geq 1,0 \times 10^9/L$ και τα αιμοπετάλια $\geq 75 \times 10^9/L$ και ξαναρχίστε με την αρχική δόση έναρξης ή σε μειωμένη δόση. 3. Εάν επανεμφανισθεί η κυτταροπενία, επαναλάβετε την αναρρόφηση/βιοψία μυελού των οστών και ξαναρχίστε τη θεραπεία σε μειωμένη δόση.	Δόση (μέγιστη δόση την ημέρα)			
	Αρχική δόση έναρξης Μείωση κατά ένα δοσολογικό επίπεδο Μείωση κατά δύο δοσολογικά επίπεδα			
	Δισκία	40 mg	20 mg	*
		60 mg	40 mg	20 mg
		70 mg	60 mg	50 mg
		100 mg	80 mg	70 mg

ANC: απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων

*δεν διατίθεται δισκίο χαμηλότερης δόσης

Για παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP, εάν επανεμφανισθεί ουδετεροπενία ή θρομβοπενία βαθμού ≥ 3 κατά τη διάρκεια πλήρους αιματολογικής ανταπόκρισης (CHR), η θεραπεία με δασατινίμη θα πρέπει να διακόπτεται και μπορεί να ξαναρχίσει μεταγενέστερα σε μειωμένη δόση. Θα πρέπει να εφαρμόζονται μειώσεις της δόσης για ενδιάμεσων βαθμών κυτταροπενία και ανταπόκριση της νόσου, αναλόγως των αναγκών.

Για παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε περιπτώσεις εμφάνισης αιματολογικών τοξικοτήτων βαθμού 1 έως 4. Εάν η ουδετεροπενία και/ή θρομβοπενία οδηγήσουν σε καθυστέρηση του επόμενου κύκλου θεραπείας για διάστημα μεγαλύτερο των 14 ημερών, η θεραπεία με δασατινίμη θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει μεταγενέστερα στο ίδιο δοσολογικό επίπεδο μόλις ξεκινήσει ο επόμενος κύκλος θεραπείας. Σε περίπτωση που η ουδετεροπενία και/ή η θρομβοπενία εμμένουν και ο επόμενος κύκλος θεραπείας καθυστερήσει για επιπλέον 7 ημέρες, θα πρέπει να διεξάγεται αξιολόγηση του μυελού των οστών για την αξιολόγηση της κυτταροβρίθειας και του ποσοστού των βλαστών. Εάν η κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών είναι $<10\%$, η θεραπεία με δασατινίμη θα πρέπει να διακόπτεται μέχρι οι τιμές του ANC να επανέλθουν σε $>500/\mu L$ ($0,5 \times 10^9/L$), οπότε και η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου σε πλήρη

δόση. Εάν η κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών είναι >10%, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας με δασατινίμη.

Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν αναπτυχθεί μία μέτρια μη αιματολογική ανεπιθύμητη ενέργεια βαθμού 2 με τη δασατινίμη, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται μέχρι η ανεπιθύμητη ενέργεια να επιλυθεί ή να επανέλθει στην αρχική κατάσταση. Η θεραπεία θα πρέπει να ξαναρχίσει με την ίδια δόση εάν αυτό είναι το πρώτο περιστατικό και η δόση θα πρέπει να μειωθεί εάν πρόκειται για επαναλαμβανόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια. Εάν αναπτυχθεί σοβαρή μη αιματολογική ανεπιθύμητη ενέργεια βαθμού 3 ή 4 με τη δασατινίμη, η θεραπεία πρέπει να σταματήσει μέχρι η ανεπιθύμητη ενέργεια να επιλυθεί. Ακολούθως, η θεραπεία μπορεί να επαναληφθεί όπως αρμόζει με μειωμένη δόση εξαρτώμενη από τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας. Για ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ που έλαβαν 100 mg μία φορά ημερησίως, συνιστάται η μείωση της δόσης σε 80 mg μία φορά ημερησίως με περαιτέρω μείωση από 80 mg σε 50 mg μία φορά ημερησίως, αν απαιτείται. Για ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ που έλαβαν 140 mg μία φορά ημερησίως, συνιστάται η μείωση της δόσης σε 100 mg μία φορά ημερησίως με περαιτέρω μείωση από 100 mg μία φορά ημερησίως σε 50 mg μία φορά ημερησίως, αν απαιτείται. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ με μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να ακολουθούνται οι συστάσεις για τη μείωση της δόσης λόγω αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών που περιγράφονται παραπάνω. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ με μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, αν απαιτείται, θα πρέπει να πραγματοποιείται μείωση της δόσης κατά ένα δοσολογικό επίπεδο, σύμφωνα με τις συστάσεις για τη μείωση της δόσης λόγω αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών που περιγράφονται παραπάνω.

Πλευριτική συλλογή

Εάν διαγνωστεί πλευριτική συλλογή, τη δασατινίμη πρέπει να διακόπτεται μέχρι ο ασθενής να εξεταστεί, να γίνει ασυμπτωματικός ή να επανέλθει στην αρχική κατάσταση. Εάν δεν βελτιωθεί το επεισόδιο σε περίπου μία εβδομάδα, πρέπει να εξετάζεται η χρήση διουρητικών ή κορτικοστεροειδών ή και των δύο εκ παραλλήλου (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Μετά από την επίλυση του πρώτου επεισοδίου, πρέπει να εξετάζεται η επαναφορά της δασατινίμης στο ίδιο επίπεδο δόσης. Μετά από την επίλυση ενός επόμενου επεισοδίου, η χορήγηση της δασατινίμης θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου με μία μείωση της αρχικής δόσης. Μετά από την επίλυση ενός σοβαρού επεισοδίου (βαθμού 3 ή 4), μπορεί να συνεχιστεί η θεραπεία σωστά με μειωμένη δόση ανάλογα με την σοβαρότητα της αρχικής ανεπιθύμητης ενέργειας.

Μείωση της δόσης για ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων CYP3A4 και χυμού γκρέιπφρουτ με το Dasatinib Accord Healthcare θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν είναι δυνατό, θα πρέπει να επιλέγεται η συγχορήγηση εναλλακτικών φαρμάκων με καθόλου ή ελάχιστη δυνατή πιθανότητα αναστολής ενζύμων. Εάν το Dasatinib Accord Healthcare πρέπει να χορηγηθεί με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης σε:

- 40 mg ημερησίως για ασθενείς που λαμβάνουν ένα δισκίο Dasatinib Accord Healthcare των 140 mg την ημέρα.
- 20 mg ημερησίως για ασθενείς που λαμβάνουν ένα δισκίο Dasatinib Accord Healthcare των 100 mg την ημέρα.
- 20 mg ημερησίως για ασθενείς που λαμβάνουν ένα δισκίο Dasatinib Accord Healthcare των 70 mg την ημέρα.

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν Dasatinib Accord Healthcare 60 mg ή 40 mg ημερησίως, εξετάστε το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της δόσης του Dasatinib Accord Healthcare έως την οριστική διακοπή του αναστολέα του CYP3A4 ή τη μετάβαση σε χαμηλότερη δόση με το σκεύασμα δασατινίμης κόνεως για πόσιμο ελαιώρημα. Πριν από την εκ νέου έναρξη του Dasatinib Accord Healthcare επιτρέψτε μία περίοδο έκπλυσης διάρκειας 1 εβδομάδας περίπου μετά τη διακοπή του αναστολέα.

Αυτές οι μειωμένες δόσεις του Dasatinib Accord Healthcare προβλέπεται ότι θα οδηγήσουν σε προσαρμογή της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) στο εύρος που παρατηρείται χωρίς αναστολείς του CYP3A4. Ωστόσο, σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4

δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα με αυτές τις προσαρμογές της δόσης. Σε περίπτωση που μετά τη μείωση της δόσης το Dasatinib Accord Healthcare δεν είναι ανεκτό, διακόψτε οριστικά τον ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 ή διακόψτε προσωρινά το Dasatinib Accord Healthcare έως την οριστική διακοπή του αναστολέα. Πριν από την αύξηση της δόσης του Dasatinib Accord Healthcare επιτρέψτε μία περίοδο έκπλυσης διάρκειας 1 εβδομάδας περίπου μετά τη διακοπή του αναστολέα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Στους ασθενείς αυτούς, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές που να οφείλονται στην ηλικία.

Καμία ειδική σύσταση δόσης δεν είναι απαραίτητη για τους ηλικιωμένους.

Ηπατική δυσλειτουργία

Ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορούν να λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση έναρξης. Ωστόσο, το Dasatinib Accord Healthcare πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν διεξήχθησαν κλινικές μελέτες με τη δασατινίμη σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (στην μελέτη σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ εξαιρέθηκαν ασθενείς με συγκέντρωση κρεατινίνης ορού > 3 φορές πάνω από το ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους και σε μελέτες σε ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με ιματιμπίνη εξαιρέθηκαν ασθενείς με συγκέντρωση κρεατινίνης ορού > 1,5 φορές το άνω όριο του φυσιολογικού εύρους). Καθώς η νεφρική κάθαρση της δασατινίμης και των μεταβολιτών του είναι < 4%, μία μείωση της ολικής κάθαρσης σώματος δεν αναμένεται στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Τρόπος χορήγησης

Το Dasatinib Accord Healthcare πρέπει να χορηγείται από το στόμα.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν πρέπει να θρυμματίζονται, να κόβονται ή να μασώνται προκειμένου να διατηρείται η δοσολογική συνέπεια και να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος έκθεσης του δέρματος, πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν πρέπει να διαλύονται, καθώς η έκθεση σε ασθενείς που λαμβάνουν ένα διαλυμένο δισκίο είναι χαμηλότερη σε σύγκριση με τους ασθενείς που καταπίνουν ένα ολόκληρο δισκίο. Η κόνις για πόσιμο εναιώρημα δασατινίμης διατίθεται επίσης για παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP και Ph+ ΟΛΛ και για ενήλικες ασθενείς με ΧΜΛ-CP οι οποίοι δεν μπορούν να καταπιούν δισκία. Το Dasatinib Accord Healthcare μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή και πρέπει να λαμβάνεται σταθερά είτε το πρωί είτε το βράδυ (βλ. παράγραφο 5.2). Το Dasatinib Accord Healthcare δεν πρέπει να λαμβάνεται με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κλινικά σχετιζόμενες αλληλεπιδράσεις

Η δασατινίμη είναι υπόστρωμα και αναστολέας του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4. Συνεπώς, υπάρχει πιθανότητα αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται ταυτόχρονα τα οποία μεταβολίζονται κυρίως από ή τροποποιούν τη δράση του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση της δασατινίμης και των φαρμακευτικών προϊόντων ή ουσιών που αναστέλλουν ισχυρά το CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ριτοναβίρη, τελιθομυκίνη, χυμός γκρέιπφρουτ) μπορεί να αυξήσει την έκθεση στη δασατινίμη. Γι' αυτό, σε ασθενείς που λαμβάνουν τη δασατινίμη, δεν συνιστάται συγχορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση της δασατινίμης και φαρμακευτικών προϊόντων που επάγουν το CYP3A4 (π.χ. δεξαμεθαζόνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν *Hypericum perforatum*, γνωστό και ως βότανο St. John's) μπορεί να μειώσει σημαντικά την έκθεση στη δασατινίμη, αυξάνοντας δυνητικά τον κίνδυνο θεραπευτικής αποτυχίας. Συνεπώς, για τους ασθενείς που παίρνουν τη δασατινίμη, πρέπει να επιλέγονται για συγχορήγηση εναλλακτικά φαρμακευτικά προϊόντα με μικρότερο δυναμικό επαγωγής του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση της δασατινίμης και ενός υποστρώματος του CYP3A4 μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο υπόστρωμα του CYP3A4. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν τη δασατινίμη συγχορηγείται με υποστρώματα του CYP3A4 περιορισμένου θεραπευτικού δείκτη, όπως αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, βεπριδύλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση της δασατινίμης και ενός ανταγωνιστή ισταμίνης-2 (H_2) (π.χ. φαμοτιδίνη), αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (π.χ. ομεπραζόλη), ή υδροξειδίου του αργιλίου/υδροξειδίου του μαγνησίου μπορεί να μειώσουν την έκθεση στη δασατινίμη. Συνεπώς, οι ανταγωνιστές H_2 και οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων δεν συνιστώνται και τα προϊόντα υδροξειδίου του αργιλίου/υδροξειδίου του μαγνησίου πρέπει να χορηγούνται μέχρι 2 ώρες πριν από, έως 2 ώρες μετά τη χορήγηση της δασατινίμης (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Με βάση τα αποτελέσματα μίας φαρμακοκινητικής μελέτης εφάπαξ δόσης, ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορούν να λάβουν τη συνιστώμενη δόση έναρξης (βλ. παράγραφο 5.2). Λόγω των περιορισμών αυτής της κλινικής μελέτης, συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται τη δασατινίμη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μυελοκαταστολή

Η θεραπεία με τη δασατινίμη σχετίζεται με αναιμία, ουδετεροπενία και θρομβοπενία. Η εμφάνισή τους είναι πιο πρώιμη και πιο συχνή σε ασθενείς σε προχωρημένη φάση ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ παρά σε χρόνια φάση ΧΜΛ. Πλήρης αιματολογική εξέταση (CBC) πρέπει να γίνεται εβδομαδιαίως για τους 2 πρώτους μήνες, και μηνιαίως στη συνέχεια, ή όπως επιβάλλεται κλινικά, σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ οι οποίοι λαμβάνουν μονοθεραπεία με δασατινίμη. Πλήρης αιματολογική εξέταση πρέπει να γίνεται κάθε 2 εβδομάδες για 12 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες ή όπως επιβάλλεται κλινικά, σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ που αντιμετωπίζονται με δασατινίμη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, η CBC θα πρέπει να πραγματοποιείται πριν από την έναρξη κάθε κύκλου χημειοθεραπείας καθώς και σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Κατά τη διάρκεια των κύκλων χημειοθεραπείας παγίωσης, η CBC θα πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 2 ημέρες έως την αποδρομή (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Η μυελοκαταστολή είναι γενικά αναστρέψιμη και συνήθως αντιμετωπίζεται σταματώντας παροδικά τη δασατινίμη ή με μείωση της δόσης.

Αιμορραγία

Σε ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ (n=548), 5 ασθενείς (1%) που έλαβαν δασατινίμη είχαν αιμορραγία βαθμού 3 ή 4. Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ που λάμβαναν τη συνιστώμενη δόση της δασατινίμης (n=304), σοβαρή αιμορραγία του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) παρουσιάστηκε στο 1% των ασθενών. Μία περίπτωση ήταν θανατηφόρος και σχετίστηκε με θρομβοπενία βαθμού 4 σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας (CTC). Γαστρεντερική αιμορραγία βαθμού 3 ή 4 παρουσιάστηκε στο 6% των ασθενών με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ και απαίτησε σε γενικές γραμμές διακοπές της θεραπείας και μεταγίσεις. Άλλη αιμορραγία βαθμού 3 ή 4 παρουσιάστηκε στο 2% των ασθενών με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ. Οι περισσότερες σχετιζόμενες με αιμορραγία ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτούς τους ασθενείς συνδέθηκαν τυπικά με θρομβοπενία βαθμού 3 ή 4 (βλ. παράγραφο 4.8). Επιπλέον, *in vitro* και *in vivo* προσδιορισμοί αιμοπεταλίων υποδηλώνουν ότι η θεραπεία με δασατινίμη επηρεάζει αντιστρεπτά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.

Πρέπει να δίδεται προσοχή εάν οι ασθενείς πρέπει να παίρνουν φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων ή αντιπηκτικά.

Κατακράτηση υγρών

Η δασατινίμη σχετίζεται με την κατακράτηση υγρών. Στην κλινική μελέτη Φάσης III σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, αναφέρθηκε κατακράτηση υγρών βαθμού 3 ή 4 σε 13 ασθενείς (5%) στις ομάδες που έλαβαν δασατινίμη και σε 2 ασθενείς (1%) στην ομάδα που έλαβε ιματιμπίνη μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών (βλ. παράγραφο 4.8). Από όλους τους ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ που έλαβαν δασατινίμη, σοβαρή κατακράτηση υγρών παρουσιάστηκε σε 32 ασθενείς (6%) που έλαβαν τη δασατινίμη στη συνιστώμενη δόση (n=548). Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ που έλαβαν δασατινίμη στη συνιστώμενη δόση (n=304), κατακράτηση υγρών βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκε στο 8% των ασθενών, περιλαμβανομένης πλευριτικής και περικαρδιακής συλλογής βαθμού 3 ή 4 που αναφέρθηκαν στο 7% και στο 1% των ασθενών, αντιστοίχως. Σε αυτούς τους ασθενείς, πνευμονικό οίδημα και πνευμονική υπέρταση βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκαν το κάθε ένα στο 1% των ασθενών.

Ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα που υποδεικνύουν πλευρική συλλογή όπως δύσπνοια ή ξηρό βήχα πρέπει να αξιολογούνται με ακτινογραφία θώρακα. Η σοβαρή πλευρική συλλογή βαθμού 3 ή 4, μπορεί να απαιτεί παρακέντηση θώρακος και θεραπεία με οξυγόνο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατακράτησης υγρών αντιμετωπίστηκαν τυπικά με υποστηρικτικά μέτρα που περιλαμβάνουν διουρητικά και βραχείας διάρκειας χορηγήσεις στεροειδών (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.8). Οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι πιθανότερο να εμφανίσουν πλευρική συλλογή, δύσπνοια, βήχα, περικαρδιακή συλλογή και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με τους ασθενείς μικρότερης ηλικίας και πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Έχουν επίσης αναφερθεί περιστατικά χυλοθώρακα σε ασθενείς που παρουσιάζουν πλευριτική συλλογή (βλ. παράγραφο 4.8).

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ)

Έχει αναφερθεί ΠΑΥ (προ-τριχοειδής πνευμονική αρτηριακή υπέρταση επιβεβαιωμένη με καθετηριασμό δεξιάς καρδιάς) σε σχέση με τη θεραπεία με δασατινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Σε αυτές τις περιπτώσεις, αναφέρθηκε ΠΑΥ μετά την έναρξη της θεραπείας με δασατινίμη, συμπεριλαμβανομένης θεραπείας μετά από περισσότερο από ένα χρόνο.

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για σημεία και συμπτώματα της υποκείμενης καρδιοπνευμονικής ασθένειας πριν από την έναρξη της θεραπείας με δασατινίμη. Θα πρέπει να γίνει ηχοκαρδιογραφία κατά την έναρξη της θεραπείας σε κάθε ασθενή που παρουσιάζει συμπτώματα καρδιακής νόσου και να ληφθεί υπόψη στους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιακές ή πνευμονικές νόσους. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν δύσπνοια ή κόπωση μετά την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογούνται για κοινές αιτιολογίες συμπεριλαμβανομένης πλευρικής συλλογής, πνευμονικού οιδήματος, αναιμίας, ή διήθησης πνεύμονα. Σύμφωνα με τις συστάσεις για την διαχείριση των μη-αιματολογικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.2) η δόση της δασατινίμης θα πρέπει να ελαττωθεί ή η θεραπεία να διακόπτεται κατά την διάρκεια αυτής της αξιολόγησης. Εάν δεν βρεθεί κάποια εξήγηση, ή δεν υπάρχει βελτίωση με την ελάττωση ή τη διακοπή της δόσης, η διάγνωση της ΠΑΥ θα πρέπει να αξιολογηθεί. Η διαγνωστική προσέγγιση θα πρέπει να ακολουθήσει πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες. Εάν επιβεβαιωθεί η ΠΑΥ, τη δασατινίμη θα πρέπει να διακοπεί οριστικά. Η επανεξέταση θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες. Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στις αιμοδυναμικές και κλινικές παραμέτρους σε μερικούς ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με ΠΑΥ μετά την διακοπή της θεραπείας με τη δασατινίμη.

Παράταση του διαστήματος QT

Τα *in vitro* δεδομένα υποδεικνύουν ότι τη δασατινίμη έχει τη δυνατότητα να παρατείνει την καρδιακή κοιλιακή επαναπόλωση (Διάστημα QT) (βλ. παράγραφο 5.3). Σε 258 ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη και 258 ασθενείς που έλαβαν ιματιμπίνη μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών σε μελέτη Φάσης III σε νεοδιαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, 1 ασθενής (< 1%) σε κάθε ομάδα ανέφερε παράταση του διαστήματος QTc ως ανεπιθύμητη αντίδραση. Οι διάμεσες μεταβολές σε QTcF από την έναρξη ήταν 3,0 msec σε ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη σε σχέση με 8,2 msec σε ασθενείς που έλαβαν ιματιμπίνη. Ένας ασθενής (< 1%) σε κάθε ομάδα παρουσίασε QTcF > 500 msec. Σε 865 ασθενείς με λευχαιμία, στους οποίους χορηγήθηκε

δασατινίμπη σε κλινικές μελέτες Φάσης II, οι διάμεσες μεταβολές από την έναρξη στο διάστημα QTc με χρήση της μεθόδου Fridericia (QTcF) ήταν 4-6 msec. Τα άνω όρια εμπιστοσύνης 95% για όλες τις διάμεσες μεταβολές από την έναρξη ήταν <7 msec (βλ. παράγραφο 4.8).

Από τους 2.182 ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με ιματιμπίνη που έλαβαν δασατινίμπη σε κλινικές μελέτες, αναφέρθηκε για 15 (1%) ως ανεπιθύμητη αντίδραση η παράταση του QTc. Είκοσι ένας από τους ασθενείς (1%) παρουσίασαν QTcF > 500 msec.

Η δασατινίμπη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ή μπορεί να αναπτύξουν παράταση του QTc. Αυτοί περιλαμβάνουν ασθενείς με υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία, ασθενείς με σύνδρομο συγγενούς παρατεταμένου QT, ασθενείς που παίρνουν αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που οδηγούν σε παράταση του QT, και αθροιστικά υψηλή δόση θεραπείας ανθρακυκλίνης. Η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησιαιμία πρέπει να διορθωθούν πριν από τη χορήγηση της δασατινίμπης.

Καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες

Η δασατινίμπη μελετήθηκε σε τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη με 519 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ σε χρόνια φάση, που συμπεριλαμβάνει ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό καρδιακής νόσου. Οι καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας/καρδιακής δυσλειτουργίας, της περικαρδιακής συλλογής, των αρρυθμιών, του αισθήματος παλμών, της παράτασης του διαστήματος QT και του εμφράγματος του μυοκαρδίου (συμπεριλαμβανομένου του θανατηφόρου εμφράγματος) αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν δασατινίμπη. Καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πιο συχνές σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ή ιστορικό καρδιακής νόσου. Ασθενείς με παράγοντες κινδύνου (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, διαβήτης) ή με ιστορικό καρδιακής νόσου (π.χ. προηγούμενη διαδερμική στεφανιαία παράκαμψη, επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο) θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά για κλινικά σημάδια ή συμπτώματα που συνδέονται με καρδιακή δυσλειτουργία όπως πόνος στο στήθος, συρρίκνωση αναπνοής, και διαφόρεση.

Εάν δημιουργηθούν αυτά τα κλινικά σημεία ή συμπτώματα, συνιστάται στους ιατρούς να διακόψουν την αγωγή με δασατινίμπη και να εξετάσουν την ανάγκη για εναλλακτική, ειδική για τη ΧΜΛ αγωγή. Μετά από την επίλυση, θα πρέπει να γίνει μία λειτουργική εκτίμηση πριν αρχίσει εκ νέου η θεραπεία με δασατινίμπη. Η δασατινίμπη μπορεί να συνεχίσει εκ νέου στην αρχική δόση για ήπιες/μέτριες ανεπιθύμητες ενέργειες (≤βαθμού 2) και να συνεχίσει με ένα μειωμένο επίπεδο δόσης για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ βαθμού 3) (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς που συνεχίζουν θεραπεία θα πρέπει να ελέγχονται περιοδικά.

Ασθενείς με μη ελεγχόμενη ή σημαντική καρδιαγγειακή νόσο δεν περιελήφθησαν σε κλινικές μελέτες.

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (ΘΜΑ)

Οι BCR-ABL αναστολείς τυροσινικής κινάσης έχουν συσχετιστεί με θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (ΘΜΑ), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών για τη δασατινίμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση που τα εργαστηριακά ή κλινικά ευρήματα ασθενούς που λαμβάνει δασατινίμπη συσχετίζονται με την εμφάνιση θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, η θεραπεία με δασατινίμπη θα πρέπει να διακοπεί και να πραγματοποιηθεί πλήρης αξιολόγηση για ΘΜΑ, συμπεριλαμβανομένων των εξετάσεων δραστηριότητας ADAMTS13 και ανίχνευσης αντισωμάτων anti-ADAMTS13 που θα πρέπει να ολοκληρωθούν. Σε περίπτωση που τα αντισώματα anti-ADAMTS13 ανιχνευθούν σε υψηλά επίπεδα σε συνδυασμό με χαμηλή ADAMTS13 δραστηριότητα, δεν πρέπει να γίνει επανέναρξη της θεραπείας με δασατινίμπη.

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που είναι χρόνιοι φορείς αυτού του ιού έχει εμφανιστεί μετά τη χορήγηση αναστολέων της τυροσινικής κινάσης BCR-ABL. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση. Οι ασθενείς πρέπει να εξεταστούν για λοίμωξη από τον ιό HBV πριν από την έναρξη της θεραπείας με δασατινίμπη. Πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς που αντιδρούν θετικά στην ορολογική ανίχνευση της ηπατίτιδας Β (συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ενεργό νόσο) και σε ασθενείς θετικούς στη λοίμωξη από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή

ειδικών στην ηπατική νόσο και τη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Οι φορείς του HBV οι οποίοι χρήζουν θεραπείας με τη δασατινίμη πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Επιδράσεις ως προς την αύξηση και την ανάπτυξη σε παιδιατρικούς ασθενείς

Σε παιδιατρικές δοκιμές της δασατινίμης σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP με αντίσταση/δυσανεξία στη ιματιμπίνη και σε πρωτοθεραπευόμενους παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP έπειτα από τουλάχιστον 2 έτη θεραπείας, σχετιζόμενα με τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα που συνδέονταν με την αύξηση των οστών και την ανάπτυξη αναφέρθηκαν σε 6 (4,6%) ασθενείς, εκ των οποίων μία περίπτωση ήταν σοβαρή (βαθμού 3 καθυστέρηση της αύξησης). Αυτές οι 6 περιπτώσεις περιελάμβαναν καθυστερημένη σύγκλιση των επιφύσεων, οστεοπενία, καθυστέρηση της αύξησης και γυναιομαστία (βλ. παράγραφο 5.1). Αυτά τα αποτελέσματα είναι δύσκολο να ερμηνευτούν στο πλαίσιο χρόνιων νόσων όπως η ΧΜΛ και απαιτούν μακροχρόνια παρακολούθηση.

Σε παιδιατρικές δοκιμές της δασατινίμης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ μετά από θεραπεία μέγιστης διάρκειας 2 ετών, σχετιζόμενα με τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα που συνδέονταν με την αύξηση των οστών και την ανάπτυξη αναφέρθηκαν σε 1 (0,6%) ασθενή. Επρόκειτο για περιστατικό οστεοπενίας βαθμού 1.

Σε κλινικές δοκιμές έχει παρατηρηθεί καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δασατινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Μετά από 2 έτη θεραπείας το μέγιστο, έχει παρατηρηθεί καθοδική τάση στο αναμενόμενο ύψος, στον ίδιο βαθμό που παρατηρείται με τη χρήση χημειοθεραπείας μόνο, χωρίς να επηρεάζεται το αναμενόμενο βάρος και ο ΔΜΣ και χωρίς συσχέτιση με ορμονικές ανωμαλίες ή άλλες εργαστηριακές παραμέτρους. Συνιστάται η παρακολούθηση της οστικής αύξησης και ανάπτυξης σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Έκδοχα

Λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δραστικές ουσίες που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της δασατινίμης στο πλάσμα

Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι τη δασατινίμη είναι υπόστρωμα του CYP3A4. Ταυτόχρονη χρήση της δασατινίμης και φαρμακευτικών προϊόντων ή ουσιών που αναστέλλουν ισχυρά το CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ριτοναβίρη, τελιθρομυκίνη, χυμός γκρέιπφρουτ) μπορεί να αυξήσει την έκθεση στη δασατινίμη. Γι' αυτό, σε ασθενείς που λαμβάνουν τη δασατινίμη, δεν συνιστάται χορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις, η σύνδεση της δασατινίμης σε πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 96% με βάση πειράματα *in vitro*. Δεν έχουν γίνει μελέτες για την αξιολόγηση της αλληλεπίδρασης της δασατινίμης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που συνδέονται με πρωτεΐνες. Η δυνατότητα αντικατάστασης καθώς και η κλινική της σημασία είναι άγνωστες.

Δραστικές ουσίες που μπορεί να μειώνουν τις συγκεντρώσεις της δασατινίμης στο πλάσμα

Όταν η δασατινίμη χορηγήθηκε μετά από 8 καθημερινές βραδινές χορηγήσεις 600 mg ριφαμπικίνης, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4, η AUC της δασατινίμης μειώθηκε κατά 82%. Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τη δράση του CYP3A4 (π.χ. δεξαμεθαζόνη, φαινοϋϊνη,

καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή *Hypericum perforatum*, γνωστό και ως Βότανο St. John's) μπορεί να αυξήσουν και να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της δασατινίμης στο πλάσμα. Συνεπώς, ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 με δασατινίμη δεν συνιστάται. Σε ασθενείς στους οποίους ενδείκνυται ριφαμπικίνη ή άλλοι επαγωγείς του CYP3A4, πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικά φαρμακευτικά προϊόντα με χαμηλότερο δυναμικό επαγωγής του ενζύμου. Επιτρέπεται η ταυτόχρονη χρήση δεξαμεθαζόνης, ενός ασθενούς επαγωγέα του CYP3A4, με δασατινίμη. Κατά την ταυτόχρονη χρήση δεξαμεθαζόνης προβλέπεται μείωση της AUC της δασατινίμης κατά 25%, η οποία δεν είναι πιθανό να είναι κλινικά σημαντική.

Ανταγωνιστές ισταμίνης-2 και αναστολείς αντλίας πρωτονίων

Η μακροπρόθεσμη καταστολή της έκκρισης γαστρικών υγρών από τους ανταγωνιστές του H₂ ή τους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (π.χ. φαμοτιδίνη και ομεπραζόλη) είναι πιθανό να μειώσουν την έκθεση στη δασατινίμη. Σε μία μελέτη εφάπαξ δόσης σε υγιείς εθελοντές, η χορήγηση φαμοτιδίνης 10 ώρες πριν από εφάπαξ δόση δασατινίμης μείωσε την έκθεση στη δασατινίμη κατά 61%. Σε μία μελέτη σε 14 υγιείς εθελοντές, η χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 100 mg του dasatinib για 22 ώρες μετά από 40 mg δόσης ομεπραζόλης για 4 ημέρες σε σταθερή κατάσταση, μείωσε το AUC της δασατινίμης κατά 43% και το C_{max} της δασατινίμης κατά 42%. Η χρήση αντιόξινων πρέπει να εξετάζεται στη θέση των ανταγωνιστών του H₂ ή των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τη δασατινίμη (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιόξινα

Μη κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η διαλυτότητα της δασατινίμης εξαρτάται από το pH. Σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χρήση αντιόξινων υδροξειδίου του αργιλίου/υδροξειδίου του μαγνησίου με τη δασατινίμη μείωσε την AUC της εφάπαξ δόσης της δασατινίμης κατά 55% και την C_{max} κατά 58%. Ωστόσο, όταν τα αντιόξινα χορηγήθηκαν 2 ώρες πριν από μία εφάπαξ δόση της δασατινίμης, καμία σχετική μεταβολή στη συγκέντρωση ή την έκθεση της δασατινίμης δεν παρατηρήθηκε. Συνεπώς, τα αντιόξινα μπορούν να χορηγούνται μέχρι και 2 ώρες πριν από ή 2 ώρες μετά τη δασατινίμη (βλ. παράγραφο 4.4).

Δραστικές ουσίες των οποίων οι συγκεντρώσεις πλάσματος μπορεί να μεταβάλλονται από τη δασατινίμη Ταυτόχρονη χρήση της δασατινίμης και ενός υποστρώματος του CYP3A4 μπορεί να αυξήσει την έκθεση του υποστρώματος του CYP3A4. Σε μία μελέτη σε υγιείς εθελοντές, μία εφάπαξ δόση 100 mg δασατινίμης αύξησε την AUC και τη C_{max} της έκθεσης στη σιμβαστατίνη, ένα γνωστό υπόστρωμα του CYP3A4, κατά 20 και 37% αντιστοίχως. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι το αποτέλεσμα είναι μεγαλύτερο μετά από πολλαπλές δόσεις δασατινίμης. Συνεπώς, τα υποστρώματα του CYP3A4 που είναι γνωστό ότι έχουν περιορισμένο θεραπευτικό δείκτη (π.χ. αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, βεπριδίνη ή αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας [εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη]) πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν δασατινίμη (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα *in vitro* δεδομένα δείχνουν ένα πιθανό κίνδυνο αλληλεπίδρασης με υποστρώματα του CYP2C8, όπως οι γλιταζόνες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι σεξουαλικά ενεργοί άνδρες και οι σεξουαλικά ενεργές γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Κύηση

Σύμφωνα με την εμπειρία που υπάρχει στον άνθρωπο, υπάρχουν υπόνοιες ότι η δασατινίμη μπορεί να προκαλέσει συγγενείς δυσπλασίες συμπεριλαμβανομένων των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα, και επιβλαβείς φαρμακολογικές επιδράσεις στο έμβρυο όταν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Η δασατινίμπη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με δασατινίμπη. Εάν η δασατινίμπη χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, η ασθενής πρέπει να πληροφορηθεί για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο.

Θηλασμός

Υπάρχουν ανεπαρκείς/περιορισμένες πληροφορίες για την απέκκριση της δασατινίμπης στο ανθρώπινο ή στο ζωικό μητρικό γάλα.

Φυσιολογικά και διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα δείχνουν απέκκριση της δασατινίμπης στο μητρικό γάλα και ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Dasatinib Accord Healthcare.

Γονιμότητα

Σε μελέτες σε ζώα, η γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων δεν επηρεάστηκε από τη θεραπεία με δασατινίμπη (βλ. παράγραφο 5.3). Οι ιατροί και άλλοι πάροχοι φροντίδας της υγείας θα πρέπει να συμβουλεύουν τους άνδρες ασθενείς της κατάλληλης ηλικίας σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις που έχει η δασατινίμπη στη γονιμότητα και σε αυτές τις συμβουλές μπορεί να περιλαμβάνεται το ενδεχόμενο απόθεσης σπέρματος.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Dasatinib Accord Healthcare έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη ή θαμπή όραση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δασατινίμπη. Γι' αυτό πρέπει να συνιστάται προσοχή όταν οδηγούν αυτοκίνητο ή χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη προφίλ ασφαλείας

Τα στοιχεία που παρατίθενται κατωτέρω αντανakλούν την έκθεση στη δασατινίμπη ως μονοθεραπεία σε όλες τις δόσεις που δοκιμάστηκαν σε κλινικές μελέτες (N=2.900), συμπεριλαμβανομένων 324 ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, 2.388 ενήλικων ασθενών με χρόνιας ή προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ που είχαν αντίσταση ή δυσανεξία στη ιματιμίνη και 188 παιδιατρικών ασθενών.

Σε 2.712 ενήλικους ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ, προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ, η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 19,2 μήνες (εύρος 0 έως 93,2 μήνες). Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν περίπου 60 μήνες. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας σε 1.618 ενήλικους ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ ήταν 29 μήνες (εύρος 0 έως 92,9 μήνες). Η διάμεση διάρκεια θεραπείας σε 1.094 ενήλικους ασθενείς με ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ προχωρημένης φάσης ήταν 6,2 μήνες (εύρος 0 έως 93,2 μήνες). Στους 188 ασθενείς σε παιδιατρικές μελέτες, η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 26,3 μήνες (εύρος 0 έως 99,6 μήνες). Στο υποσύνολο 130 παιδιατρικών ασθενών με χρόνιας φάσης ΧΜΛ που έλαβαν δασατινίμπη, η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 42,3 μήνες (εύρος 0,1 έως 99,6 μήνες).

Η πλειονότητα των ασθενών που έλαβε δασατινίμπη παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες σε κάποια χρονική στιγμή. Στο συνολικό πληθυσμό των 2.712 ενήλικων συμμετεχόντων που έλαβαν δασατινίμπη, οι 520 (19%) εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας της δασατινίμπης στον παιδιατρικό πληθυσμό με Ph+ ΧΜΛ-CP ήταν παρόμοιο με το προφίλ στον ενήλικο πληθυσμό, ανεξάρτητα από το σκεύασμα, με εξαίρεση την απουσία αναφορών για περικαρδιακή συλλογή, πλευρική συλλογή, πνευμονικό οίδημα ή πνευμονική υπέρταση στον παιδιατρικό πληθυσμό. Από τους 130 παιδιατρικούς συμμετέχοντες με ΧΜΛ-CP που έλαβαν δασατινίμπη, 2 (1,5%) εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, εξαιρουμένων των μη φυσιολογικών εργαστηριακών εξετάσεων, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με δασατινίμητο οποίο χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία σε κλινικές μελέτες και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία (Πίνακας 5). Αυτές οι αντιδράσεις παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα εμφάνισης. Οι συχνότητες εμφάνισης ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα μετά την κυκλοφορία). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 5: Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές	λοίμωξη (περιλαμβανομένων βακτηριακής, ιογενούς, μυκητιασικής, μη εξειδικευμένης)
Συχνές	πνευμονία (περιλαμβανομένης βακτηριακής, ιογενούς, μυκητιασικής), λοίμωξη/φλεγμονή της ανώτερης αναπνευστικής οδού, λοίμωξη από ιό του έρπητα (συμπεριλαμβανομένου του κυτταρομεγαλοϊού-CMV), λοίμωξη εντεροκολίτιδας, σηψαιμία (περιλαμβανομένων μη συχνών περιπτώσεων με θανατηφόρες εκβάσεις)
Μη γνωστές	επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές	μυελοκαταστολή (περιλαμβανομένης αναιμίας, ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας)
Συχνές	εμπύρετη ουδετεροπενία
Όχι συχνές	λεμφαδενοπάθεια, λεμφοπενία
Σπάνιες	αμιγής ερυθροκυτταρική απλασία
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	
Όχι συχνές	υπερευαισθησία (περιλαμβανομένου οξώδους ερυθήματος)
Σπάνιες	Αναφυλακτική καταπληξία [shock]
Ενδοκρινικές διαταραχές	
Όχι συχνές	υποθυρεοειδισμός
Σπάνιες	υπερθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδα
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	
Συχνές	διαταραχή όρεξης ^α , υπερουριχαιμία
Όχι συχνές	σύνδρομο λύσης όγκου, αφυδάτωση, υποαλβουμιναιμία, υπερχοληστερολαιμία
Σπάνιες	σακχαρώδης διαβήτης
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές	κατάθλιψη, αϋπνία
Όχι συχνές	άγχος, συγχυτική κατάσταση, συναισθηματική αστάθεια, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία
Συχνές	νευροπάθεια (περιλαμβανομένης της περιφερικής νευροπάθειας), ζάλη, δυσγευσία, υπνηλία
Όχι συχνές	αιμορραγία του ΚΝΣ ^{*β} , συγκοπή, τρόμος, αμνησία, διαταραχή ισορροπίας
Σπάνιες	αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ακούσιος μυκός σπασμός, οπτική νευρίτιδα, παράλυση της 7 ^{ης} εγκεφαλική συζυγίας, άνοια, αταξία
Διαταραχές του οφθαλμού	
Συχνές	οπτική διαταραχή (περιλαμβανομένης οπτικής διαταραχής, όρασης θαμπής και μειωμένης οπτικής οξύτητας), ξηρός οφθαλμός

Όχι συχνές	οπτική δυσλειτουργία, επιπεφυκίτιδα, φωτοφοβία, δακρύρροια αυξημένη
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές	εμβοές
Όχι συχνές	απώλεια ακοής, ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια/καρδιακή δυσλειτουργία*, περικαρδιακή συλλογή*, αρρυθμία (περιλαμβανομένης ταχυκαρδίας), αίσθημα παλμών
Όχι συχνές	έμφραγμα του μυοκαρδίου (περιλαμβανομένης θανατηφόρου έκβασης)*, ηλεκτροκαρδιογράφημα με παρατεταμένο QT *, περικαρδίτιδα, κοιλιακή αρρυθμία (περιλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας), στηθάγχη, καρδιομεγαλία, ηλεκτροκαρδιογράφημα με μη φυσιολογικό κύμα T, αυξημένη τροπονίνη
Σπάνιες	πνευμονική καρδιά, μυοκαρδίτιδα, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, καρδιακή ανακοπή, παράταση του διαστήματος PR στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, στεφανιαία νόσος, πλευροπερικαρδίτιδα
Μη γνωστές	κολπική μαρμαρυγή/κολπικός πτερυγισμός
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ συχνές	αιμορραγία* ^δ
Συχνές	υπέρταση, έξαψη
Όχι συχνές	υπόταση, θρομβοφλεβίτιδα, θρόμβωση
Σπάνιες	εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, εμβολή, δικτυωτή πελιδνωση
Μη γνωστές	θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	
Πολύ συχνές	πλευρική συλλογή*, δύσπνοια
Συχνές	πνευμονικό οίδημα*, πνευμονική υπέρταση*, διήθηση πνεύμονα, πνευμονίτιδα, βήχας
Όχι συχνές	πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, βρογχόσπασμος, άσθμα, χυλοθώρακας
Σπάνιες	πνευμονική εμβολή, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας
Μη γνωστές	διάμεση πνευμονοπάθεια
Γαστρεντερικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος
Συχνές	αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα*, κολίτιδα (περιλαμβανομένης ουδετεροπενικής κολίτιδας), γαστρίτιδα, φλεγμονή βλεννογόνου (περιλαμβανομένων βλεννογονίτιδας/στοματίτιδας), δυσπεψία, διάταση της κοιλίας, δυσκοιλιότητα, διαταραχή των μαλακών ιστών του στόματος
Όχι συχνές	παγκρεατίτιδα (περιλαμβανομένης οξείας παγκρεατίτιδας), έλκος ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, οισοφαγίτιδα, ασκίτης*, ραγάδα του πρωκτού, δυσφαγία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
Σπάνιες	γαστροεντεροπάθεια με απώλεια πρωτεϊνών, ειλεός, συρίγγιο του πρωκτού
Μη γνωστές	θανατηφόρα αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα*
Ηπατοχολικές διαταραχές	
Όχι συχνές	ηπατίτιδα, χολοκυστίτιδα, χολόσταση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές	δερματικό εξάνθημα ^ε
Συχνές	αλωπεκία, δερματίτιδα (περιλαμβανομένου εκζέματος), κνησμός, ακμή, ξηρό δέρμα, κνίδωση, υπεριδρωσία
Όχι συχνές	ουδετεροφιλική δερμάτωση, φωτοευαισθησία, διαταραχές μελάγχρωσης, υποδερματίτιδα, έλκος δέρματος, πομφολυγώδεις παθήσεις, διαταραχή ονύχων, σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, διαταραχή τριχών
Σπάνιες	λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, ίνωση δέρματος
Μη γνωστές	σύνδρομο Stevens-Johnson ^{στ}
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	

Πολύ συχνές	Μυοσκελετικό άλγος ^ζ
Συχνές	αρθραλγία, μυαλγία, μυϊκή αδυναμία, μυοσκελετική δυσκαμψία, μυϊκός σπασμός
Όχι συχνές	ραβδομυόλυση, οστεονέκρωση, φλεγμονή των μυών, τενοντίτιδα, αρθρίτιδα
Σπάνιες	όψιμη σύγκλιση των επιφύσεων, ^η καθυστέρηση ανάπτυξης ^η
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος	
Όχι συχνές	νεφρική δυσλειτουργία (περιλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας), συχνουρία, πρωτεϊνουρία
Μη γνωστές	νεφρωσικό σύνδρομο
Καταστάσεις κατά την κύηση, τη λοχεία και την περιγεννητική περίοδο	
Σπάνιες	έκτρωση
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές	γυναικομαστία, διαταραχές εμμήνου ρύσης
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	
Πολύ συχνές	περιφερικό οίδημα ^θ , κόπωση, πυρεξία, οίδημα προσώπου ^θ
Συχνές	εξασθένιση, άλγος, θωρακικό άλγος, γενικευμένο οίδημα ^{*α} , ρίγη
Όχι συχνές	αίσθημα κακουχίας, άλλο επιπολής οίδημα ^κ
Σπάνιες	διαταραχή βάδισης
Διερευνήσεις	
Συχνές	σωματικό βάρος μειωμένο, σωματικό βάρος αυξημένο
Όχι συχνές	κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη, γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση	
Συχνές	θλάση

^α Περιλαμβάνει μειωμένη όρεξη, πρώιμο κορεσμό, αυξημένη όρεξη.

^β Περιλαμβάνει αιμορραγία του κεντρικού νευρικού συστήματος, εγκεφαλικό αιμάτωμα, εγκεφαλική αιμορραγία, επισκληρίδιο αιμάτωμα, ενδοκρανιακή αιμορραγία, αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπαραχνοειδή αιμορραγία, υποσκληρίδιο αιμάτωμα και υποσκληρίδια αιμορραγία.

^γ Περιλαμβάνει αυξημένο νατριουρητικό πεπτίδιο εγκεφάλου, κοιλιακή δυσλειτουργία, δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας, καρδιακή ανεπάρκεια, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια, συμφορητική καρδιομυοπάθεια, διαστολική δυσλειτουργία, κλάσμα εξώθησης μειωμένο και κοιλιακή ανεπάρκεια, ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας και υποκινησία του κοιλιακού τοιχώματος.

^δ Δεν περιλαμβάνει αιμορραγία γαστρεντερικού και αιμορραγία του ΚΝΣ. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται υπό την κατηγορία οργανικού συστήματος γαστρεντερικές διαταραχές και την κατηγορία οργανικού συστήματος διαταραχές του νευρικού συστήματος, αντίστοιχα.

^ε Περιλαμβάνει φαρμακευτικό εξάνθημα, ερύθημα, πολύμορφο ερύθημα, ερύθρωση, αποφολιδωτικό εξάνθημα, γενικευμένο ερύθημα, εξάνθημα γεννητικών οργάνων, κεγχροειδές ερύθρσασμα, κεγχροειδή ακμή, κεγχροειδή αδενίτιδα, φλυκταινώδη ψωρίαση, εξάνθημα, εξάνθημα ερυθηματώδες, εξάνθημα θυλακιώδες, εξάνθημα γενικευμένο, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησμώδες, εξάνθημα φλυκταινώδες, εξάνθημα φυσαλιδώδες, αποφολίδωση δέρματος, ερεθισμός δέρματος, τοξικό εξάνθημα δέρματος, κνίδωση φλυκταινώδη και αγγειοιδικό εξάνθημα.

^{στ} Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις συνδρόμου Stevens-Johnson. Δεν θα μπορούσε να εκτιμηθεί εάν αυτές οι βλεννογονοδερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις είχαν άμεση σχέση με τη δασατινίμη ή με συγχρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν.

^ζ Μυοσκελετικός πόνος που αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια ή μετά τη διακοπή της θεραπείας

^η Η συχνότητα αναφέρθηκε ως συχνή σε παιδιατρικές μελέτες.

^θ Οίδημα λόγω βαρύτητας, εντοπισμένο οίδημα, περιφερικό οίδημα.

^α Οίδημα του επιπεφυκότα, οίδημα του οφθαλμού, διόγκωση του οφθαλμού, οίδημα βλεφάρου, οίδημα προσώπου, οίδημα χειλέων, οίδημα της ωχράς κηλίδας, οίδημα του στόματος, οίδημα του κόγχου, περικογχικό οίδημα, διόγκωση προσώπου.

^β Υπερφόρτωση με υγρά, κατακράτηση υγρών, οίδημα του γαστρεντερικού σωλήνα, γενικευμένο οίδημα, περιφερικό οίδημα, οίδημα, οίδημα λόγω καρδιοπάθειας, περινεφρική συλλογή, οίδημα μετά από θεραπευτικό χειρισμό, σπλαγχνικό οίδημα.

^κ Διόγκωση γεννητικών οργάνων, οίδημα στη θέση τομής, οίδημα γεννητικών οργάνων, οίδημα πέους, διόγκωση πέους, οίδημα οσχέου, διόγκωση δέρματος, διόγκωση όρχεων, αιδοιοκολπική διόγκωση.

* Για επιπλέον λεπτομέρειες, βλ. παράγραφο "Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών"

Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μυελοκαταστολή

Η θεραπεία με δασατινίμη σχετίζεται με αναιμία, ουδετεροπενία και θρομβοπενία. Η εμφάνισή τους είναι πιο πρόωπη και πιο συχνή σε ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ από αυτή σε χρόνιας φάσης ΧΜΛ (βλ. παράγραφο 4.4).

Αιμορραγία

Σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες αιμορραγιών, που κυμαίνονται από πετέχειες και επίσταξη έως γαστρεντερική αιμορραγία και αιμορραγία του ΚΝΣ, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατακράτηση υγρών

Διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως πλευρική συλλογή, ασκίτης, πνευμονικό οίδημα και περικαρδιακή συλλογή με ή χωρίς επιπολής οίδημα μπορούν συνολικά να περιγραφούν ως «κατακράτηση υγρών». Στην μελέτη με νεοδιαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών, οι σχετιζόμενες με τη δασατινίμη ανεπιθύμητες ενέργειες κατακράτησης υγρών περιελάμβαναν πλευρική συλλογή (28%), επιπολής οίδημα (14%), πνευμονική υπέρταση (5%), γενικευμένο οίδημα (4%) και περικαρδιακή συλλογή (4%). Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια /καρδιακή δυσλειτουργία και πνευμονικό οίδημα αναφέρθηκαν σε ποσοστό <2% των ασθενών.

Το αθροιστικό ποσοστό των σχετιζόμενων με τη δασατινίμη συμβαμάτων πλευρικής συλλογής (όλων των βαθμών) με την πάροδο του χρόνου ήταν 10% στους 12 μήνες, 14% στους 24 μήνες, 19% στους 36 μήνες, 24% στους 48 μήνες και 28% στους 60 μήνες. Συνολικά 46 ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη εμφάνισαν υποτροπιάζοντα συμβάματα πλευρικής συλλογής. Δεκαεπτά ασθενείς εμφάνισαν 2 ξεχωριστές ανεπιθύμητες ενέργειες, 6 ασθενείς εμφάνισαν 3 ανεπιθύμητες ενέργειες, 18 ασθενείς εμφάνισαν 4 έως 8 ανεπιθύμητες ενέργειες και 5 ασθενείς εμφάνισαν > 8 συμβάματα πλευρικής συλλογής.

Ο διάμεσος χρόνος έως το πρώτο σχετιζόμενο με τη δασατινίμη σύμβαμα πλευρικής συλλογής 1 ου ή βαθμού 2 ήταν 114 εβδομάδες (εύρος: 4 έως 299 εβδομάδες). Λιγότεροι από το 10% των ασθενών με πλευρική συλλογή εμφάνισαν σοβαρή (βαθμού 3 ή 4) σχετιζόμενη με τη δασατινίμη πλευρική συλλογή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση σχετιζόμενου με τη δασατινίμη συμβάματος πλευρικής συλλογής βαθμού ≥ 3 ήταν 175 εβδομάδες (εύρος: 114 έως 274 εβδομάδες). Η διάμεση διάρκεια της σχετιζόμενης με τη δασατινίμη πλευρικής συλλογής (όλων των βαθμών) ήταν 283 ημέρες (~40 εβδομάδες).

Η πλευρική συλλογή συνήθως ήταν αναστρέψιμη και αντιμετωπίστηκε με προσωρινή διακοπή της θεραπείας με δασατινίμη και χρήση διουρητικών ή άλλων κατάλληλων μέτρων υποστηρικτικής φροντίδας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν δασατινίμη και εμφάνισαν σχετιζόμενη με το φάρμακο πλευρική συλλογή (n=73), στους 45 (62%) έγινε προσωρινή διακοπή της χορήγησης και στους 30 (41%) μείωση της δόσης. Επιπλέον, οι 34 (47%) έλαβαν διουρητικά, οι 23 (32%) έλαβαν κορτικοστεροειδή και οι 20 (27%) έλαβαν κορτικοστεροειδή μαζί με διουρητικά.

Εννέα (12%) ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπευτική παρακέντηση θώρακος.

Το έξι τοις εκατό των ασθενών που έλαβαν δασατινίμη διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας σχετιζόμενης με το φάρμακο πλευρικής συλλογής. Η πλευρική συλλογή δεν επηρέασε την ικανότητα των ασθενών να επιτύχουν ανταπόκριση. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν δασατινίμη και εμφάνισαν πλευρική συλλογή, το 96% πέτυχαν cCCyR, το 82% πέτυχαν MMR και το 50% πέτυχαν MR4.5 παρά τις προσωρινές διακοπές της χορήγησης ή τις αναπροσαρμογές της δόσης.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τους ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ και προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά χυλοθώρακα σε ασθενείς που παρουσίασαν πλευρική συλλογή.

Ορισμένα περιστατικά χυλοθώρακα υποχώρησαν με τη διακοπή, την προσωρινή διακοπή ή τη μείωση της δόσης της δασατινίμης, αλλά για τα περισσότερα περιστατικά χρειάστηκε και πρόσθετη θεραπεία.

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ)

Έχει αναφερθεί ΠΑΥ (προ-τριχοειδής πνευμονική αρτηριακή υπέρταση επιβεβαιωμένη με καθετηριασμό δεξιάς καρδιάς) σε σχέση με τη έκθεση σε δασατινίμη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, αναφέρθηκε ΠΑΥ μετά την έναρξη της θεραπείας με dasatinib, συμπεριλαμβανομένης θεραπείας μετά από περισσότερο από ένα χρόνο. Ασθενείς στους οποίους αναφέρθηκε ΠΑΥ κατά τη θεραπεία με δασατινίμη συχνά ελάμβαναν συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα ή είχαν συννοσηρότητες επιπροσθέτως της υποκείμενης κακοήθειας. Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στις αιμοδυναμικές και κλινικές παραμέτρους σε ασθενείς με ΠΑΥ μετά τη διακοπή της θεραπείας με δασατινίμη.

Παράταση του διαστήματος QT

Στην μελέτη Φάσης III με ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, ένας ασθενής (<1%) από τους ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη είχε QTcF >500 msec μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν αναφέρθηκαν επιπρόσθετοι ασθενείς να έχουν QTcF >500 msec μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών.

Σε 5 κλινικές μελέτες Φάσης II σε ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με ιματιπίνη, ελήφθησαν επαναλαμβανόμενα ΗΚΓ κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε προκαθορισμένα χρονικά σημεία και αξιολογήθηκαν κεντρικά για 865 ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη 70 mg δύο φορές ημερησίως. Το διάστημα QT διορθώθηκε ως προς την καρδιακή συχνότητα με τη μέθοδο του Fridericia. Σε όλα τα σημεία μετά τη δόση στην ημέρα 8, οι διάμεσες μεταβολές από την έναρξη στο διάστημα QTcF ήταν 4-6 msec, με σχετικό άνω διάστημα εμπιστοσύνης 95%, <7 msec. Από τους 2.182 ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με ιματιπίνη, που έλαβαν δασατινίμη σε κλινικές μελέτες, οι 15 (1%) είχαν ως ανεπιθύμητη ενέργεια παράταση του QTc. Είκοσι ένας ασθενείς (1%) παρουσίασαν QTcF >500 msec (βλ. παράγραφο 4.4).

Καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ή ιστορικό καρδιακής νόσου, θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά για σημάδια ή συμπτώματα σχετιζόμενα με καρδιακή δυσλειτουργία και θα πρέπει να αξιολογούνται και να λαμβάνουν κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β έχει αναφερθεί σε συνδυασμό με BCR-ABL TKI. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη μελέτη Φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης σε ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με ιματιπίνη (μέση διάρκεια θεραπείας 30 μηνών), η συχνότητα εμφάνισης πλευρικής συλλογής και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας/καρδιακής δυσλειτουργίας, ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν 100 mg δασατινίμη μία φορά ημερησίως, σε σχέση με εκείνους που έλαβαν 70 mg δασατινίμη δύο φορές ημερησίως. Μυελοκαταστολή αναφέρθηκε επίσης λιγότερο συχνά στην ομάδα θεραπείας των 100 mg μία φορά ημερησίως (βλ. κάτωθι Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας στην ομάδα των 100 mg μία φορά ημερησίως ήταν 37 μήνες (εύρος 1-91 μήνες). Τα αθροιστικά ποσοστά επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν στην ομάδα της συνιστώμενης δόσης έναρξης των 100 mg μία φορά ημερησίως παρουσιάζονται στον Πίνακα 6α.

Πίνακας 6α: Επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε μία φάσης 3 μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης (ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ και δυσανεξία ή αντίσταση στη ιματιπίνη)^a

	Ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 2 ετών		Ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 5 ετών		Ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 7 ετών	
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3/4	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3/4	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3/4
Προτιμώμενος όρος	Ποσοστό (%) ασθενών					
Διάρροια	27	2	28	2	28	2

Κατακράτηση υγρών	34	4	42	6	48	7
Επιπολής οίδημα	18	0	21	0	22	0
Πλευρική συλλογή	18	2	24	4	28	5
Γενικευμένο οίδημα	3	0	4	0	4	0
Περικαρδιακή συλλογή	2	1	2	1	3	1
Πνευμονική υπέρταση	0	0	0	0	2	1
Αιμορραγία	11	1	11	1	12	1
Αιμορραγία γαστρεντερικού	2	1	2	1	2	1

^a Αποτελέσματα από τη Φάσης 3 μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης που αναφέρθηκαν για τον πληθυσμό με συνιστώμενη δόση έναρξης τα 100 mg μία φορά ημερησίως (n=165)

Στη μελέτη Φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης σε ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ και Ph+ ΟΛΛ, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 14 μήνες για ταχέως εξελισσόμενη φάσης ΧΜΛ, 3 μήνες για μυελογενή βλαστική ΧΜΛ, 4 μήνες για λεμφοειδή βλαστική ΧΜΛ και 3 μήνες για Ph+ ΟΛΛ. Στον Πίνακα 6β παρουσιάζονται επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στην ομάδα της συνιστώμενης δόσης έναρξης των 140 mg μία φορά ημερησίως. Επιπλέον, μελετήθηκε και το δοσολογικό σχήμα των 70 mg δύο φορές ημερησίως. Το δοσολογικό σχήμα των 140 mg μία φορά ημερησίως επέδειξε συγκρίσιμο προφίλ αποτελεσματικότητας με το δοσολογικό σχήμα των 70 mg δύο φορές ημερησίως, αλλά πιο ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας.

Πίνακας 6β: Επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στη μελέτη φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης: Προχωρημένης φάσης ΧΜΛ και Ph+ ΟΛΛ^a

Προτιμώμενος όρος	140 mg μία φορά ημερησίως n = 304	
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3/4
	Ποσοστό (%) ασθενών	
Διάρροια	28	3
Κατακράτηση υγρών	33	7
Επιπολής οίδημα	15	< 1
Πλευρική συλλογή	20	6
Γενικευμένο οίδημα	2	0
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια /καρδιακή δυσλειτουργία ^β	1	0
Περικαρδιακή συλλογή	2	1
Πνευμονικόίδημα	1	1
Αιμορραγία	23	8
Αιμορραγία γαστρεντερικού	8	6

^a Αποτελέσματα από τη Φάσης 3 μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης που αναφέρθηκαν για τον πληθυσμό με συνιστώμενη δόση έναρξης τα 140 mg μία φορά ημερησίως (n=304) στα 2 έτη τελικής παρακολούθησης της μελέτης.

^β Περιλαμβάνει κοιλιακή δυσλειτουργία, καρδιακή ανεπάρκεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια, συμφορητική καρδιομυοπάθεια, διαστολική δυσλειτουργία, μειωμένο κλάσμα εξώθησης και κοιλιακή ανεπάρκεια.

Επιπλέον, υπήρχαν δύο μελέτες σε συνολικά 161 παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ, στις οποίες η δασατινίμη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Στην κύρια μελέτη, 106 παιδιατρικοί ασθενείς έλαβαν δασατινίμη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στο πλαίσιο συνεχούς δοσολογικού σχήματος. Σε μία υποστηρικτική μελέτη, από τους 55 παιδιατρικούς ασθενείς, 35 έλαβαν δασατινίμη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στο πλαίσιο μη συνεχούς δοσολογικού σχήματος (δύο εβδομάδες υπό θεραπεία και εν συνεχεία μία ή δύο εβδομάδες χωρίς θεραπεία) και 20 έλαβαν δασατινίμη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στο πλαίσιο συνεχούς δοσολογικού σχήματος. Μεταξύ των 126 παιδιατρικών ασθενών με Ph+ ΟΛΛ που αντιμετωπίστηκαν με δασατινίμη στο πλαίσιο συνεχούς δοσολογικού σχήματος, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 23,6 μήνες (εύρος 1,4 έως 33 μήνες).

Από τους 126 παιδιατρικούς ασθενείς με Rh+ ΟΛΛ υπό συνεχές δοσολογικό σχήμα, 2 (1,6%) εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε αυτές τις δύο παιδιατρικές μελέτες με συχνότητα $\geq 10\%$ σε ασθενείς υπό συνεχές δοσολογικό σχήμα παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Επισημαίνεται ότι πλευρική συλλογή αναφέρθηκε σε 7 (5,6%) ασθενείς σε αυτήν την ομάδα και, ως εκ τούτου, δεν συμπεριλαμβάνεται στον πίνακα.

Πίνακας 7: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε $\geq 10\%$ των παιδιατρικών ασθενών με Rh+ ΟΑΛ που αντιμετωπίστηκαν με δασατινίμη υπό συνεχές δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (N=126)^a

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Ποσοστό (%) ασθενών	
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3/4
Εμπύρετη ουδετεροπενία	27,0	26,2
Ναυτία	20,6	5,6
Έμετος	20,6	4,8
Κοιλιακό άλγος	14,3	3,2
Διάρροια	12,7	4,8
Πυρεξία	12,7	5,6
Κεφαλαλγία	11,1	4,8
Μειωμένη όρεξη	10,3	4,8
Κόπωση	10,3	0

^a Στην κύρια μελέτη, από το σύνολο των 106 ασθενών, 24 ασθενείς έλαβαν την κόνι για πόσιμο εναίωρημα τουλάχιστον μία φορά, ενώ 8 από αυτούς έλαβαν αποκλειστικά το σκεύασμα της κόνεως για πόσιμο εναίωρημα.

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις

Αιματολογία

Στη μελέτη Φάσης III νεοδιαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, οι ακόλουθες μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκαν μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών σε ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη: ουδετεροπενία (21%), θρομβοπενία (19%), και αναιμία (10%). Μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών, τα αθροιστικά ποσοστά της ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας και αναιμίας ήταν 29%, 22% και 13% αντίστοιχα.

Στους ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ που έλαβαν δασατινίμη, που εμφάνισαν μυελοκαταστολή βαθμού 3 ή 4, η ανάρρωση γενικά συνέβη μετά από σύντομες διακοπές στη δόση και/ή μειώσεις και μόνιμη διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκε στο 1,6% των ασθενών μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών. Μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών, το αθροιστικό ποσοστό της οριστικής διακοπής της θεραπείας λόγω μυελοκαταστολής βαθμού 3 ή 4 ήταν 2,3%.

Σε ασθενείς με ΧΜΛ με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με ιματιπίνη, οι κυτταροπενίες (θρομβοπενία, ουδετεροπενία και αναιμία) ήταν ένα σταθερό εύρημα. Ωστόσο, η παρουσία κυτταροπενιών εξαρτιόταν καθαρά από το στάδιο της ασθένειας. Η συχνότητα των μη φυσιολογικών αιματολογικών τιμών βαθμού 3 ή 4 παρουσιάζεται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Αιματολογικές εργαστηριακές μη φυσιολογικές τιμές βαθμών CTC 3/4 σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με ιματιπίνη^a

	Χρόνια φάση (n= 165) ^β	Ταχέως εξελισσόμενη φάση (n= 157) ^γ	Μυελογενής βλαστική φάση (n= 74) ^γ	Λεμφοειδής βλαστική φάση και Ph+ ΟΑΛ (n= 168) ^γ
	Ποσοστό (%) ασθενών			
Αιματολογικές παράμετροι				
Ουδετεροπενία	36	58	77	76
Θρομβοπενία	23	63	78	74
Αναιμία	13	47	74	44

^a Αποτελέσματα από τη Φάσης 3 μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης που αναφέρθηκαν στο τέλος της διетуός περιόδου παρακολούθησης της μελέτης.

^β Αποτελέσματα από τη μελέτη CA180-034 για την ομάδα της συνιστώμενης δόσης των 100 mg μία φορά ημερησίως.

^γ Αποτελέσματα από τη μελέτη CA180-035 για την ομάδα της συνιστώμενης δόσης των 140 mg μία φορά ημερησίως. Βαθμοί CTC: ουδετεροπενία (Βαθμός 3 $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$, Βαθμός 4 $< 0,5 \times 10^9/l$), θρομβοπενία (Βαθμός 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, Βαθμός 4 $< 25 \times 10^9/l$), αναιμία (αιμοσφαιρίνη Βαθμός 3 $\geq 65 - < 80$ g/l, Βαθμός 4 < 65 g/l).

Το άθροισμα των βαθμού 3 ή 4 κυτταροπενιών σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με 100 mg μία φορά ημερησίως ήταν παρόμοια στα 2 και 5 έτη περιλαμβάνοντας: ουδετεροπενία (35% έναντι 36%), θρομβοπενία (23% έναντι 24%) και αναιμία (13% έναντι 13%).

Σε ασθενείς που παρουσίασαν μυελοκαταστολή βαθμού 3 ή 4, η ανάρρωση ήρθε γενικά μετά από σύντομες διακοπές στη δόση και/ή μειώσεις και μόνιμη διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκε στο 5% των ασθενών. Οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία χωρίς περαιτέρω ένδειξη μυελοκαταστολής.

Βιοχημεία

Στην μελέτη νεοδιαγνωσθείσας χρόνιας φάσης ΧΜΛ, υποφωσφοραιμία βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκε στο 4% των ασθενών που έλαβαν δασατινίμη και αυξήσεις βαθμού 3 ή 4 των τρανσαμινασών, κρεατινίνης και της χολερυθρίνης αναφέρθηκαν στο $\leq 1\%$ των ασθενών μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών. Μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών το αθροιστικό ποσοστό της υποφωσφοραιμίας βαθμού 3 ή 4 ήταν 7%, των αυξήσεων βαθμού 3 ή 4 της κρεατινίνης και της χολερυθρίνης ήταν 1% και των αυξήσεων βαθμού 3 ή 4 των τρανσαμινασών παρέμεινε στο 1%. Δεν υπήρχε διακοπή της θεραπείας με δασατινίμη λόγω αυτών των βιοχημικών εργαστηριακών παραμέτρων.

Διетής παρακολούθηση

Αυξήσεις βαθμού 3 ή 4 των τρανσαμινασών ή της χολερυθρίνης αναφέρθηκαν στο 1% των ασθενών σε χρόνια φάση ΧΜΛ (με αντίσταση ή δυσανεξία σε ιματιμπίνη), αλλά οι αυξήσεις αναφέρθηκαν με αυξημένη συχνότητα στο 1 έως 7% των ασθενών σε προχωρημένη φάση ΧΜΛ και Ph+ ΟΛΛ. Αντιμετωπίστηκε συνήθως με μείωση ή διακοπή της δόσης. Στη μελέτη Φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης σε χρόνια φάση ΧΜΛ, αυξήσεις τρανσαμινασών ή χολερυθρίνης βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκαν σε $\leq 1\%$ των ασθενών με χρόνιας φάσης ΧΜΛ, με παρόμοια χαμηλή συχνότητα στις τέσσερις ομάδες θεραπείας. Στη μελέτη Φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης στην προχωρημένη φάση ΧΜΛ και στην Ph+ ΟΛΛ, αυξήσεις βαθμού 3 ή 4 των τρανσαμινασών ή της χολερυθρίνης αναφέρθηκαν στο 1% έως 5% των ασθενών σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

Περίπου 5% από τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε δασατινίμη που είχαν φυσιολογικά επίπεδα κατά την έναρξη παρουσίασαν παροδική υπασβεστιαμία βαθμού 3 ή 4 σε κάποια χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης. Σε γενικές γραμμές, δεν υπήρχε καμία συσχέτιση του μειωμένου ασβεστίου με κλινικά συμπτώματα. Οι ασθενείς που ανέπτυξαν υπασβεστιαμία βαθμού 3 ή 4 συχνά ανέκρωσαν με από του στόματος συμπληρώματα ασβεστίου.

Υπασβεστιαμία, υποκαλαιμία και υποφωσφοραιμία βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκαν σε ασθενείς όλων των φάσεων ΧΜΛ, όμως αναφέρθηκαν με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με μυελογενούς ή λεμφοειδούς βλαστικής φάσης ΧΜΛ και Ph+ ΟΛΛ. Αυξήσεις της κρεατινίνης βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκαν σε $< 1\%$ των ασθενών σε χρόνια φάση ΧΜΛ και αναφέρθηκαν με αυξημένη συχνότητα σε 1 έως 4% των ασθενών σε προχωρημένης φάσης ΧΜΛ.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας της δασατινίμης ως μονοθεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP ήταν συγκρίσιμο με το προφίλ ασφάλειας στους ενήλικες. Το προφίλ ασφάλειας της δασατινίμης χορηγούμενο σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ ήταν σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της δασατινίμης σε ενήλικες και τις αναμενόμενες επιδράσεις της χημειοθεραπείας, με εξαίρεση το χαμηλότερο ποσοστό πλευρικής συλλογής σε παιδιατρικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους ενήλικες.

Στις παιδιατρικές μελέτες ΧΜΛ, τα ποσοστά μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών ήταν συνεπή προς το γνωστό προφίλ εργαστηριακών παραμέτρων στους ενήλικες.

Στις παιδιατρικές μελέτες της ΟΛΛ, τα ποσοστά μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών ήταν συνεπή προς το γνωστό προφίλ εργαστηριακών παραμέτρων στους ενήλικες, εντός του πλαισίου ενός ασθενούς με οξεία λευχαιμία που λαμβάνει βασικό σχήμα χημειοθεραπείας.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ενώ το προφίλ ασφαλείας της δασατινίμης στους ηλικιωμένους ήταν παρόμοιο με εκείνο του νεότερου πληθυσμού, οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι πιθανότερο να εμφανίσουν συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κόπωση, πλευρική συλλογή, δύσπνοια, βήχα, αιμορραγία του κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα και διαταραχή της όρεξης καθώς επίσης και λιγότερο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως διάταση της κοιλίας, ζάλη, περικαρδιακή συλλογή, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και μείωση του σωματικού βάρους και πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία με υπερδοσολογία της δασατινίμης στις κλινικές μελέτες περιορίζεται σε μεμονωμένα περιστατικά. Η υψηλότερη υπερδοσολογία 280 mg ημερησίως επί μία εβδομάδα αναφέρθηκε σε δύο ασθενείς, που εμφάνισαν και οι δύο σημαντική μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Επειδή η δασατινίμη συσχετίζεται με μυελοκαταστολή βαθμού 3 ή 4 (βλ. παράγραφο 4.4), οι ασθενείς που λαμβάνουν δόση υψηλότερη από τη συνιστώμενη, πρέπει να παρακολουθούνται στενά για εκδήλωση μυελοκαταστολής και να τους χορηγείται κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EA02

Φαρμακοδυναμική

Η δασατινίμη παρεμποδίζει τη δράση της κινάσης BCR-ABL και των κινασών της οικογένειας SRC μαζί με έναν αριθμό άλλων επιλεγμένων ογκογενετικών κινασών περιλαμβανομένης της c-KIT, κινάσες υποδοχείς της εφρίνης (EPH), και υποδοχείς της PDGFβ. Η δασατινίμη είναι ένα ισχυρό υπονανομοριακός αναστολέας της κινάσης BCR-ABL με δραστηριότητα σε συγκέντρωση 0,6-0,8 nM. Ενώνεται με αμφοτέρους την ενεργό και την ανενεργό διαμόρφωση του ενζύμου BCR-ABL.

Μηχανισμός δράσης

In vitro, η δασατινίμη είναι δραστικό σε λευχαιμικές κυτταρικές γραμμές που αντιπροσωπεύουν ποικιλίες ευαίσθητες στη ιματιμπίνη και ανθεκτικές στη νόσο. Αυτές οι μη κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η δασατινίμη μπορεί να ξεπεράσει την αντίσταση στη ιματιμπίνη που προέρχεται από την υπερέκφραση του BCR-ABL, τις μεταλλάξεις της περιοχής της κινάσης του BCR-ABL, την ενεργοποίηση εναλλακτικών οδών σήμανσης που εμπλέκουν την οικογένεια κινασών του SRC (LYN, HCK), και την υπερέκφραση της γονιδιακής αντίστασης σε πολλές ουσίες. Επιπλέον, η δασατινίμη αναστέλλει την οικογένεια των κινασών του SRC σε υπονανομοριακή συγκέντρωση.

In vivo, σε ξεχωριστά πειράματα με χρήση μοντέλων ποντικών για την ΧΜΛ, η δασατινίμη παρεμπόδιζε την εξέλιξη της χρόνιας ΧΜΛ σε βλαστική φάση και επιμήκυνε την επιβίωση των ποντικών που έφεραν γραμμές κυττάρων από ασθενείς με ΧΜΛ που αναπτύχθηκαν σε διάφορα μέρη, περιλαμβανομένου και του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Στη μελέτη Φάσης I, παρατηρήθηκαν αιματολογικές και κυτταρογενετικές ανταποκρίσεις σε όλες τις φάσεις της ΧΜΛ και στην Ph+ ΟΛΛ στους πρώτους 84 ασθενείς που χορηγήθηκε και παρακολούθησαν για μέχρι και 27 μήνες. Οι ανταποκρίσεις διατηρούνταν σε όλες τις φάσεις της ΧΜΛ και της Ph+ ΟΛΛ.

Διεξήχθησαν τέσσερις κλινικές μελέτες μονού σκέλους, μη ελεγχόμενες, ανοικτής επισήμανσης, Φάσης II για να ορισθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δασατινίμπης σε ασθενείς με ΧΜΛ σε φάση χρόνια, ταχέως εξελισσόμενη ή μυελογενούς βλαστικής φάσης, που ήταν είτε ανθεκτικοί ή με δυσανεξία στη ιματιπίνη. Μία τυχαιοποιημένη μη συγκριτική μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς χρόνιας φάσης που απέτυχαν στην αρχική θεραπεία με 400 ή 600 mg ιματιπίνη. Η δόση έναρξης δασατινίμπης ήταν 70 mg δασατινίμπης δύο φορές ημερησίως. Μεταβολές της δόσης επιτράπησαν για τη βελτίωση της δράσης ή την αντιμετώπιση της τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.2). Διεξήχθησαν δύο τυχαιοποιημένες ανοικτής επισήμανσης μελέτες Φάσης III για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της δασατινίμπης χορηγούμενου μία φορά ημερησίως, σε σύγκριση με δασατινίμπη χορηγούμενου δύο φορές ημερησίως. Επιπλέον διεξήχθη μία ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, συγκριτική μελέτη Φάσης III σε ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα χρόνια φάσης ΧΜΛ.

Η αποτελεσματικότητα της δασατινίμπης βασίζεται σε αιματολογικά και κυτταρογενετικά ποσοστά ανταπόκρισης.

Η διάρκεια της ανταπόκρισης και τα εκτιμώμενα ποσοστά επιβίωσης παρέχουν επιπλέον αποδείξεις του κλινικού οφέλους της δασατινίμπης.

Συνολικά αξιολογήθηκαν 2.712 ασθενείς σε κλινικές μελέτες: από αυτούς το 23% ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών και το 5% ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών.

Χρόνια φάση της ΧΜΛ - Νεοδιαγνωσθείσα

Μία διεθνής ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη Φάσης III διεξήχθη σε ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε η δασατινίμπη 100 mg μία φορά ημερησίως ή ιματιπίνη 400 mg μία φορά ημερησίως. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό επιβεβαιωμένης ολόκληρης κυτταρογενετικής ανταπόκρισης (cCCyR) σε 12 μήνες. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλαμβάνουν το χρόνο σε cCCyR (μέτρηση της αντοχής της ανταπόκρισης), το χρόνο μέχρι την cCCyR, ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (MMR), τον χρόνο μέχρι το MMR, επιβίωση χωρίς επιδείνωση (PFS) και την συνολική επιβίωση (OS). Άλλα σχετικά δεδομένα αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν CCyR και συνολικά ποσοστά μοριακής ανταπόκρισης (CMR). Η μελέτη συνεχίζεται.

Συνολικά 519 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα θεραπείας: 259 στη δασατινίμπη και 260 στη ιματιπίνη. Τα χαρακτηριστικά της έναρξης ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας σε σχέση με την ηλικία (η διάμεση ηλικία ήταν 46 ετών για την ομάδα δασατινίμπης και 49 ετών για την ομάδα ιματιπίνης με 10% και 11% των ασθενών 65 ετών ή άνω, αντιστοίχως), το φύλο (γυναίκες 44% και 37% αντιστοίχως), και τη φυλή (Λευκή 51% και 55%, Ασιατική 42% και 37% αντιστοίχως). Στην έναρξη, η κατανομή της κλίμακας Hasford ήταν παρόμοια στις ομάδες θεραπείας δασατινίμπης και ιματινίμπης (χαμηλός κίνδυνος: 33% και 34%, μέτριος κίνδυνος: 48% και 47%, υψηλός κίνδυνος: 19% και 19% αντιστοίχως).

Με ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών, το 85% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα δασατινίμπης και 81% που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα ιματιπίνης ελάμβαναν ακόμα θεραπεία πρώτης γραμμής. Η διακοπή μέσα σε 12 μήνες λόγω της επιδείνωσης της νόσου συνέβη στο 3% των ασθενών που λάμβανε θεραπεία με δασατινίμπης και 5% των ασθενών που λάμβανε θεραπεία με ιματιπίνη.

Με ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών, το 60% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα δασατινίμης και το 63% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα ιματιμπίνης ελάμβαναν ακόμα θεραπεία πρώτης γραμμής.

Η διακοπή μέσα σε 60 μήνες λόγω της επιδείνωσης της νόσου συνέβη στο 11% των ασθενών που λάμβανε θεραπεία με δασατινίμη και 14% των ασθενών που λάμβανε θεραπεία με ιματιμπίνη.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Ένα στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών στην ομάδα δασατινίμης πέτυχε ένα cCCyR σε σχέση με τους ασθενείς στην ομάδα ιματιμπίνης μέσα στους πρώτους 12 μήνες της θεραπείας. Η αποτελεσματικότητα της δασατινίμης αποδείχθηκε σταθερά σε όλες τις διάφορες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, του φύλου, της φυλής και της έναρξης της κλίμακας Hasford.

Πίνακας 9: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από μία μελέτη φάσης 3 σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ

	δασατινίμη n= 259	ιματινίμη n= 260	p-value
Ποσοστά ανταπόκρισης (95% CI)			
Κυτταρογενετική ανταπόκριση			
σε 12 μήνες			
cCCyR ^α	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1-71,9)	p< 0,007*
CCyR ^β	85,3% (80,4–89,4)	73,5% (67,7–78,7)	
σε 24 μήνες			
cCCyR ^α	80,3%	74,2%	
CCyR ^β	87,3%	82,3%	
σε 36 μήνες			
cCCyR ^α	82,6%	77,3%	
CCyR ^β	88,0%	83,5%	
σε 48 μήνες			
cCCyR ^α	82,6%	78,5%	
CCyR ^β	87,6%	83,8%	
σε 60 μήνες			
cCCyR ^α	83,0%	78,5%	
CCyR ^β	88,0%	83,8%	
Μείζων μοριακή ανταπόκριση ^γ			
12 μήνες	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p<0,00003*
24 μήνες	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	
36 μήνες	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	
48 μήνες	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	
60 μήνες	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	
Ποσοστό κινδύνου (HR)			
σε 12 μήνες (99,99% CI)			
Χρόνος έως cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p<0,0001*
Χρόνος έως MMR	2,01 (1,2-3,4)		p<0,0001*
Αντοχή της cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p<0,035
σε 24 μήνες (95% CI)			
Χρόνος έως cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		—
Χρόνος έως MMR	1,69 (1,34-2,12)		—
Αντοχή της cCCyR	0,77 (0,55-1,10)		—
σε 36 μήνες (95% CI)			
Χρόνος έως cCCyR	1,48 (1,22-1,80)		—
Χρόνος έως MMR	1,59 (1,28-1,99)		—
Αντοχή της cCCyR	0,77 (0,53-1,11)		—
σε 48 μήνες (95% CI)			
Χρόνος έως cCCyR	1,45 (1,20-1,77)		—
Χρόνος έως MMR	1,55 (1,26-1,91)		—
Αντοχή της cCCyR	0,81 (0,56-1,17)		—
σε 60 μήνες (95% CI)			

Χρόνος έως cCCyR	1,46 (1,20-1,77)	p = 0,0001
Χρόνος έως MMR	1,54 (1,25-1,89)	p<0,0001
Αντοχή της cCCyR	0,79 (0,55-1,13)	p = 0,1983

^α Επιβεβαιωμένη ολοκληρωμένη κυτταρογενετική ανταπόκριση (cCCyR) ορίζεται ως η ανταπόκριση που αναφέρεται σε δύο συνεχόμενες περιπτώσεις (τουλάχιστον με διαφορά 28 ημερών).

^β Ολοκληρωμένη κυτταρογενετική ανταπόκριση (cCCyR) βασίζεται σε μία αξιολόγηση κυτταρογενετικής ανταπόκρισης μυελού των οστών.

^γ Η μείζων μοριακή ανταπόκριση (σε οποιαδήποτε στιγμή) ορίστηκε ως ποσοστά BCR-ABL $\leq 0,1\%$ σε σχέση με RQ-PCR σε δείγματα περιφερικού αίματος σύμφωνα με τα πρότυπα του Διεθνούς συστήματος μονάδας μέτρησης. Αυτά είναι αθροιστικά ποσοστά που αντιπροσωπεύουν την ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης για το δηλωμένο χρονοδιάγραμμα.

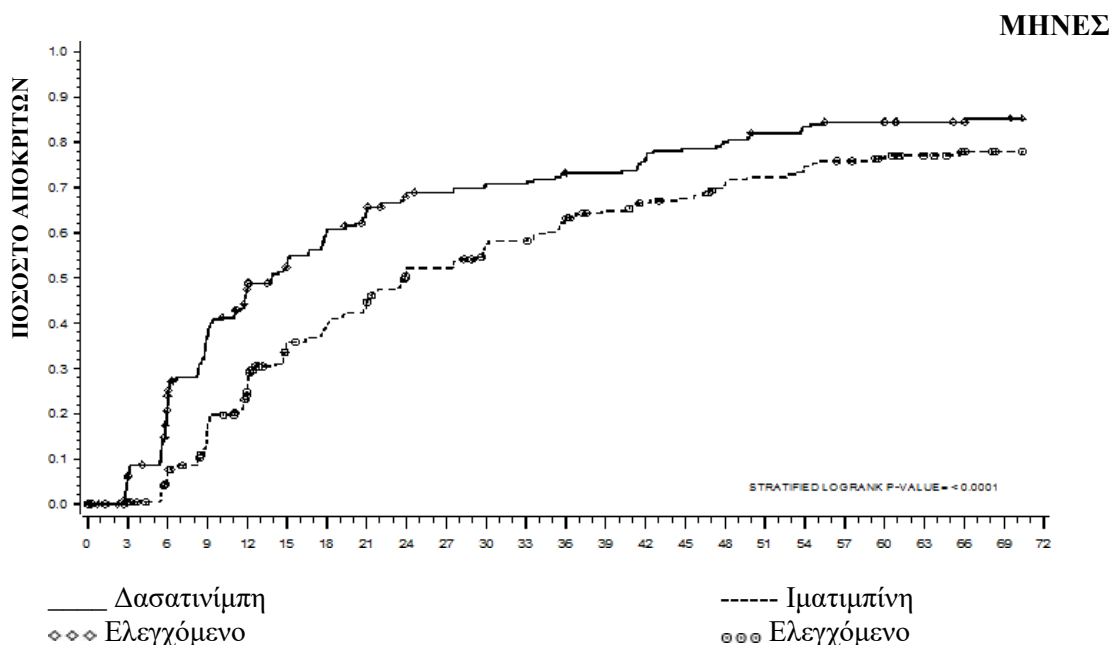
* Προσαρμοσμένο για τον Βαθμό Hasford και σημειωμένη στατιστική σημαντικότητα σε προκαθορισμένο επίπεδο σημαντικότητας.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης

Μετά από 60 μήνες διάρκεια παρακολούθησης, ο διάμεσος χρόνος στο cCCyR ήταν 3,1 μήνες στην ομάδα δασατινίμπης και 5,8 μήνες στην ομάδα ιματιμπίνης σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο CCyR. Ο διάμεσος χρόνος στην MMR μετά από 60 μήνες διάρκεια παρακολούθησης ήταν 9,3 μήνες στην ομάδα δασατινίμπης και 15,0 μήνες στην ομάδα ιματιμπίνης σε ασθενείς με MMR. Τα αποτελέσματα αυτά συμβαδίζουν με αυτά που φαίνονται στους 12, 24 και 36 μήνες.

Ο χρόνος έως τη MMR παρουσιάζεται γραφικά στο Σχεδιάγραμμα 1. Ο χρόνος έως τη MMR ήταν σταθερά μικρότερος στους ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που έλαβαν ιματιμίνη.

Σχεδιάγραμμα 1: Εκτίμηση Kaplan-Meier για το χρόνο μέχρι τη μείζονα μοριακή ανταπόκριση (MMR)



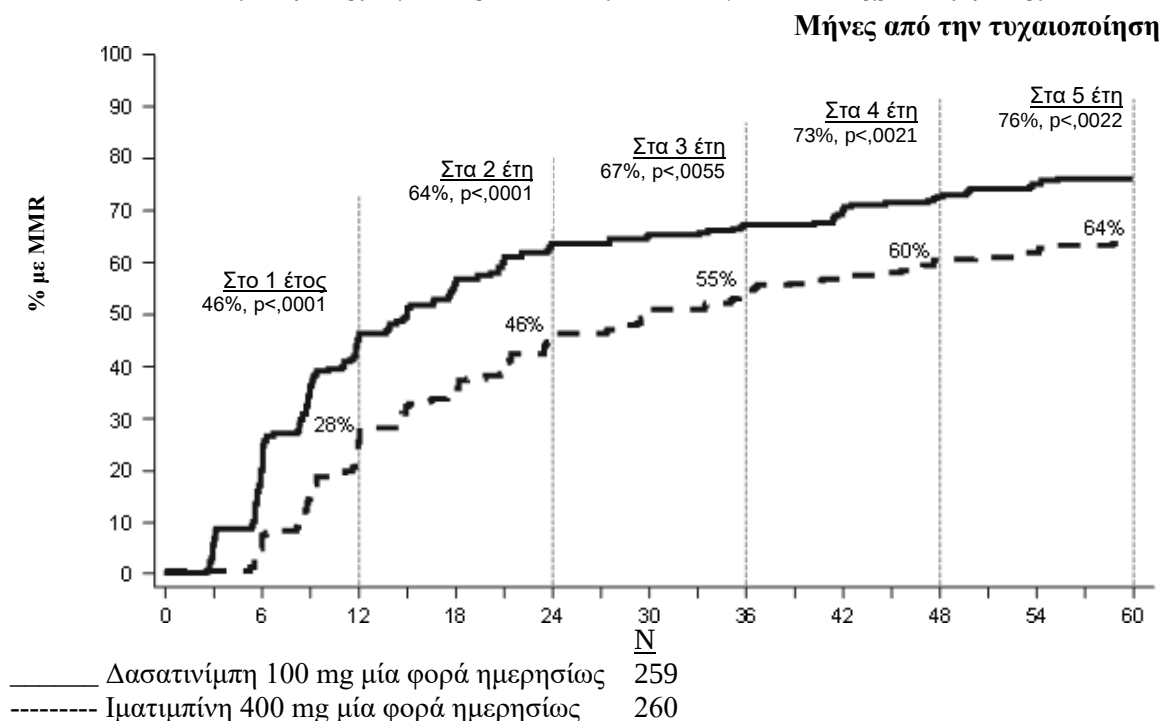
Ομάδα	# ΑΠΟΚΡΙΤΕΣ / # ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΟΙ	ΠΟΣΟΣΤΟ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (95% CI)
Δασατινίμη	198/259	
Ιματιμίνη	167/260	
Δασατινίμη έναντι ιματιμπίνης		1,54 (1,25-1,89)

Τα ποσοστά των cCCyR στις ομάδες θεραπείας δασατινίμπης και ιματινίμπης, αντιστοίχως, μέσα σε 3 μήνες (54% και 30%), 6 μήνες (70% και 56%), 9 μήνες (75% και 63%) 24 μήνες (80% και 74%), 36

μήνες (83% και 77%), 48 μήνες (83% και 79%) και 60 μήνες (83% και 79%) ήταν σύμφωνα με τον πρωταρχικό καταληκτικό σημείο. Τα ποσοστά της MMR στις ομάδες θεραπείας δασατινίμης και ιματινίμης, αντιστοίχως, μέσα σε 3 μήνες (8% και 0,4%), 6 μήνες (27% και 8%), 9 μήνες (39% και 18%), 12 μήνες (46% και 28%) 24 μήνες (64% και 46%), 36 μήνες (67% και 55%), 48 μήνες (73% και 60%) και 60 μήνες (76% και 64%) ήταν επίσης σύμφωνα με τον πρωταρχικό καταληκτικό σημείο.

Τα ποσοστά της MMR ανά συγκεκριμένο χρονικό σημείο παρουσιάζονται γραφικά στο Σχεδιάγραμμα 2. Τα ποσοστά της MMR ήταν σταθερά υψηλότερα στους ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που έλαβαν ιματινίνη.

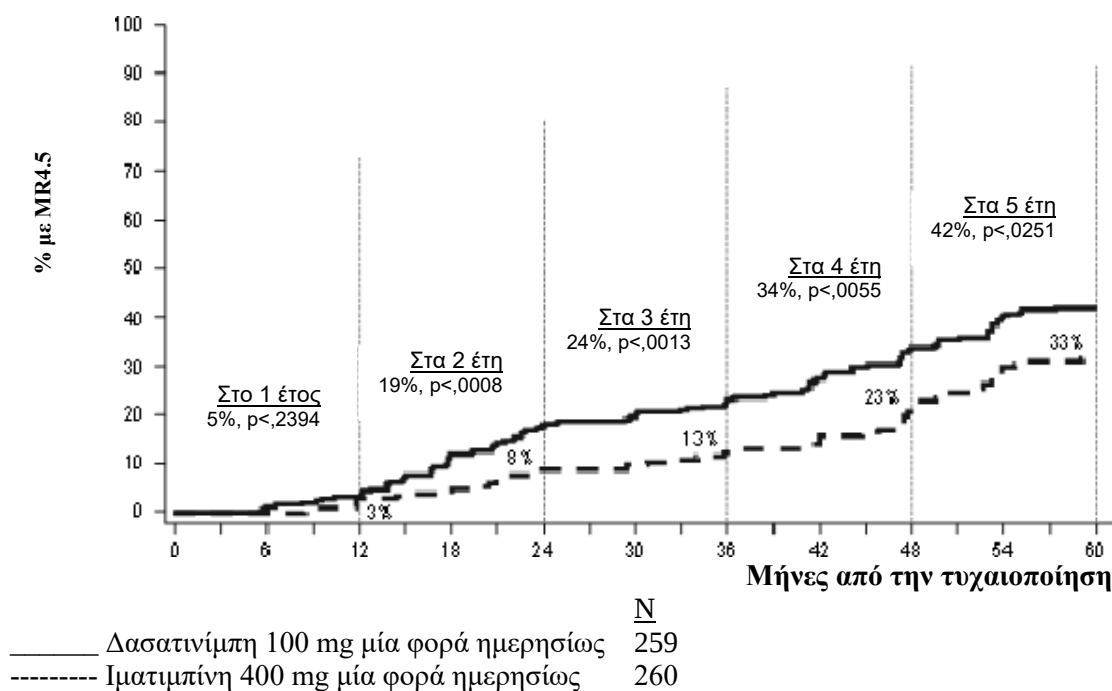
Σχεδιάγραμμα 2: Ποσοστά MMR με την πάροδο του χρόνου - όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς σε μία φάσης 3 μελέτη ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ



Η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν ποσοστό BCR-ABL $\leq 0,01\%$ (4 φορές λογαριθμική μείωση) σε οποιαδήποτε στιγμή ήταν υψηλότερη στην ομάδα δασατινίμης σε σχέση με την ομάδα ιματινίμης (54,1% έναντι 45%). Η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν ποσοστό BCR-ABL $\leq 0,0032\%$ (4,5 φορές λογαριθμική μείωση) σε οποιαδήποτε στιγμή ήταν υψηλότερη στην ομάδα δασατινίμης σε σχέση με την ομάδα ιματινίμης (44% έναντι 34%).

Τα ποσοστά MR4.5 με την πάροδο του χρόνου παρουσιάζονται γραφικά στο Σχεδιάγραμμα 3. Τα ποσοστά MR4.5 με την πάροδο του χρόνου ήταν σταθερά υψηλότερα στους ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που έλαβαν ιματινίνη.

Σχεδιάγραμμα 3: Ποσοστά MR4.5 με την πάροδο του χρόνου - όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς σε μία φάσης 3 μελέτη ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ



Το ποσοστό MMR σε οποιαδήποτε στιγμή σε κάθε ομάδα κινδύνου όπως προσδιορίστηκε από την κλίμακα Hasford ήταν υψηλότερο στην ομάδα δασατινίμης σε σχέση με την ομάδα ιματιμπίνης (χαμηλός κίνδυνος: 90% και 69%, μέτριος κίνδυνος: 71% και 65%, υψηλός κίνδυνος 67% και 54% αντιστοίχως).

Σε μία πρόσθετη ανάλυση, περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν αγωγή δασατινίμης (84%) πέτυχαν πρώτη μοριακή ανταπόκριση (που ορίζεται ως επίπεδα BCR-ABL $\leq 10\%$ στους 3 μήνες) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν ιματιμπίνη (64%).

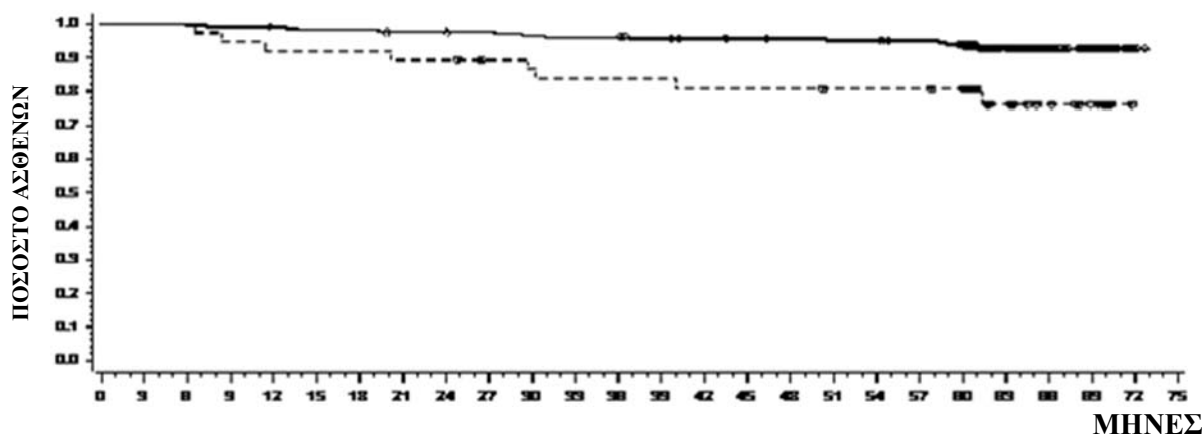
Οι ασθενείς που πέτυχαν πρώτη μοριακή ανταπόκριση είχαν χαμηλότερο κίνδυνο μετάλλαξης, υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης χωρίς επιδείνωση (PFS) και υψηλότερο ποσοστό συνολικής επιβίωσης (OS), όπως εμφανίζεται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10: Ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη με BCR-ABL $\leq 10\%$ και $> 10\%$ στους 3 μήνες

Δασατινίμη N = 235	Ασθενείς με BCR-ABL $\leq 10\%$ στους 3 μήνες	Ασθενείς με BCR-ABL $> 10\%$ στους 3 μήνες
Αριθμός ασθενών (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Μετάλλαξη στους 60 μήνες, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Ποσοστό της PFS στους 60 μήνες (95% CI)	92,0% (89,6, 95,2)	73,8% (52,0, 86,8)
Ποσοστό της OS στους 60 μήνες (95% CI)	93,8% (89,3, 96,4)	80,6% (63,5, 90,2)

Το ποσοστό OS ανά συγκεκριμένο χρονικό σημείο παρουσιάζεται γραφικά στο Σχεδιάγραμμα 4. Το ποσοστό OS ήταν σταθερά υψηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη και πέτυχαν επίπεδα BCR-ABL $\leq 10\%$ στους 3 μήνες σε σχέση με εκείνους που δεν πέτυχαν τα ίδια επίπεδα.

Σχεδιάγραμμα 4: Διάγραμμα – ορόσημο της συνολικής επιβίωσης για τη δασατινίμη βάσει του επιπέδου της BCR-ABL ($\leq 10\%$ ή $>10\%$) στους 3 μήνες σε μία φάσης 3 μελέτη νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με χρόνιας φάσης ΧΜΛ



Ασθενείς σε κίνδυνο

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

— $\leq 10\%$

----- $>10\%$

◆◆◆ Ελεγχόμενο

○○○ Ελεγχόμενο

ΟΜΑΔΑ	# ΘΑΝΑΤΩΝ / # Ασθενών	ΔΙΑΜΕΣΟ (95% CI)	ΠΟΣΟΣΤΟ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (95% CI)
$\leq 10\%$	14/198	(. - .)	
$>10\%$	8/37	(. - .)	0,29 (0,12 – 0,69)

Ως επιδείνωση της νόσου ορίστηκε η αύξηση των λευκοκυττάρων παρά την κατάλληλη θεραπευτική χορήγηση, η απώλεια της CHR, της μερικής CyR ή της CCyR, ή η επιδείνωση σε ταχέως εξελισσόμενη ή βλαστική φάση, ή ο θάνατος. Η εκτίμηση για το 60μηνο ποσοστό PFS ήταν 88,9% (CI: 84%-92,4%) και για τις δύο ομάδες θεραπείας με δασατινίμη και ιματιμπίνη. Στους 60 μήνες, η μετάλλαξη σε ταχέως εξελισσόμενη ή βλαστική φάση εκδηλώθηκε σε λιγότερους ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη ($n = 8$: 3%) σε σχέση με αυτούς που έλαβαν ιματιμπίνη ($n = 15$: 5,8%). Το εκτιμώμενο ποσοστό 60μηνιας επιβίωσης για τους ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη και ιματιμπίνη ήταν 90,9% (CI: 86,6%-93,8%) και 89,6% (CI: 85,2%-92,8%), αντιστοίχως. Δεν υπήρχε διαφορά στην OS (HR 1,01, 95% CI: 0,58-1,73, $p = 0,9800$) και την PFS (HR 1,00, 95% CI: 0,58-1,72, $p = 0,9998$) μεταξύ της δασατινίμης και της ιματιμπίνης.

Σε ασθενείς που αναφέρουν επιδείνωση της νόσου ή διακοπή της θεραπείας δασατινίμης ή ιματιμπίνης, η αλληλουχία BCR-ABL έγινε σε δείγματα αίματος ασθενών όπου αυτά είναι διαθέσιμα. Παρόμοια ποσοστά μεταλλάξεων παρατηρήθηκαν και στα δύο σκέλη της θεραπείας. Οι μεταλλάξεις που ανιχνεύθηκαν στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με δασατινίμη ήταν T315I, F317I/L και V299L. Ένα διαφορετικό φάσμα μετάλλαξης ανιχνεύθηκε στο σκέλος της θεραπείας με ιματιμπίνη. Η δασατινίμη δεν φαίνεται να είναι ενεργό κατά της μετάλλαξης T315I, με βάση *in vitro* δεδομένα.

Χρόνια φάση της ΧΜΛ - Αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με ιματιμπίνη

Δύο κλινικές μελέτες διεξήχθησαν σε ασθενείς ανθεκτικούς ή με δυσανεξία στη ιματιμπίνη. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο για την αποτελεσματικότητα σε αυτές τις μελέτες ήταν η Μείζων Κυτταρογενετική Ανταπόκριση (Major Cytogenetic Response - MCyR).

Μελέτη 1

Μία ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, μη συγκριτική πολυκεντρική μελέτη, διεξήχθη σε ασθενείς που απέτυχαν στην αρχική θεραπεία με 400 ή 600 mg ιματιμπίνη. Τυχαιοποιήθηκαν (2:1) σε είτε δασατινίμη (70 mg δύο φορές ημερησίως) ή ιματιμπίνη (400 mg δύο φορές ημερησίως). Εφόσον οι ασθενείς έδειχναν σημεία επιδείνωσης της νόσου ή δυσανεξία που δεν μπορούσε να αντιμετωπισθεί με προσαρμογή της δόσης, επετράπη η μετάβαση στο μονό σκέλος της εναλλακτικής θεραπείας. Το

πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η MCyR σε 12 εβδομάδες. Υπάρχουν αποτελέσματα για 150 ασθενείς: 101 τυχαιοποιήθηκαν στη δασατινίμη και 49 στη ιματιμπίνη (όλοι με αντίσταση στη ιματιμπίνη). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση στη τυχαιοποίηση ήταν 64 μήνες για την ομάδα της δασατινίμης και 52 μήνες για την ομάδα της ιματιμπίνης. Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε εκτενής θεραπεία εκ των προτέρων. Προηγούμενη πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (CHR) στο imatinib επετεύχθη στο 93% του συνολικού πληθυσμού. Προηγούμενη MCyR στη ιματιμπίνη επετεύχθη στο 28% και 29% των ασθενών στα μονά σκέλη της δασατινίμης και της ιματινίμης, αντιστοίχως.

Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 23 μήνες για τη δασατινίμη (με το 44% των ασθενών σε θεραπεία για > 24 μήνες έως σήμερα) και 3 μήνες για τη ιματιμπίνη (με το 10% των ασθενών σε θεραπεία για > 24 μήνες έως σήμερα). Ενενήντα τρία τοις εκατό των ασθενών στο μονό σκέλος της δασατινίμης και 82% των ασθενών στο μονό σκέλος της ιματιμπίνης πέτυχαν CHR πριν από τη μετάβαση.

Στους 3 μήνες παρουσιάστηκε MCyR πιο συχνά στο μονό σκέλος της δασατινίμης (36%) απ' ό,τι στο μονό σκέλος της ιματιμπίνης (29%). Είναι αξιοσημείωτο ότι 22% των ασθενών ανέφερε πλήρη κυτταρογενετική ανταπόκριση (CCyR) στο μονό σκέλος της δασατινίμης ενώ μόνο 8% πέτυχαν μία CCyR στο μονό σκέλος της ιματιμπίνης. Με θεραπεία μεγαλύτερης διάρκειας και παρακολούθηση (διάμεση διάρκεια 24 μηνών), MCyR επετεύχθη στο 53% των ασθενών που έλαβαν δασατινίμη (CCyR στο 44%) και στο 33% των ασθενών που έλαβαν ιματιμπίνη (CCyR στο 38%) πριν τη μετάβαση. Μεταξύ των ασθενών που είχαν λάβει 400 mg ιματιμπίνη πριν την έναρξη στη μελέτη, MCyR επετεύχθη στο 61% των ασθενών στο μονό σκέλος της δασατινίμης και στο 50% στο μονό σκέλος της ιματιμπίνης.

Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier, το ποσοστό των ασθενών που διατήρησαν τη MCyR για 1 έτος ήταν 92% (95% CI: [85%-100%]) για τη δασατινίμη (CCyR 97%, 95% CI: [92%-100%]) και 74% (95% CI: [49%-100%]) για τη ιματιμπίνη (CCyR 100%). Το ποσοστό των ασθενών που διατήρησαν τη MCyR για 18 μήνες ήταν 90% (95% CI: [82%-98%]) για τη δασατινίμη (CCyR 94%, 95% CI: [87%-100%]) και 74% (95% CI: [49%-100%]) για τη ιματιμπίνη (CCyR 100%).

Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier, το ποσοστό των ασθενών που είχαν επιβίωση χωρίς επιδείνωση (progression-free survival, PFS) για 1 έτος ήταν 91% (95% CI: [85%-97%]) για τη δασατινίμη και 73% (95% CI: [54%-91%]) για τη ιματιμπίνη. Το ποσοστό των ασθενών που είχαν PFS για 2 έτη ήταν 86% (95% CI: [78%-93%]) για τη δασατινίμη και 65% (95% CI: [43%-87%]) για τη ιματιμπίνη.

Συνολικά το 43% των ασθενών στο μονό σκέλος της δασατινίμης, και το 82% στο μονό σκέλος της ιματιμπίνης παρουσίασαν θεραπευτική αποτυχία, οριζόμενη ως εξέλιξη της νόσου ή μετάβαση στην άλλη θεραπεία (έλλειψη ανταπόκρισης, δυσανεξία στο υπό μελέτη φαρμακευτικό προϊόν, κ.λπ.).

Η συχνότητα μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (οριζόμενη ως BCR-ABL/μεταγραφές ελέγχου $\leq 0,1\%$ με RQ-PCR σε περιφερικά δείγματα αίματος) πριν τη μετάβαση ήταν 29% για τη δασατινίμη και 12% για τη ιματιμπίνη.

Μελέτη 2

Μία ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους, πολυκεντρική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς ανθεκτικούς ή με δυσανεξία στη ιματιμπίνη (δηλαδή ασθενείς που παρουσίασαν σημαντική τοξικότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιματιμπίνη που καθιστούσε αδύνατη περαιτέρω θεραπεία).

Συνολικά 387 ασθενείς έλαβαν δασατινίμη 70 mg δύο φορές ημερησίως (288 ανθεκτικοί και 99 με δυσανεξία). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι την έναρξη της θεραπείας ήταν 64 μήνες. Η πλειονότητα των ασθενών (53%) είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ιματιμπίνη για περισσότερο από 3 χρόνια. Οι περισσότεροι ανθεκτικοί ασθενείς (72%) είχαν λάβει > 600 mg ιματιμπίνη. Επιπλέον της ιματιμπίνης, το 35% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, το 65% είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ιντερφερόνη, και το 10% είχαν δεχθεί προηγούμενη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων. Τριάντα οκτώ τοις εκατό των ασθενών είχαν μεταλλάξεις κατά την έναρξη που ήταν γνωστό ότι παραπέμπουν σε αντίσταση στη ιματιμπίνη. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με τη δασατινίμη ήταν 24 μήνες με το 51% των ασθενών να έχει λάβει θεραπεία για > 24 μήνες έως σήμερα. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας αναφέρονται στον Πίνακα 11. MCyR

επετεύχθη σε 55% των ανθεκτικών στη ιματιμπίνη ασθενών και στο 82% των ασθενών με δυσανεξία στ ιματιμπίνη. Με μία κατ' ελάχιστον παρακολούθηση για 24 μήνες, 21 από τους 240 ασθενείς που είχαν πετύχει MCyR είχαν εξελιχθεί και η διάμεση διάρκεια της MCyR δεν είχε επιτευχθεί.

Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier, 95% (95% CI: [92%-98%]) των ασθενών διατήρησαν τη MCyR για 1 έτος και 88% (95% CI: [83%-93%]) διατήρησαν τη MCyR για 2 έτη. Το ποσοστό των ασθενών που διατήρησαν τη CCyR για 1 έτος ήταν 97% (95% CI: [94%-99%]) και για 2 έτη 90% (95% CI: [86%-95%]). Σαράντα δύο τοις εκατό των ανθεκτικών στη ιματιμπίνη ασθενών χωρίς προηγούμενη MCyR στη ιματιμπίνη (n= 188) επέτυχαν MCyR με τη δασατινίμπη.

Υπήρχαν 45 διαφορετικές μεταλλάξεις BCR-ABL στο 38% των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη. Πλήρης αιματολογική ανταπόκριση ή MCyR επετεύχθη σε ασθενείς που είχαν ποικιλία μεταλλάξεων BCR-ABL συσχετιζόμενες με αντοχή στη ιματιμπίνη εκτός της T315I. Τα ποσοστά MCyR στα 2 έτη ήταν παρόμοια ανεξαρτήτως εάν οι ασθενείς είχαν αρχική μετάλλαξη BCR-ABL, μετάλλαξη P-loop, ή καμιά (63%, 61% και 62% αντίστοιχα).

Μεταξύ των ανθεκτικών στη ιματιμπίνη ασθενών, το εκτιμώμενο ποσοστό PFS ήταν 88% (95% CI: [84%-92%]) στο 1 έτος και 75% (95% CI: [69%-81%]) στα 2 έτη. Μεταξύ των ασθενών με δυσανεξία στη ιματιμπίνη, το εκτιμώμενο ποσοστό PFS ήταν 98% (95% CI: [95%-100%]) στο 1 έτος και 94% (95% CI: [88%-99%]) στα 2 έτη.

Το ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης στους 24 μήνες ήταν 45% (35% για τους ανθεκτικούς στη ιματιμπίνη ασθενείς και 74% για τους ασθενείς με δυσανεξία στη ιματιμπίνη).

Ταχέως εξελισσόμενη φάση της ΧΜΛ

Μία ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους, πολυκεντρική μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς με δυσανεξία ή ανθεκτικούς στη ιματιμπίνη. Συνολικά 174 ασθενείς έλαβαν τη δασατινίμπη 70 mg δύο φορές ημερησίως (161 ανθεκτικοί και 13 με δυσανεξία στο ιματιμπίνη). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι την έναρξη της θεραπείας ήταν 82 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με τη δασατινίμπη ήταν 14 μήνες με το 31% των ασθενών στη θεραπεία για > 24 μήνες μέχρι σήμερα. Το ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (που εκτιμήθηκε σε 41 ασθενείς με CCyR) ήταν 46% στους 24 μήνες.

Περαιτέρω δεδομένα αποτελεσματικότητας αναφέρονται στον Πίνακα 11.

Μυελογενής βλαστικής φάσης της ΧΜΛ

Μία ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους, πολυκεντρική μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς με δυσανεξία ή ανθεκτικούς στη ιματιμπίνη. Συνολικά 109 ασθενείς έλαβαν τη δασατινίμπη 70 mg δύο φορές ημερησίως (99 ανθεκτικοί και 10 με δυσανεξία στη ιματιμπίνη). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι την έναρξη της θεραπείας ήταν 48 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με τη δασατινίμπη ήταν 3,5 μήνες με το 12% των ασθενών στη θεραπεία για > 24 μήνες μέχρι σήμερα. Το ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (που εκτιμήθηκε σε 19 ασθενείς με CCyR) ήταν 68% στους 24 μήνες. Περαιτέρω δεδομένα αποτελεσματικότητας αναφέρονται στον Πίνακα 11.

Λεμφοειδής βλαστικής φάσης της ΧΜΛ και της Ph+ ΟΛΛ

Μία ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους, πολυκεντρική μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς με λεμφοειδή βλαστική φάση της ΧΜΛ ή της Ph+ ΟΛΛ, που ήταν ανθεκτικοί ή με δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με ιματιμπίνη. Συνολικά 48 ασθενείς με λεμφοειδή βλαστική ΧΜΛ έλαβαν τη δασατινίμπη 70 mg δύο φορές ημερησίως (42 ανθεκτικοί και 6 με δυσανεξία στη ιματιμπίνη). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι την έναρξη της θεραπείας ήταν 28 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με τη δασατινίμπη ήταν 3 μήνες με το 2% των ασθενών στη θεραπεία για > 24 μήνες μέχρι σήμερα. Το ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (σύνολο 22 ασθενών με CCyR) ήταν 50% στους 24 μήνες. Επιπλέον 46 ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ έλαβαν δασατινίμπη 70 mg δύο φορές ημερησίως (44 ανθεκτικοί και 2 με δυσανεξία στη ιματιμπίνη). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι την έναρξη της θεραπείας ήταν 18 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με τη δασατινίμπη ήταν 3 μήνες με το 7% των ασθενών στη θεραπεία για > 24 μήνες μέχρι σήμερα. Το ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (σύνολο

25 ασθενών με CCyR) ήταν 52% στους 24 μήνες. Περαιτέρω δεδομένα αποτελεσματικότητας αναφέρονται στον Πίνακα 11. Αξιοσημείωτο είναι ότι οι μείζονες αιματολογικές ανταποκρίσεις (MaHR) επετεύχθησαν γρήγορα (οι περισσότερες εντός 35 ημερών για την πρώτη χορήγηση

δασατινίμπη για τους ασθενείς με λεμφοειδή βλαστική ΧΜΛ, και εντός 55 ημερών για τους ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ).

Πίνακας 11: Αποτελεσματικότητα σε κλινικές μελέτες φάσης II ενός μονού σκέλους της δασατινίμπης^a

	Χρόνια (n= 387)	Ταχέως εξελισσόμενη (n= 174)	Μυελογενής βλαστική (n= 109)	Λεμφοειδής βλαστική (n= 48)	Ph+ ΟΛΛ (n= 46)
Αιματολογική ανταπόκριση^b (%)					
MaHR (95% CI)	n/a	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
CHR (95% CI)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Διάρκεια MaHR (%), εκτιμήσεις Kaplan-Meier)					
1 έτος	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 έτη	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Κυτταρογενετική ανταπόκριση^γ (%)					
MCyR (95% CI)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95% CI)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Επιβίωση (%), εκτιμήσεις Kaplan-Meier)					
Ελεύθερη επιδείνωσης					
1 έτος	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 έτη	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Συνολική					
1 έτος	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 έτη	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Τα στοιχεία που περιγράφονται σε αυτόν πίνακα είναι από μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε μία αρχική δόση των 70 mg δύο φορές ημερησίως. Βλ. παράγραφο 4.2 για την συνιστώμενη αρχική δόση.

^a Οι αριθμοί με έντονη γραμματοσειρά είναι αποτελέσματα πρωτεύοντων καταληκτικών σημείων.

^b Κριτήρια αιματολογικής ανταπόκρισης (όλες οι ανταποκρίσεις επιβεβαιώθηκαν μετά από 4 εβδομάδες):

Μείζονα αιματολογική ανταπόκριση: (MaHR) = πλήρης αιματολογική ανταπόκριση + απουσία ενδείξεων λευχαιμίας (NEL).

CHR (χρόνια ΧΜΛ): Λευκοκύτταρα (WBC) ≤ καθιερωμένου ULN, αιμοπετάλια <450.000/mm³, κανένα βλαστικό κύτταρο ή προμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, <5% μυελοκύτταρα συν μεταμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βασεόφιλα στο περιφερικό αίμα <20%, και καμιά εξωμυελική συμμετοχή.

CHR (προχωρημένη ΧΜΛ/Ph+ ΟΛΛ): WBC ≤ καθιερωμένου ULN, ANC ≥1.000/mm³, αιμοπετάλια ≥100.000/mm³, κανένα βλαστικό κύτταρο ή προμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών ≤5%, <5% μυελοκύτταρα συν μεταμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βασεόφιλα στο περιφερικό αίμα <20%, και καμιά εξωμυελική συμμετοχή.

NEL: τα ίδια κριτήρια όπως και για τη CHR αλλά ANC ≥500/mm³ και <1.000/mm³, ή αιμοπετάλια ≥20.000/mm³ και ≤100.000/mm³.

^γ Κριτήρια αιματολογικής ανταπόκρισης: πλήρης (0% Ph+ μεταφάσεις) ή μερική (> 0%-35%). Η μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση (MCyR) (0%-35%) συνδυάζει αμφοτέρως πλήρη και μερική ανταπόκριση.

n/a = δεν εφαρμόζεται CI = διάστημα εμπιστοσύνης ULN = άνω όριο διαστήματος των φυσιολογικών τιμών.

Η εξέλιξη των ασθενών με μεταμόσχευση μυελού των οστών μετά τη θεραπεία με δασατινίπη δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως.

Κλινικές μελέτες Φάσης III σε ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια, ταχέως εξελισσόμενη, ή μυελογενή βλαστική φάση και Ph+ ΟΛΛ που ήταν ανθεκτικοί ή με δυσανεξία στο imatinib

Διεξήχθησαν δύο τυχαιοποιημένες ανοικτής επισήμανσης κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της δασατινίμπης χορηγούμενου μία φορά ημερησίως, σε σύγκριση με δασατινίπη χορηγούμενο δύο φορές ημερησίως. Τα αποτελέσματα που περιγράφονται κατωτέρω βασίζονται σε ελάχιστη παρακολούθηση 2 ετών και 7 ετών μετά την έναρξη θεραπείας με δασατινίπη.

Μελέτη 1

Στη μελέτη σε ΧΜΛ χρόνιας φάσης, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση (MyCR) σε ασθενείς ανθεκτικούς στη ιματιμπίνη. Το κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η MyCR ανά επίπεδο συνολικής ημερήσιας δόσης σε ασθενείς ανθεκτικούς στη ιματιμπίνη. Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τη διάρκεια της MyCR, την PFS, και τη συνολική επιβίωση. Ένα σύνολο 670 ασθενών, από τους οποίους 497 ήταν ανθεκτικοί στη ιματιμπίνη, τυχαιοποιήθηκε σε ομάδες των 100 mg δασατινίμης μία φορά ημερησίως, 140 mg μία φορά ημερησίως, 50 mg δύο φορές ημερησίως, ή 70 mg δύο φορές ημερησίως. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας για όλους τους ασθενείς που εξακολουθούν να βρίσκονται υπό αγωγή με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 5 ετών (n=205) ήταν 59 μήνες (εύρος 28-66 μήνες). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας για όλους τους ασθενείς στα 7 έτη παρακολούθησης ήταν 29,8 μήνες (εύρος < 1-92,9 μήνες).

Αποτελεσματικότητα επιτεύχθηκε σε όλες τις ομάδες θεραπείας με δασατινίμη, όπου το σχήμα χορήγησης μίας φορές ημερησίως παρουσίασε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα (μη κατωτερότητα) με το σχήμα των δύο φορές ημερησίως, ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (διαφορά MyCR 1,9%, διάστημα εμπιστοσύνης 95% [-6,8% - 10,6%]). Ωστόσο, το σχήμα των 100 mg χορηγούμενων μία φορά ημερησίως επέδειξε βελτιωμένη ασφάλεια και ανοχή. Δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στους Πίνακες 12 και 13.

Πίνακας 12: Αποτελεσματικότητα της δασατινίμης στη φάσης III μελέτης βελτιστοποίησης της δόσης: ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ και αντοχή ή δυσανεξία στη ιματιμπίνη (αποτελέσματα 2 ετών)^α

Όλοι οι ασθενείς	n=167
Ασθενείς με αντοχή στη ιματιμπίνη	n=124
Ποσοστό αιματολογικής ανταπόκρισης^β (%) (95% CI)	
CHR	92% (86-95)
Κυτταρογενετική ανταπόκριση^γ (%) (95% CI)	
MCyR	
Όλοι οι ασθενείς	63% (56-71)
Ασθενείς με αντοχή στη ιματιμπίνη	59% (50-68)
CCyR	
Όλοι οι ασθενείς	50% (42-58)
Ασθενείς με αντοχή στη ιματιμπίνη	44% (35-53)
Μείζων μοριακή ανταπόκριση σε ασθενείς που πέτυχαν CCyR^δ (%) (95% CI)	
Όλοι οι ασθενείς	69% (58-79)
Ασθενείς με αντοχή στη ιματιμπίνη	72% (58-83)

^α Τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν για τη ομάδα της συνιστώμενης δόσης έναρξης των 100 mg μία φορά ημερησίως.

^β Κριτήρια αιματολογικής ανταπόκρισης (όλες οι ανταποκρίσεις επιβεβαιώθηκαν μετά από 4 εβδομάδες): Πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (CHR) (χρόνια ΧΜΛ): WBC ≤ καθιερωμένου ULN, αιμοπετάλια <450.000/mm³, απουσία βλαστικών ή προμυελοκυττάρων στο περιφερικό αίμα, <5% μυελοκύτταρα συν μεταμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, <20% βασεόφιλα στο περιφερικό αίμα και απουσία εξωμυελικής συμμετοχής.

^γ Κριτήρια κυτταρογενετικής ανταπόκρισης: πλήρης (0% Ph+ μεταφάσεις) ή μερική (>0%–35%). Η MCyR (0%–35%) συνδυάζει την πλήρη και τη μερική ανταπόκριση.

^δ Κριτήρια μείζονος μοριακής ανταπόκρισης: Ορίζεται ως BCR-ABL/μεταγραφές ελέγχου ≤0,1% σε δείγματα περιφερικού αίματος μέσω RQ-PCR

Πίνακας 13: Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της δασατινίμης σε φάσης 3 μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης: ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ και αντοχή ή δυσανεξία στη ιματιμπίνη^α

Μείζων μοριακή ανταπόκριση	Ελάχιστη περίοδος παρακολούθησης			
	1 έτος	2 έτη	5 έτη	7 έτη

Όλοι οι ασθενείς	M/Δ	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Ασθενείς με αντοχή στη ματιμπίνη	M/Δ	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Ασθενείς με δυσανεξία στη ματιμπίνη	M/Δ	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Επιβίωση χωρίς επιδείνωση^β				
Όλοι οι ασθενείς		90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)
Ασθενείς με αντοχή στη ματιμπίνη		88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)
Ασθενείς με δυσανεξία στη ματιμπίνη		97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)
Συνολική επιβίωση				
Όλοι οι ασθενείς		96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)
Ασθενείς με αντοχή στη ματιμπίνη		94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)
Ασθενείς με δυσανεξία στη ματιμπίνη		100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)
			70% (52, 82)	

^α Τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν για τη ομάδα της συνιστώμενης δόσης των 100 mg μία φορά ημερησίως.

^β Ως επιδείνωση ορίστηκε η αύξηση του αριθμού των WBC, η απώλεια της CHR ή MCyR, η αύξηση $\geq 30\%$ στις Ph+ μεταφάσεις, η επιβεβαιωμένη νόσος AP/BP ή ο θάνατος. Η PFS αναλύθηκε με βάση την αρχή της πρόθεσης για θεραπεία και οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση για συμβάματα συμπεριλαμβανομένης της επακόλουθης θεραπείας.

Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier, το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν δασατινίμη 100 mg μία φορά ημερησίως και οι οποίοι διατήρησαν MCyR επί 18 μήνες ήταν 93% (95% CI: [88%-98%]).

Η αποτελεσματικότητα εκτιμήθηκε επίσης σε ασθενείς με δυσανεξία στη ματιμπίνη. Σ' αυτό τον πληθυσμό ασθενών που λάμβανε 100 mg μία φορά ημερησίως, επιτεύχθηκε MCyR σε 77% και CCyR σε 67%.

Μελέτη 2

Στη μελέτη σε ΧΜΛ προχωρημένης φάσης και Ph+ ΟΛΛ, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η MaHR. Ένα σύνολο 611 ασθενών τυχαιοποιήθηκε είτε σε δασατινίμη 140 mg μία φορά ημερησίως ή 70 mg δύο φορές ημερησίως.

Η διάμεση διάρκεια της αγωγής ήταν περίπου 6 μήνες (εύρος 0,03-31 μήνες).

Το σχήμα χορήγησης μίας φορές ημερησίως παρουσίασε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα (μη κατωτερότητα) με το σχήμα των δύο φορές ημερησίως, ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (διαφορά MaHR 0,8%, διάστημα εμπιστοσύνης 95% [-7,1% - 8,7%]). Ωστόσο, το σχήμα των 140 mg χορηγούμενων μία φορά ημερησίως επέδειξε βελτιωμένη ασφάλεια και ανοχή.

Τα ποσοστά ανταπόκρισης παρουσιάζονται στον Πίνακα 14.

Πίνακας 14: Αποτελεσματικότητα της δασατινίμπης σε μελέτη φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης: ΧΜΛ προχωρημένης φάσης και Ph+ ΟΛΛ (αποτελέσματα 2 ετών)^a

	Ταχέως εξελισσόμενη (n= 158)	Μυελογενής Βλαστική (n= 75)	Λεμφοειδής βλαστική (n= 33)	Ph+ΟΛΛ (n= 40)
MaHR^β				
(95% CI)	66% (59-74)	28% (18-40)	42% (26-61)	38% (23-54)
CHR^β	47%	17%	21%	33%
(95% CI)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)
NEL^β	19%	11%	21%	5%
(95% CI)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)
MCyR^γ	39%	28%	52%	70%
(95% CI)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)
CCyR	32%	17%	39%	50%
(95% CI)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(34-66)

^a Τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν για τη ομάδα της συνιστώμενης δόσης των 140 mg μία φορά ημερησίως.

^β Αιματολογικά κριτήρια ανταπόκρισης (όλες οι ανταποκρίσεις επιβεβαιώθηκαν μετά από 4 εβδομάδες): Μείζων αιματολογική ανταπόκριση (MaHR) = πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (CHR) + καμιά ένδειξη λευχαιμίας (NEL).

CHR: WBC ≤ καθιερωμένου ULN, ANC ≥1.000/mm³, αιμοπετάλια ≥100.000/mm³, κανένα βλαστικό κύτταρο ή προμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών ≤5%, <5% μυελοκύτταρα συν μεταμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βασεόφιλα στο περιφερικό αίμα <20%, και καμιά εξωμυελική συμμετοχή. NEL: ίδια κριτήρια όπως για CHR αλλά ANC ≥500/mm³ και <1.000/mm³, ή αιμοπετάλια ≥20.000/mm³ και ≤100.000/mm³.

^γ Η MCyR (>0%-35%) συνδυάζει αμφότερες πλήρη (0% Ph+ μεταφάσεις) και μερική ανταπόκριση. CI = διάστημα εμπιστοσύνης ULN = άνω όριο διαστήματος φυσιολογικών τιμών.

Σε ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη φάσης ΧΜΛ που έλαβαν τη δόση των 140 mg μία φορά ημερησίως, η διάμεση διάρκεια MaHR και η διάμεση συνολική επιβίωση δεν επετεύχθησαν ενώ η διάμεση PFS ήταν 25 μήνες.

Σε ασθενείς με ΧΜΛ μυελογενούς βλαστικής φάσης που έλαβαν τη δόση των 140 mg μία φορά ημερησίως, η διάμεση διάρκεια MaHR ήταν 8 μήνες, η διάμεση PFS ήταν 4 μήνες και η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 8 μήνες. Σε ασθενείς με ΧΜΛ λεμφοειδούς βλαστικής φάσης που έλαβαν τη δόση των 140 mg μία φορά ημερησίως, η διάμεση διάρκεια MaHR ήταν 5 μήνες, η διάμεση PFS ήταν 5 μήνες και η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 11 μήνες.

Σε ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ που έλαβαν τη δόση των 140 mg μία φορά ημερησίως, η διάμεση διάρκεια MaHR ήταν 5 μήνες, η διάμεση PFS ήταν 4 μήνες και η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 7 μήνες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς με ΧΜΛ

Μεταξύ των 130 ασθενών με χρόνιας φάσης ΧΜΛ (ΧΜΛ-CP) που έλαβαν αγωγή σε δύο παιδιατρικές μελέτες, μία Φάσης I, ανοικτής επισήμανσης, μη τυχαιοποιημένη μελέτη καθορισμού της δοσολογίας και μία Φάσης II, ανοικτής επισήμανσης, μη τυχαιοποιημένη μελέτη, 84 ασθενείς (αποκλειστικά από τη μελέτη Φάσης II) είχαν διαγνωστεί προσφάτως με ΧΜΛ-CP και 46 ασθενείς (17 από τη μελέτη Φάσης I και 29 από τη μελέτη Φάσης II) είχαν αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με ιματιμπίνη. Ενενήντα επτά από τους 130 παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΜΛ-CP έλαβαν δισκία δασατινίπη 60 mg/m² μία φορά την ημέρα (μέγιστη δόση 100 mg μία φορά την ημέρα για ασθενείς με μεγάλη επιφάνεια σώματος). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Τα κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν: πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση (CCyR), μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση (MCyR) και μείζων μοριακή ανταπόκριση (MMR). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 15.

Πίνακας 15: Αποτελεσματικότητα της δασατινίμης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΜΛ-CP
Αθροιστική ανταπόκριση συναρτήσει του χρόνου με βάση την ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης

	3 μήνες	6 μήνες	12 μήνες	24 μήνες
CCyR (95% CI)				
Νεοδιαγνωσθείσα νόσος (N = 51) ^α	43,1% (29,3, 57,8)	66,7% (52,1, 79,2)	96,1% (86,5, 99,5)	96,1% (86,5, 99,5)
Προηγούμενη θεραπεία με Ιματιμπίνη (N = 46) ^β	45,7% (30,9, 61,0)	71,7% (56,5, 84,0)	78,3% (63,6, 89,1)	82,6% (68,6, 92,2)
MCyR (95% CI)				
Νεοδιαγνωσθείσα νόσος (N = 51) ^α	60,8% (46,1, 74,2)	90,2% (78,6, 96,7)	98,0% (89,6, 100)	98,0% (89,6, 100)
Προηγούμενη θεραπεία με ιματιμπίνη (N = 46) ^β	60,9% (45,4, 74,9)	82,6% (68,6, 92,2)	89,1% (76,4, 96,4)	89,1% (76,4, 96,4)
MMR (95% CI)				
Νεοδιαγνωσθείσα νόσος (N = 51) ^α	7,8% (2,2, 18,9)	31,4% (19,1, 45,9)	56,9% (42,2, 70,7)	74,5% (60,4, 85,7)
Προηγούμενη θεραπεία με ιματιμπίνη (N = 46) ^β	15,2% (6,3, 28,9)	26,1% (14,3, 41,1)	39,1% (25,1, 54,6)	52,2% (36,9, 67,1)

^α Ασθενείς από την παιδιατρική μελέτη Φάσης II με νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ-CP που έλαβαν από στόματος χορηγούμενα δισκία

^β Ασθενείς από τις παιδιατρικές μελέτες Φάσης I και Φάσης II με ΧΜΛ-CP και αντίσταση ή δυσανεξία στη ιματιμπίνη που έλαβαν από στόματος χορηγούμενα δισκία

Στην παιδιατρική μελέτη Φάσης I, έπειτα από ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 7 ετών, μεταξύ των 17 ασθενών με ΧΜΛ-CP που είχαν αντίσταση ή δυσανεξία στη ιματιμπίνη, η διάμεση διάρκεια PFS ήταν 53,6 μήνες και το ποσοστό OS ήταν 82,4%.

Στην παιδιατρική μελέτη Φάσης II, στους ασθενείς που λάμβαναν από στόματος χορηγούμενα δισκία, το εκτιμώμενο ποσοστό PFS 24 μηνών μεταξύ των 51 ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ-CP ήταν 94,0% (82,6, 98,0), ενώ μεταξύ των 29 ασθενών με ΧΜΛ-CP και αντίσταση/δυσανεξία στη ιματιμπίνη ήταν 81,7% (61,4, 92,0). Έπειτα από 24 μήνες παρακολούθησης, η OS σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα νόσο ήταν 100%, ενώ σε ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία στη ιματιμπίνη ήταν 96,6%.

Στην παιδιατρική μελέτη Φάσης II, 1 ασθενής με νεοδιαγνωσθείσα νόσο και 2 ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία στη ιματιπίνη παρουσίασαν εξέλιξη σε βλαστικής φάσης ΧΜΛ.

Υπήρχαν 33 παιδιατρικοί ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ-CP οι οποίοι έλαβαν σκόνη για πόσιμο εναιώρημα δασατινίμης σε δόση 72 mg/m². Αυτή η δόση αντιπροσωπεύει χαμηλότερη έκθεση κατά 30% συγκρινόμενη με την συνιστώμενη δόση. Σε αυτούς τους ασθενείς, οι CCyR και MMR ήταν CCyR: 87,9% [95% CI: (71,8-96,6)] και MMR: 45,5% [95% CI: (28,1-63,6)] στους 12 μήνες.

Μεταξύ των παιδιατρικών ασθενών με ΧΜΛ-CP που είχαν εκτεθεί προηγουμένως στη ιματιπίνη και έλαβαν δασατινίμη, ανιχνεύθηκαν οι εξής μεταλλάξεις στο τέλος της θεραπείας: T315A, E255K και F317L. Ωστόσο, οι μεταλλάξεις, E255K και F317L ανιχνεύθηκαν και πριν από τη θεραπεία. Δεν ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ-CP στο τέλος της θεραπείας.

Παιδιατρικοί ασθενείς με ΟΛΛ

Η αποτελεσματικότητα της δασατινίμης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία αξιολογήθηκε σε μία κεντρική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας άνω του ενός έτους με νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ.

Σε αυτή την πολυκεντρική, ιστορικά ελεγχόμενη, Φάσης II μελέτη της δασατινίμης που προστέθηκε στη συνήθη χημειοθεραπεία, 106 παιδιατρικοί ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ, εκ των οποίων οι 104 ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη Ph+ ΟΛΛ, έλαβαν δασατινίμη στην ημερήσια δόση των 60 mg/m² με συνεχές δοσολογικό σχήμα για έως 24 μήνες, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Ογδόντα δύο ασθενείς έλαβαν τη δασατινίμη αποκλειστικά σε μορφή δισκίων και 24 ασθενείς έλαβαν τη δασατινίμη σε μορφή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα τουλάχιστον μία φορά, 8 εκ των οποίων έλαβαν τη δασατινίμη αποκλειστικά σε μορφή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα. Το βασικό σχήμα χημειοθεραπείας ήταν το ίδιο με εκείνο που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη AIEOP-BFM ALL 2000 (χημειοθεραπευτικό πρωτόκολλο τυπικής πολυπαραγοντικής χημειοθεραπείας). Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς συμβάντα (EFS) στα 3 έτη, η οποία ήταν 65,5% (55,5, 73,7).

Το ποσοστό αρνητικότητας ως προς την ελάχιστη υπολειμματική νόσο (MRD) αξιολογούμενο μέσω της αναδιάταξης Ig/TCR ήταν 71,7% κατά το τέλος της παγίωσης σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία. Όταν αυτό το ποσοστό βασίστηκε στους 85 ασθενείς με αξιολογήσιμες εκτιμήσεις Ig/TCR, ανήλθε σε 89,4%. Τα ποσοστά αρνητικότητας ως προς την MRD στο τέλος της επαγωγής και της παγίωσης, βάσει κυτταρομετρίας ροής, ήταν 66,0% και 84,0%, αντίστοιχα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της δασατινίμης αξιολογήθηκε σε 229 ενήλικες υγιείς εθελοντές και σε 84 ασθενείς.

Απορρόφηση

Η δασατινίμη απορροφάται γρήγορα σε ασθενείς μετά την από στόματος χορήγηση με συγκέντρωση κορυφής μεταξύ 0,5-3 ωρών. Μετά την από στόματος χορήγηση, η αύξηση της μέσης έκθεσης (AUC_t) είναι περίπου ανάλογη με την αύξηση της δόσης που κυμαίνεται από 25 mg έως 120 mg δύο φορές ημερησίως. Ο συνολικός μέσος χρόνος ημιζωής της δασατινίμης είναι περίπου 5-6 ώρες σε ασθενείς.

Δεδομένα από υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 100 mg δασατινίμη 30 λεπτά μετά από γεύμα με υψηλά λιπαρά, έδειξαν 14% αύξηση στη μέση AUC της δασατινίμης. Ένα γεύμα χαμηλών λιπαρών 30 λεπτά πριν από τη δασατινίμη είχε ως αποτέλεσμα 21% αύξηση της μέσης AUC της δασατινίμης. Η παρατηρηθείσα επίδραση της τροφής δεν αντιπροσωπεύει κλινικά σημαντικές μεταβολές στην έκθεση. Η μεταβλητότητα της έκθεσης της δασατινίμης είναι μεγαλύτερη υπό συνθήκες νηστείας (47% CV) σε σύγκριση με συνθήκες γεύματος χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (39% CV) και γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (32% CV).

Με βάση την ΦΚ ανάλυση του πληθυσμού ασθενών, η μεταβλητότητα της έκθεσης του dasatainib εκτιμήθηκε ότι οφείλεται κυρίως στη μεταβλητότητα της βιοδιαθεσιμότητας (44% CV) και σε

μικρότερο βαθμό λόγω της μεταβλητότητας μεταξύ των ατόμων στη βιοδιαθεσιμότητα και στην κάθαρση (30% και 32% CV, αντίστοιχα). Η τυχαία διαχρονική μεταβλητότητα στην έκθεση δεν αναμένεται να επηρεάσει την συσσωρευτική έκθεση και την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια.

Κατανομή

Στους ασθενείς η δασατινίμη έχει μεγάλο φαινόμενο όγκο κατανομής (2.505 L), με συντελεστή διακύμανσης (CV% 93%), υποδηλώνοντας ότι το φαρμακευτικό προϊόν κατανέμεται εκτενώς στον εξωαγγειακό χώρο. Σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις της δασατινίμης, η σύνδεση με πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν περίπου 96% με βάση πειράματα *in vitro*.

Βιομετασχηματισμός

Η δασατινίμη μεταβολίζεται εκτενώς στους ανθρώπους με πολλά ένζυμα που εμπλέκονται στο σχηματισμό μεταβολιτών. Σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκαν 100 mg δασατινίμης επισημασμένου με [¹⁴C], το αναλλοίωτο δασατινίμη αντιπροσώπευε το 29% της ραδιενέργειας που κυκλοφορούσε στο πλάσμα. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα και η μετρηθείσα ενεργότητα *in vitro*, δείχνουν ότι οι μεταβολίτες της δασατινίμης είναι απίθανο να παίζουν σημαντικό ρόλο στην παρατηρηθείσα φαρμακολογία του προϊόντος. Το CYP3A4 είναι ένα μείζων ένζυμο υπεύθυνο για το μεταβολισμό της δασατινίμης.

Αποβολή

Ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής της δασατινίμης είναι 3 έως 5 ώρες. Η μέση φαινόμενη από στόματος κάθαρση είναι 363,8 L/hr (CV% 81,3%).

Η απέκκριση γίνεται κυρίως στα κόπρανα, κατά κύριο λόγο με τη μορφή μεταβολιτών. Μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση δασατινίμης επισημασμένου με [¹⁴C], περίπου το 89% της δόσης απεκκρίθηκε εντός 10 ημερών, με 4% και 85% ανάκτηση της ραδιενέργειας στα ούρα και τα κόπρανα, αντιστοίχως. Αναλλοίωτο δασατινίμη αποτελούσε το 0,1% και 19% της δόσης στα ούρα και τα κόπρανα, αντιστοίχως, με το υπόλοιπο της δόσης υπό μορφή μεταβολιτών.

Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσης της δασατινίμης αξιολογήθηκε σε 8 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία που έλαβαν μία δόση των 50 mg και σε 5 άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία που έλαβαν μία δόση των 20 mg, συγκριτικά με υγιή άτομα κατ' αντιστοιχία που έλαβαν μία δόση δασατινίμης των 70 mg. Οι μέσες C_{max} και AUC της δασατινίμης προσαρμοσμένες για τη δόση των 70 mg, μειώθηκαν κατά 47% και 8% αντίστοιχα σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, οι μέσες C_{max} και AUC της δασατινίμης προσαρμοσμένες για τη δόση των 70 mg, μειώθηκαν κατά 43% και 28% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η δασατινίμη και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται μέσω των νεφρών κατ' ελάχιστον.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της δασατινίμης έχει εκτιμηθεί σε 104 παιδιατρικούς ασθενείς με λευχαιμία ή συμπαγείς όγκους (72 ασθενείς έλαβαν δισκία και 32 ασθενείς έλαβαν σκόνη για πόσιμο εναώρημα).

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς, η κανονικοποιημένη ως προς τη δόση έκθεση στη δασατινίμη (C_{avg}, C_{min} και C_{max}) φαίνεται να είναι παρόμοια μεταξύ των 21 ασθενών με CP- XΜΛ και των 16 ασθενών με Ph+ ΟΛΛ.

Η φαρμακοκινητική του δισκίου δασατινίμης εκτιμήθηκε σε 72 παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική λευχαιμία ή συμπαγείς όγκους σε από στόματος δόσεις που κυμαίνονταν από 60 έως 120 mg/m² μία φορά την ημέρα και από 50 έως 110 mg/m² δύο φορές την ημέρα. Τα συγκεντρωτικά δεδομένα των δύο μελετών έδειξαν ότι η δασατινίμη απορροφήθηκε ταχέως. Ο μέσος T_{max} παρατηρήθηκε μεταξύ 0,5 και 6 ωρών και ο μέσος χρόνος ημιζωής κυμαινόταν από 2 έως 5 ώρες σε όλα τα δοσολογικά επίπεδα και σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Η ΦΚ της δασατινίμης επέδειξε αναλογικότητα προς τη δόση, με δοσοεξαρτώμενη αύξηση της έκθεσης σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην ΦΚ της δασατινίμπης μεταξύ παιδιών και εφήβων. Οι γεωμετρικοί μέσοι όροι των κανονικοποιημένων ως προς τη δόση C_{max} , AUC (0-T) και AUC (INF) της δασατινίμπης φάνηκε ότι ήταν παρόμοιοι μεταξύ παιδιών και εφήβων σε διαφορετικά δοσολογικά επίπεδα. Σε μια προσομοίωση βάσει μοντέλου PPK, προβλέφθηκε ότι η σύσταση στηριζόμενης στο σωματικό βάρος δοσολογίας που αναφέρεται για το δισκίο, στην παράγραφο 4.2, αναμένεται να παράσχει παρόμοια έκθεση με ένα δισκίο δόσης 60 mg/m². Αυτά τα δεδομένα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη εάν οι ασθενείς πρόκειται να μεταπηδήσουν από δισκία σε σκόνη για πόσιμο εναιώρημα ή αντιστρόφως.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το μη κλινικό προφίλ ασφάλειας της δασατινίμπης αξιολογήθηκε από μία σειρά *in vitro* και *in vivo* μελετών σε ποντικούς, αρουραίους, πιθήκους και κουνέλια.

Οι πρωτογενείς τοξικότητες παρουσιάστηκαν στο γαστρεντερικό, αιμοποιητικό και λεμφοειδές σύστημα. Η τοξικότητα του γαστρεντερικού καθόριζε τα όρια της δόσης στους αρουραίους και τους πιθήκους καθώς το έντερο ήταν σταθερά όργανο-στόχος. Στους αρουραίους, μικρές έως μέτριες μειώσεις στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων, συνοδεύτηκαν από μεταβολές στο μυελό των οστών. Παρόμοιες μεταβολές παρουσιάστηκαν στους πιθήκους σε μικρότερη συχνότητα. Η τοξικότητα του λεμφοειδούς στους αρουραίους συνίστατο από λεμφική εξάντληση των λεμφαδένων, του σπλήνα και του θύμου αδένος και μείωση των βαρών των λεμφικών οργάνων. Οι μεταβολές στο γαστρεντερικό, αιμοποιητικό και λεμφοειδές σύστημα ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Οι μεταβολές στα νεφρά των πηθήκων στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία μέχρι και για 9 μήνες περιορίστηκαν σε μία αύξηση της προσθήκης μεταλλικών ουσιών στα νεφρά. Παρατηρήθηκε αιμορραγία του δέρματος σε μία μελέτη οξείας, εφάπαξ δόσης από του στόματος σε πιθήκους αλλά δεν παρατηρήθηκε σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων ούτε στους πιθήκους ούτε στους αρουραίους. Στους αρουραίους η δασατινίμπη ανέστειλε τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων *in vitro* και παρέτεινε το χρόνο της αιμορραγίας της επιδερμίδας *in vivo*, αλλά δεν προκάλεσε αυτόματη αιμορραγία.

Η δράση της δασατινίμπης *in vitro* στους προσδιορισμούς ιών hERG και Purkinje έδειξε ένα δυναμικό για παράταση της καρδιακής κυκλικής επαναπόλωσης (διάστημα QT). Ωστόσο, σε μία *in vivo* μελέτη εφάπαξ δόσης σε πιθήκους σε εγρήγορση που μετρήθηκαν εξ αποστάσεως, δεν υπήρξαν αλλαγές στο διάστημα QT ή τη μορφή του κύματος του ΗΚΓ.

Η δασατινίμπη δεν ήταν μεταλλαξιογόνο σε *in vitro* προσδιορισμούς γραμμών βακτηριδιακών κυττάρων (Ames test) και δεν ήταν γονοτοξικό σε μία *in vivo* μελέτη μικροπυρήνων αρουραίων. Η δασατινίμπη ήταν κλαστογόνο *in vitro* στη διαίρεση των κυττάρων Ωοθηκών Κινέζικων Κρικήτων (CHO).

Η δασατινίμπη δεν επηρέασε την αρσενική ή τη θηλυκή γονιμότητα σε συμβατική μελέτη γονιμότητας αρουραίων και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης, ωστόσο επέφερε εμβρυϊκή θνητότητα σε επίπεδα δόσεων που προσέγγιζαν κλινικές εκθέσεις ανθρώπου. Σε μελέτες ανάπτυξης των εμβρύων, η δασατινίμπη παρομοίως προκάλεσε εμβρυϊκή θνητότητα με σχετιζόμενες μειώσεις του μεγέθους των νεογνών των αρουραίων και σκελετικές εμβρυϊκές αλλοιώσεις τόσο σε αρουραίους όσο και σε κουνέλια. Αυτές οι επιδράσεις παρουσιάστηκαν σε δόσεις που δεν προκάλεσαν μητρική τοξικότητα, υποδεικνύοντας ότι η δασατινίμπη είναι εκλεκτικός τοξικός παράγοντας της αναπαραγωγής από το στάδιο της εμφύτευσης μέχρι την ολοκλήρωση της οργανογένεσης.

Σε ποντικούς, Η δασατινίμπη προκάλεσε ανοσοκαταστολή, η οποία ήταν δοσοεξαρτώμενη και αντιμετωπίστηκε αποτελεσματικά με μείωση της δόσης και/ή μεταβολές στο δοσολογικό σχήμα. Η δασατινίμπη είχε φωτοτοξικό δυναμικό σε έναν *in vitro* προσδιορισμό φωτοτοξικότητας ουδέτερης λήψης ερυθρού σε ινοβλάστη ποντικού. Η δασατινίμπη θεωρήθηκε μη φωτοτοξικό *in vivo* μετά από εφάπαξ από στόματος χορήγηση σε θηλυκούς άτριχους ποντικούς, σε εκθέσεις έως και 3πλάσιες της ανθρώπινης έκθεσης, μετά από χορήγηση της συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης (με βάση την AUC).

Σε μία μελέτη δύο ετών αξιολόγησης καρκινογένεσης, σε αρουραίους χορηγήθηκαν από το στόμα δόσεις δασατινίμπης των 0,3, 1 και 3 mg/kg/ημέρα. Η υψηλότερη δόση είχε ως αποτέλεσμα το επίπεδο έκθεσης στο πλάσμα (AUC) να είναι γενικά ισοδύναμο με την ανθρώπινη έκθεση στο συνιστώμενο εύρος δόσεων εκκίνησης από 100 mg έως 140 mg ημερησίως. Σημειώθηκε μία στατιστικώς σημαντική αύξηση στη συνδυασμένη επίπτωση σε καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο και θηλώματα στη μήτρα και στον τράχηλο μήτρας στα θηλυκά που είχαν λάβει την υψηλή δόση και αδένωμα προστάτη στα αρσενικά που είχαν λάβει τη χαμηλή δόση. Η σχετικότητα των ευρημάτων στον άνθρωπο, από την μελέτη καρκινογένεσης στους αρουραίους δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική PH 101 (E460)

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική PH 112 (E460)

Μαγνήσιο στεατικό (E470)

Υμένιο επικάλυψης

Υπρομελλόζη (E464)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Τριακετίνη (E1518)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg, 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλες OPA/Alu/PVC//Alu (κυψέλες ή διάτρητες συσκευασίες κυψελών μονάδας δόσης).

Κουτί που περιέχει 56 ή 60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε κυψέλες.

Κουτί που περιέχει 10 x 1, 56 x 1 ή 60 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε διάτρητες συσκευασίες κυψελών μονάδας δόσης.

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλες OPA/Alu/PVC//Alu (κυψέλες ή διάτρητες συσκευασίες κυψελών μονάδας δόσης).

Κουτί που περιέχει 56 ή 60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε κυψέλες.

Κουτί που περιέχει 10 x 1, 56 x 1 ή 60 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε διάτρητες συσκευασίες κυψελών μονάδας δόσης

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg και 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλες OPA/Alu/PVC//Alu (κυψέλες ή διάτρητες συσκευασίες κυψελών μονάδας δόσης).

Κουτί που περιέχει 30 ή 56 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε κυψέλες.

Κουτί που περιέχει 10 x 1, 30 x 1 ή 56 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε διάτρητες συσκευασίες κυψελών μονάδας δόσης.

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλες OPA/Alu/PVC//Alu (κυψέλες ή διάτρητες συσκευασίες κυψελών μονάδας δόσης).

Κουτί που περιέχει 30 ή 56 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε κυψέλες.

Κουτί που περιέχει 10 x 1, 30 x 1 ή 56 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε διάτρητες συσκευασίες κυψελών μονάδας δόσης.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία αποτελούνται από ένα πυρήνα δισκίου, περιβεβλημένο με λεπτό υμένιο για την αποτροπή της έκθεσης των επαγγελματιών υγείας στη δραστική ουσία.

Συνιστάται η χρήση γαντιών από λατέξ ή νιτρίλιο για την κατάλληλη απόρριψη κατά το χειρισμό δισκίων που έχουν κατά λάθος θρυμματιστεί ή σπάσει, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος έκθεσης του δέρματος.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

20 mg:

EU/1/24/1839/001

EU/1/24/1839/002

EU/1/24/1839/003

EU/1/24/1839/004

EU/1/24/1839/025

50 mg:

EU/1/24/1839/005

EU/1/24/1839/006

EU/1/24/1839/007

EU/1/24/1839/008

EU/1/24/1839/026

70 mg:

EU/1/24/1839/009

EU/1/24/1839/010

EU/1/24/1839/011

EU/1/24/1839/012

EU/1/24/1839/027

80 mg:

EU/1/24/1839/013

EU/1/24/1839/014

EU/1/24/1839/015

EU/1/24/1839/016

EU/1/24/1839/028

100 mg:

EU/1/24/1839/017

EU/1/24/1839/018

EU/1/24/1839/019

EU/1/24/1839/020

EU/1/24/1839/029

140 mg:

EU/1/24/1839/021

EU/1/24/1839/022

EU/1/24/1839/023

EU/1/24/1839/024

EU/1/24/1839/030

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Ιούλιος 2024.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomierska 50
Pabianice, 95-200
Πολωνία

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
Utrecht, 3526 KV
Ολλανδία

Pharmadox Healthcare Limited
Kw20a Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Μάλτα

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

▪ Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▪ Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δασατινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg δασατινίμπη (ως μονοϋδρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: περιέχει λακτόζη.

Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

56 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

60 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

10 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1839/001
EU/1/24/1839/002
EU/1/24/1839/003
EU/1/24/1839/004
EU/1/24/1839/025

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) ή ΔΙΑΤΡΗΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΩΝ (BLISTER) ΜΟΝΑΔΑΣ ΔΟΣΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg δισκία
δασατινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Από στόματος χρήση.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dasatinib Accord Healthcare 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δασατινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg δασατινίμπη (ως μονοϋδρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: περιέχει λακτόζη.
Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
56 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
60 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
10 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1839/005
EU/1/24/1839/006
EU/1/24/1839/007
EU/1/24/1839/008
EU/1/24/1839/026

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Dasatinib Accord Healthcare 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) ή ΔΙΑΤΡΗΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΩΝ (BLISTER) ΜΟΝΑΔΑΣ ΔΟΣΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dasatinib Accord Healthcare 50 mg δισκία
δασατινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Από στόματος χρήση.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δασατινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 70 mg δασατινίμπη (ως μονοϋδρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: περιέχει λακτόζη.
Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
56 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
60 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
10 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1839/009
EU/1/24/1839/010
EU/1/24/1839/011
EU/1/24/1839/012
EU/1/24/1839/027

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) ή ΔΙΑΤΡΗΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΩΝ (BLISTER) ΜΟΝΑΔΑΣ ΔΟΣΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg δισκία
δασατινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Από στόματος χρήση.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δασατινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg δασατινίμπη (ως μονοϋδρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: περιέχει λακτόζη.
Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
56 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
30 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
56 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
10 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1839/013
EU/1/24/1839/014
EU/1/24/1839/015
EU/1/24/1839/016
EU/1/24/1839/028

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) ή ΔΙΑΤΡΗΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΩΝ (BLISTER) ΜΟΝΑΔΑΣ ΔΟΣΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg δισκία
δασατινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Από στόματος χρήση.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δασατινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg δασατινίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: περιέχει λακτόζη μονοϋδρική.
Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
56 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
30 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
56 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
10 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1839/017
EU/1/24/1839/018
EU/1/24/1839/019
EU/1/24/1839/020
EU/1/24/1839/029

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) ή ΔΙΑΤΡΗΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΩΝ (BLISTER) ΜΟΝΑΔΑΣ ΔΟΣΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg δισκία
δασατινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Από στόματος χρήση.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dasatinib Accord Healthcare 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δασατινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 140 mg δασατινίμπη (ως μονοϋδρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: περιέχει λακτόζη.
Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
56 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
30 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
56 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
10 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1839/021
EU/1/24/1839/022
EU/1/24/1839/023
EU/1/24/1839/024
EU/1/24/1839/030

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Dasatinib Accord Healthcare 140 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) ή ΔΙΑΤΡΗΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΩΝ (BLISTER) ΜΟΝΑΔΑΣ ΔΟΣΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dasatinib Accord Healthcare 140 mg δισκία
δασατινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Από στόματος χρήση.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Dasatinib Accord Healthcare 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Dasatinib Accord Healthcare 70 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Dasatinib Accord Healthcare 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Dasatinib Accord Healthcare 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Dasatinib Accord Healthcare 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

δασατινίμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Dasatinib Accord Healthcare και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Dasatinib Accord Healthcare
3. Πώς να πάρετε το Dasatinib Accord Healthcare
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Dasatinib Accord Healthcare
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Dasatinib Accord Healthcare και ποια είναι η χρήση του

Το Dasatinib Accord Healthcare περιέχει τη δραστική ουσία δασατινίμπη. Το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας (ΧΜΛ) σε ενήλικες, έφηβους και παιδιά ηλικίας τουλάχιστον 1 έτους. Η λευχαιμία είναι ένας καρκίνος των λευκοκυττάρων. Αυτά τα λευκοκύτταρα συνήθως βοηθούν τον οργανισμό να καταπολεμήσει τις λοιμώξεις. Στα άτομα με ΧΜΛ, λευκοκύτταρα που ονομάζονται κοκκιοκύτταρα αρχίζουν να αυξάνονται εκτός ελέγχου. Το Dasatinib Accord Healthcare παρεμποδίζει την αύξηση αυτών των λευχαιμικών κυττάρων.

Το Dasatinib Accord Healthcare χρησιμοποιείται επίσης για την αντιμετώπιση της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ΟΛΛ), θετικής για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+) σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 1 έτους τουλάχιστον, και της λεμφοειδούς βλαστικής ΧΜΛ σε ενήλικες που δεν επωφελούνται από προηγούμενες θεραπείες. Σε άτομα με ΟΛΛ, λευκοκύτταρα που ονομάζονται λεμφοκύτταρα πολλαπλασιάζονται υπερβολικά γρήγορα και ζουν για υπερβολικά μεγάλο χρονικό διάστημα. Το Dasatinib Accord Healthcare παρεμποδίζει την αύξηση αυτών των λευχαιμικών κυττάρων.

Εάν έχετε ερωτήσεις για το πώς δουλεύει το Dasatinib Accord Healthcare ή γιατί αυτό το φάρμακο συνταγογραφήθηκε για εσάς, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Dasatinib Accord Healthcare

Μην πάρετε το Dasatinib Accord Healthcare

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη δασατινίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Σε περίπτωση που πιθανόν να είστε αλλεργικός, συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Dasatinib Accord Healthcare

- εάν παίρνετε **φάρμακα που επηρεάζουν την πήξη του αίματος** ή για την πρόληψη θρόμβων (βλέπε "Άλλα φάρμακα και Dasatinib Accord Healthcare")
- εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν, κάποιο πρόβλημα ήπατος ή καρδιάς
- εάν αρχίζετε να έχετε **δυσκολία στην αναπνοή, πόνο στο στήθος, ή βήχα** όταν παίρνετε το Dasatinib Accord Healthcare: αυτό μπορεί να αποτελεί ένδειξη κατακράτησης υγρών στον πνεύμονα ή το στήθος (που μπορεί να είναι συχνότερο σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω), ή λόγω αλλαγών των αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν τους πνεύμονες
- εάν είχατε ποτέ ή μπορεί να έχετε τώρα λοίμωξη από ηπατίτιδα Β. Αυτό συμβαίνει επειδή το Dasatinib Accord Healthcare θα μπορούσε να οδηγήσει σε επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β, η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρος σε ορισμένες περιπτώσεις. Οι ασθενείς θα εξετάζονται προσεκτικά από τον γιατρό τους για ενδείξεις αυτής της λοίμωξης πριν από την έναρξη της θεραπείας.
- εάν παρουσιάσετε μώλωπα, αιμορραγία, πυρετό, κόπωση και σύγχυση όταν παίρνετε το Dasatinib Accord Healthcare, επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Αυτό μπορεί να αποτελεί ένδειξη βλάβης των αιμοφόρων αγγείων γνωστή ως θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (ΘΜΑ).

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά την κατάστασή σας προκειμένου να ελέγχει εάν το Dasatinib Accord Healthcare έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα. Θα κάνετε επίσης τακτικές εξετάσεις αίματος ενώ παίρνετε το Dasatinib Accord Healthcare.

Παιδιά και έφηβοι

Μην δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους. Η εμπειρία με τη χρήση του Dasatinib Accord Healthcare σε αυτή την ηλικιακή ομάδα είναι περιορισμένη. Η αύξηση των οστών και η ανάπτυξη θα παρακολουθούνται στενά σε παιδιά που λαμβάνουν Dasatinib Accord Healthcare.

Άλλα φάρμακα και Dasatinib Accord Healthcare

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Η διαχείριση του Dasatinib Accord Healthcare γίνεται κυρίως στο ήπαρ. Ορισμένα φάρμακα πιθανόν να επιδράσουν στο αποτέλεσμα του Dasatinib Accord Healthcare όταν λαμβάνονται μαζί.

Αυτά τα φάρμακα δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται με το Dasatinib Accord Healthcare:

- κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη - αυτά είναι **αντιμυκητιασικά φάρμακα**
- ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη - αυτά είναι **αντιβιοτικά**
- ριτοναβίρη - αυτό είναι ένα **αντι-ιικό φάρμακο**
- φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη - αυτά αποτελούν θεραπείες για την **επιληψία**
- ριφαμπικίνη - αυτό αποτελεί μία θεραπεία για τη **φυματίωση**
- φαμοτιδίνη, ομεπραζόλη - αυτά είναι φάρμακα που **μειώνουν τα οξέα του στομάχου**
- βότανο St. John's - φυτικό παρασκεύασμα που λαμβάνεται χωρίς συνταγή και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της **κατάθλιψης** και άλλων παθήσεων (γνωστό επίσης ως *Hypericum perforatum*)

Μην παίρνετε φάρμακα που εξουδετερώνουν τα οξέα του στομάχου (**αντιόξινα** όπως το υδροξείδιο του αργιλίου ή το υδροξείδιο του μαγνησίου) στις **2 ώρες πριν ή 2 ώρες μετά τη λήψη του Dasatinib Accord Healthcare.**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε **φάρμακα που επηρεάζουν την πήξη του αίματος** ή προλαμβάνουν τους θρόμβους.

Το Dasatinib Accord Healthcare με τροφή και ποτό

Μην πάρετε το Dasatinib Accord Healthcare μαζί με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως. Το Dasatinib Accord Healthcare δεν προορίζεται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τον πιθανό κίνδυνο λήψης του Dasatinib Accord Healthcare κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες που παίρνουν το Dasatinib Accord Healthcare θα ενημερωθούν για τη χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εάν θηλάζετε, ενημερώστε τον γιατρό σας. Πρέπει να διακόψετε τον θηλασμό όσο παίρνετε το Dasatinib Accord Healthcare.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Προσέξτε ιδιαίτερα όταν οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα σε περίπτωση που αισθανθείτε ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη και θαμπή όραση.

Το Dasatinib Accord Healthcare περιέχει λακτόζη

Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε μιάδυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Dasatinib Accord Healthcare περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Dasatinib Accord Healthcare

Το Dasatinib Accord Healthcare θα συνταγογραφείται για εσάς αποκλειστικά από ένα γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της λευχαιμίας. Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Το Dasatinib Accord Healthcare συνταγογραφείται για ενήλικες και παιδιά ηλικίας τουλάχιστον 1 έτους.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για ενήλικους ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ είναι 100 mg μία φορά ημερησίως.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για ενήλικους ασθενείς με επιταχυνόμενη ΧΜΛ ή σε βλαστική κρίση ή Ph+ ΟΛΛ είναι 140 mg μία φορά ημερησίως.

Η δόση για παιδιά με χρόνιας φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ στηρίζεται στο σωματικό βάρος.

Το Dasatinib Accord Healthcare χορηγείται από στόματος μία φορά ημερησίως σε μορφή δισκίων Dasatinib Accord Healthcare ή σε μορφή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα δασατινίμπης. Τα δισκία Dasatinib Accord Healthcare δεν συνιστώνται για ασθενείς που έχουν σωματικό βάρος λιγότερο από 10 kg. Για ασθενείς που έχουν σωματικό βάρος λιγότερο από 10 kg και ασθενείς που δεν είναι σε θέση να καταπίνουν δισκία, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η κόνις για πόσιμο εναιώρημα. Η δόση ενδέχεται να τροποποιηθεί κατά την αλλαγή σκευασμάτων (δηλ., μεταξύ δισκίων και κόνεως για πόσιμο εναιώρημα), ως εκ τούτου δεν πρέπει να αλλάζετε σκευάσματα.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποιο είναι το κατάλληλο σκεύασμα και η κατάλληλη δόση με βάση το σωματικό σας βάρος, τις τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Η δόση έναρξης του Dasatinib Accord Healthcare για παιδιά υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος όπως αναφέρεται κατωτέρω:

Σωματικό Βάρος (kg)^a	Ημερήσια Δόση (mg)
10 έως λιγότερο από 20 kg	40 mg
20 έως λιγότερο από 30 kg	60 mg
30 έως λιγότερο από 45 kg	70 mg
τουλάχιστον 45 kg	100 mg

^a Το δισκίο δεν συνιστάται για ασθενείς που έχουν σωματικό βάρος λιγότερο από 10 kg. Για αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η κόνις για πόσιμο εναιώρημα.

Δεν υπάρχει δοσολογική σύσταση για τη χρήση του Dasatinib Accord Healthcare σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους.

Με βάση την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία, ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει υψηλότερη, χαμηλότερη ή ακόμη και διακοπή της θεραπείας για λίγο. Για υψηλότερες ή χαμηλότερες δόσεις μπορεί χρειαστεί να πάρετε συνδυασμό δισκίων διαφορετικών περιεκτικοτήτων.

Πώς να πάρετε το Dasatinib Accord Healthcare

Πάρτε τα δισκία σας την ίδια ώρα κάθε μέρα. Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα. **Μην τα θρυμματίζετε, μην τα κόβετε και μην τα μασάτε.** Μην παίρνετε διαλυμένα δισκία. Δεν μπορείτε να είστε σίγουροι ότι θα πάρετε τη σωστή δόση εάν θρυμματίσετε, κόψετε, μασήσετε ή διαλύσετε τα δισκία. Τα δισκία Dasatinib Accord Healthcare μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς φαγητό.

Ειδικές οδηγίες χειρισμού για το Dasatinib Accord Healthcare

Είναι απίθανο να σπάσουν τα δισκία Dasatinib Accord Healthcare. Αλλά αν σπάσουν θα πρέπει άτομα εκτός του ασθενούς να χρησιμοποιήσουν γάντια κατά τον χειρισμό του Dasatinib Accord Healthcare.

Για πόσο χρόνο θα παίρνετε το Dasatinib Accord Healthcare

Παίρνετε το Dasatinib Accord Healthcare καθημερινά μέχρις ότου ο γιατρός σας, σας ενημερώσει να σταματήσετε. Σιγουρευτείτε ότι παίρνετε το Dasatinib Accord Healthcare για όσο χρονικό διάστημα σας συνταγογραφήθηκε.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Dasatinib Accord Healthcare από την κανονική

Εάν λάβατε τυχαία περισσότερα δισκία, ενημερώστε τον γιατρό σας **αμέσως**. Μπορεί να χρειάζεστε ιατρική φροντίδα.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Dasatinib Accord Healthcare

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε. Πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη δόση στον κανονικό της χρόνο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

- **Τα ακόλουθα μπορεί να είναι συμπτώματα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών:**
- εάν εσείς έχετε πόνο στο στήθος, δυσκολία στην αναπνοή, βήχα και λιποθυμία
- εάν εσείς παρουσιάσετε **αναπάντεχη αιμορραγία ή μώλωπα** χωρίς να έχετε τραυματισθεί
- εάν εσείς παρατηρήσετε αίμα στον έμετό σας, στα κόπρανα ή στα ούρα, ή έχετε μαύρα κόπρανα
- εάν εσείς έχετε **σημεία λοιμώξεων** όπως πυρετό, ισχυρά ρίγη
- εάν έχετε πυρετό, πόνο στο στόμα ή στο λαιμό, σχηματισμό φλυκταινών ή απολέπιση στο δέρμα σας και/ή βλεννώδεις μεμβράνες

Ενημερώστε άμεσα το γιατρό σας αν παρατηρήσετε κάποια από τα παραπάνω.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- **Λοιμώξεις** (περιλαμβανομένων βακτηριακών, ιογενών και μυκητιασικών)
- **Καρδιά και πνεύμονες:** δύσπνοια
- **Προβλήματα πέψης:** διάρροια, αίσθηση αδιαθεσίας ή αδιαθεσία (ναυτία, έμετος)
- **Δέρμα, μαλλιά, οφθαλμοί, γενικές:** δερματικό εξάνθημα, πυρετός, οίδημα γύρω από το πρόσωπο, τα χέρια και τα πόδια, κεφαλαλγία, αίσθημα κόπωσης ή εξασθένισης, αιμορραγία
- **Πόνος:** πόνος στους μύς (κατά τη διάρκεια ή μετά τη διακοπή της θεραπείας), πόνος στην κοιλιά (κοιλιακό άλγος)

- **Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:** χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων, χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων (ουδετεροπενία), αναιμία, υγρό γύρω από τους πνεύμονες

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- **Λοιμώξεις:** πνευμονία, λοίμωξη από τον ιό του έρπητα (συμπεριλαμβανομένου του κυτταρομεγαλοϊού-CMV), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, σοβαρή λοίμωξη του αίματος ή των ιστών (περιλαμβανομένων όχι συχνών περιπτώσεων με μοιραίες καταλήξεις)
- **Καρδιά και πνεύμονες:** αίσθημα παλμών, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αδύναμος καρδιακός μυς, υψηλή αρτηριακή πίεση, αυξημένη αρτηριακή πίεση στους πνεύμονες, βήχας
- **Προβλήματα πέψης:** διαταραχές όρεξης, διαταραχές γεύσης, φουσκωμένη ή διογκωμένη κοιλιά (κοιλία), φλεγμονή του παχέος εντέρου, δυσκοιλιότητα, καύσος στομάχου, εξέλκωση του στόματος, αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους, γαστρίτιδα
- **Δέρμα, μαλλιά, οφθαλμοί, γενικές:** αιμοδιά δέρματος, κνησμός, ξηροδερμία, ακμή, φλεγμονή του δέρματος, επίμονος θόρυβος στα αυτιά, απώλεια μαλλιών, υπερβολική εφίδρωση, οπτική διαταραχή (περιλαμβανομένης θαμπής όρασης και μειωμένης όρασης), ξηροφθαλμία, μώλωπας, κατάθλιψη, αϋπνία, έξαψη, ζάλη, ανορεξία, υπνηλία, γενικευμένο οίδημα
- **Πόνος:** πόνος των αρθρώσεων, μυϊκή αδυναμία, πόνος στο στήθος, πόνος γύρω από τα χέρια και τα πόδια, ρίγη, δυσκαμψία σε μύες και αρθρώσεις, μυϊκός σπασμός
- **Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:** υγρό γύρω από την καρδιά, υγρό στους πνεύμονες, αρρυθμία, εμπύρετη ουδετεροπενία, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- **Καρδιά και πνεύμονες:** καρδιακή προσβολή (περιλαμβανομένης θανατηφόρου έκβασης), φλεγμονή της εσωτερικής μεμβράνης (ινώδης σάκος) γύρω από την καρδιά, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, θωρακικό άλγος λόγω έλλειψης τροφοδοσίας αίματος στην καρδιά (στηθάγχη), χαμηλή αρτηριακή πίεση, στένωση των αεραγωγών που μπορεί να προκαλέσει δυσκολίες στην αναπνοή, άσθμα, αυξημένη πίεση αίματος στις αρτηρίες (αιμοφόρα αγγεία) των πνευμόνων
- **Προβλήματα πέψης:** φλεγμονή του παγκρέατος, πεπτικό έλκος, φλεγμονή του τροφικού σωλήνα, οίδημα της κοιλιάς (κοιλιακής χώρας), σχισμή του δέρματος στον πρωκτικό σωλήνα, δυσκολία στην κατάποση, φλεγμονή της χοληδόχου κύστης, αποκλεισμός των χοληφόρων, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (μία πάθηση κατά την οποία τα οξέα και τα λοιπά περιεχόμενα του στομάχου ανεβαίνουν στον οισοφάγο και στο φάρυγγα)
- **Δέρμα, μαλλιά, οφθαλμός, γενικές:** αλλεργική αντίδραση περιλαμβανομένης ευαίσθητων, κόκκινων εξογκωμάτων στο δέρμα (οζώδες ερύθημα), άγχος, σύγχυση, διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, μειωμένη γενετήσια ορμή, λιποθυμία, τρόμος, φλεγμονή του ματιού η οποία προκαλεί ερυθρότητα ή πόνο, μία δερματική νόσο χαρακτηριζόμενη από ευαίσθητες, κόκκινες, καλά καθορισμένες κηλίδες με ξαφνική έναρξη πυρετού και αυξημένο αριθμό λευκοκυττάρων (ουδετεροφιλική δερμάτωση), απώλεια της ακοής, ευαισθησία στο φως, οπτική δυσλειτουργία, αυξημένη δακρύρροια, διαταραχή στο χρώμα του δέρματος, φλεγμονή του λιπώδους ιστού κάτω από το δέρμα, δερματικό έλκος, φλύκταινες του δέρματος, διαταραχή των ονύχων, διαταραχή του τριχώματος, σύνδρομο χειρός-ποδός, νεφρική ανεπάρκεια, συχνουρία, διόγκωση στήθους στους άνδρες, διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, γενική αδυναμία και δυσφορία, χαμηλή θυρεοειδική λειτουργία, απώλεια της ισορροπίας κατά τη βάδιση, οστεονέκρωση (μία νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από μείωση της ροής του αίματος στα οστά και μπορεί να προκαλέσει απώλεια και νέκρωση του οστίτη ιστού), αρθρίτιδα, διόγκωση του δέρματος σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος
- **Πόνος:** φλεγμονή φλέβας που μπορεί να προκαλέσει ερυθρότητα, ευαισθησία και οίδημα, φλεγμονή του τένοντα
- **Εγκέφαλος:** απώλεια μνήμης
- **Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:** μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξέτασης αίματος και πιθανώς επηρεασμένη νεφρική λειτουργία προκληθείσα από τα προϊόντα λύσης του όγκου (σύνδρομο λύσης όγκου), χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης στο αίμα, χαμηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων (ένας τύπος λευκοκυττάρων) στο αίμα, υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα, διόγκωση των λεμφαδένων, αιμορραγία στον εγκέφαλο, ανωμαλία της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς,

διόγκωση καρδιάς, φλεγμονή του ήπατος, πρωτεΐνη στα ούρα, αυξημένη κρεατινίνη φωσφοκινάσης (ένα ένζυμο που κυρίως βρίσκεται στην καρδιά, εγκέφαλο και σκελετικούς μύες), αυξημένη τροπονίνη (ένα ένζυμο που βρίσκεται κυρίως στην καρδιά και στους σκελετικούς μύες), αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση (ένα ένζυμο που βρίσκεται κυρίως στο ήπαρ), γαλακτώδες υγρό γύρω από τους πνεύμονες (χυλοθώρακας)

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- **Καρδιά και πνεύμονες:** διόγκωση της δεξιάς κοιλίας στην καρδιά, φλεγμονή του καρδιακού μυός, σύνολο παθολογικών καταστάσεων που προκύπτουν από τον αποκλεισμό της παροχής αίματος στον καρδιακό μυ (οξύ στεφανιαίο σύνδρομο), καρδιακή ανακοπή (διακοπή της παροχής αίματος από την καρδιά), στεφανιαία (καρδιακή) νόσος, φλεγμονή του ιστού που καλύπτει την καρδιά και τους πνεύμονες, θρόμβοι στο αίμα, θρόμβοι αίματος στους πνεύμονες
- **Προβλήματα πέψης:** απώλεια ζωτικών θρεπτικών ουσιών όπως πρωτεΐνη από το πεπτικό σας σύστημα, απόφραξη εντέρου, συρίγγιο στον πρωκτό (ένα μη φυσιολογικό άνοιγμα από τον πρωκτό προς το δέρμα γύρω από τον πρωκτό), νεφρική δυσλειτουργία, διαβήτης
- **Δέρμα, μαλλιά, οφθαλμός, γενικές:** σπασμός, φλεγμονή του οπτικού νεύρου που μπορεί να προκαλέσει μία πλήρης ή μερική απώλεια όρασης, κυανές-ιώδεις κηλίδες του δέρματος, μη φυσιολογικά υψηλή θυρεοειδική λειτουργία, φλεγμονή του θυρεοειδούς αδένος, αταξία (μία πάθηση που σχετίζεται με έλλειψη μυϊκού συντονισμού), δυσκολία στη βάδιση, αποβολή, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων του δέρματος, ίνωση του δέρματος
- **Εγκέφαλος:** εγκεφαλικό επεισόδιο, επεισόδιο προσωρινής νευρολογικής δυσλειτουργίας που προκλήθηκε από απώλεια της ροής αίματος, παράλυση προσωπικού νεύρου, άνοια
- **Ανοσοποιητικό σύστημα:** σοβαρή αλλεργική αντίδραση
- **Μυοσκελετικό σύστημα και συνδετικός ιστός:** καθυστερημένη σύγκλιση των στρογγυλεμένων άκρων που σχηματίζουν αρθρώσεις (επιφύσεις), βραδύτερη ή καθυστερημένη αύξηση

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν αναφερθεί με μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Φλεγμονή στους πνεύμονες,
- Αιμορραγία του στομάχου ή του εντέρου η οποία μπορεί να προκαλέσει θάνατο,
- Επανεμφάνιση (επανενεργοποίηση) της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β όταν είχατε ηπατίτιδα Β στο παρελθόν (μία ηπατική λοίμωξη),
- Μία αντίδραση με πυρετό, φλύκταινες στο δέρμα και εξέλκωση των βλεννοδών μεμβρανών.
- Νόσος των νεφρών με συμπτώματα συμπεριλαμβανοντας το οίδημα και τα μη φυσιολογικά αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων όπως πρωτεΐνη στα ούρα και χαμηλά επίπεδα πρωτεΐνης στο αίμα.
- Βλάβη των αιμοφόρων αγγείων γνωστή ως θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (ΘΜΑ), συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων, μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων και του σχηματισμού θρόμβων στο αίμα

Ο γιατρός σας θα ελέγξει ορισμένες από τις ενέργειες αυτές κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Dasatinib Accord Healthcare

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη ή στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Dasatinib Accord Healthcare

- Η δραστική ουσία είναι η δασατινίμη. Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο περιέχει 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg ή 140 mg δασατινίμη (ως μονοϋδρική).
- Τα άλλα συστατικά είναι:
- *Πυρήνας του δισκίου:* λακτόζη μονοϋδρική, κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική PH 101 (E460), καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη (E468), υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463), κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική PH 112 (E460), μαγνήσιο στεατικό (E470).
- *Υμένιο επικάλυψης:* υπομελλόζη (E464), τιτανίου διοξείδιο (E171), τριακετίνη (E1518).

Εμφάνιση του Dasatinib Accord Healthcare και περιεχόμενα της συσκευασίας

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg: το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, στρογγυλού σχήματος επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 5,5 mm περίπου, με την ένδειξη «IV1» εγχάρακτη στη μία πλευρά και λείο στην άλλη πλευρά.

Dasatinib Accord Healthcare 50 mg: το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, ωοειδούς σχήματος επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 10,70 x 5,70 mm περίπου, με την ένδειξη «IV2» εγχάρακτη στη μία πλευρά και λείο από την άλλη πλευρά.

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg: το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, στρογγυλού σχήματος επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 8,7 mm περίπου, με την ένδειξη «IV3» εγχάρακτη στη μία πλευρά και λείο στην άλλη πλευρά.

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg: το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, τριγωνικού σχήματος επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 10,20 x 9,95 mm, με την ένδειξη «IV4» εγχάρακτη στη μία πλευρά και λείο στην άλλη πλευρά.

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg: το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, 14,70 x 7,10 mm περίπου, με την ένδειξη «IV5» εγχάρακτη στη μία πλευρά και λείο στην άλλη πλευρά.

Dasatinib Accord Healthcare 140 mg: το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, στρογγυλού σχήματος επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, 10,9 mm περίπου, με την ένδειξη «IV6» εγχάρακτη στη μία πλευρά και λείο στην άλλη πλευρά.

Το Dasatinib Accord Healthcare 20 mg και 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 56 ή 60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε συσκευασίες κυψελών και σε κουτιά που περιέχουν 10 x 1, 56 x 1 ή 60 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε διάτρητες συσκευασίες κυψελών μονάδας δόσης.

Το Dasatinib Accord Healthcare 70 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 56 ή 60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε συσκευασίες κυψελών και σε κουτιά που περιέχουν 10 x 1, 56 x 1 ή 60 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης.

Το Dasatinib Accord Healthcare 80 mg και 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 30 ή 56 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε συσκευασίες κυψελών και σε κουτιά που περιέχουν 10 x 1, 30 x 1 ή 56 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε διάτρητες συσκευασίες κυψελών μονάδας δόσης.

Το Dasatinib Accord Healthcare 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 30 ή 56 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε συσκευασίες κυψελών και σε κουτιά που περιέχουν 10 x 1, 30 x 1 ή 56 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε διάτρητες συσκευασίες κυψελών μονάδας δόσης.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50
Pabianice, 95-200
Πολωνία

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
Utrecht, 3526 KV
Ολλανδία

Pharmadox Healthcare Limited
Kw20a Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Μάλτα

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.