

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dasatinib Accordpharma 20 mg filmtabletta
Dasatinib Accordpharma 50 mg filmtabletta
Dasatinib Accordpharma 70 mg filmtabletta
Dasatinib Accordpharma 80 mg filmtabletta
Dasatinib Accordpharma 100 mg filmtabletta
Dasatinib Accordpharma 140 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Dasatinib Accordpharma 20 mg filmtabletta
20 mg dasatinibet tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

27 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettánként.

Dasatinib Accordpharma 50 mg filmtabletta
50 mg dasatinibet tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

67,5 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettánként.

Dasatinib Accordpharma 70 mg filmtabletta
70 mg dasatinibet tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

94,5 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettánként.

Dasatinib Accordpharma 80 mg filmtabletta
80 mg dasatinibet tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

108 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettánként.

Dasatinib Accordpharma 100 mg filmtabletta
100 mg dasatinibet tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

135 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettánként.

Dasatinib Accordpharma 140 mg filmtabletta
140 mg dasatinibet tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

189 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Dasatinib Accordpharma 20 mg filmtabletta

Fehér vagy csaknem fehér, kerek, 5,6 mm átmérőjű bevont tablettá, egyik oldalán „DAS”, a másik oldalán „20” mélynyomású jelöléssel.

Dasatinib Accordpharma 50 mg filmtabletta

Fehér vagy csaknem fehér, ovális, 5,7 × 10,6 mm méretű bevont tablettá, egyik oldalán „DAS”, a másik oldalán „50” mélynyomású jelöléssel.

Dasatinib Accordpharma 70 mg filmtabletta

Fehér vagy csaknem fehér, kerek, 8,7 mm átmérőjű bevont tablettá, egyik oldalán „DAS”, a másik oldalán „70” mélynyomású jelöléssel.

Dasatinib Accordpharma 80 mg filmtabletta

Fehér vagy csaknem fehér, háromszög alakú, 9,9 × 10,2 mm méretű bevont tablettá, egyik oldalán „DAS”, a másik oldalán „80” mélynyomású jelöléssel.

Dasatinib Accordpharma 100 mg filmtabletta

Fehér vagy csaknem fehér, ovális, 7,1 × 14,5 mm méretű bevont tablettá, egyik oldalán „DAS”, a másik oldalán „100” mélynyomású jelöléssel.

Dasatinib Accordpharma 140 mg filmtabletta

Fehér vagy csaknem fehér, kerek, 11 mm átmérőjű bevont tablettá, egyik oldalán „DAS”, a másik oldalán „140” mélynyomású jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Dasatinib Accordpharma felnőtt betegek kezelésére javallott:

- újonnan diagnosztizált Philadelphia kromoszóma pozitív (Ph+) krónikus fázisban levő krónikus myeloid leukaemia (CML) esetén.
- krónikus, akcelerált vagy blasztos fázisú CML esetén olyan betegeknél, akik az előzetes terápiával szemben rezisztensnek bizonyultak vagy azt nem tolerálták, beleértve az imatinib-kezelést is.
- Ph+ akut lymphoblastos leukaemia (ALL) és lymphoblastos CML esetén, olyan betegeknél, akik az előzetes terápiával szemben rezisztensnek bizonyultak vagy azt nem tolerálták.

A Dasatinib Accordpharma gyermek- és serdülőkorú betegek kezelésére javallott:

- újonnan diagnosztizált, krónikus fázisban levő Ph+ CML (Ph+ CML-CP) esetén, vagy olyan, Ph+ CML-CP-ben szenvedő betegeknél, akiknek a betegsége a korábbi terápiával szemben rezisztens volt, vagy a kezelést nem tolerálták, beleértve az imatinibet is.
- újonnan diagnosztizált Ph+ ALL esetén, kemoterápiával kombinálva.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a leukaemia diagnózisában és kezelésében jártas orvosnak kell megkezdenie.

Adagolás

Felnőtt betegek

Az ajánlott kezdő dózis CML krónikus fázisában naponta egyszer 100 mg dasatinib.

Az ajánlott kezdő dózis akcelerált, myeloid vagy lymphoid blasztos fázisú (előrehaladott fázis) CML-ben vagy Ph+ ALL-ben naponta egyszer 140 mg (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők (Ph+ CML-CP és Ph+ ALL)

A gyermekeknek és serdülőknek történő adagolás a testtömeg alapján történik (lásd 1. táblázat). A

dazatinibet szájon át adják, naponta egyszer, vagy Dasatinib Accordpharma filmtabletta vagy dazatinib por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerformában. A dózist a testtömeg változása alapján 3 havonta, vagy, ha az szükséges, még gyakrabban újra kell számítani. A tablettát a 10 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél nem javasolt, számukra a porból elkészített belsőleges szuszpenziót kell alkalmazni. A dózist a beteg válasza és a tolerálhatóság alapján ajánlott emelni vagy csökkenteni. A Dasatinib Accordpharma-kezeléssel az 1 évesnél fiatalabb betegeknél nincs tapasztalat.

A Dasatinib Accordpharma filmtabletta és a dazatinib por belsőleges szuszpenzióhoz nem bioekvivalensek. Azoknál a betegeknél, akik képesek lenyelni a tablettát, és akik át akarnak térni a dazatinib belsőleges szuszpenzióhoz való porról a Dasatinib Accordpharma tablettára, vagy akik nem tudják a tablettát lenyelni és át akarnak térni a tablettáról a belsőleges szuszpenzióra, ezt meg lehet tenni, feltéve, hogy követik az adott gyógyszerforma megfelelő adagolási ajánlásait.

A Dasatinib Accordpharma tablettát gyermek- és serdülőkorú betegeknél javasolt kezdő napi dózisékat az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A Dasatinib Accordpharma tablettát adagolása a Ph+ CML-CP-ben vagy Ph+ ALL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél

Testtömeg (kg) ^a	Napi dózis (mg)
10 – kevesebb mint 20 kg	40 mg
20 – kevesebb mint 30 kg	60 mg
30 – kevesebb mint 45 kg	70 mg
legalább 45 kg	100 mg

^aA tablettát a 10 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél nem javasolt. Ezeknél a betegeknél a por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerformát kell alkalmazni.

A kezelés időtartama

A klinikai vizsgálatok során a dazatinib-kezelést Ph+ CML-CP-ben, akcelerált, myeloid vagy lymphoid blasztos fázisú (előrehaladott stádiumú) CML-ben vagy Ph+ ALL-ben szenvedő felnőtt és gyermek- és serdülőkorú betegeknél addig folytatták, amíg a betegség nem progrediált, vagy amíg a beteg már nem tolerálta a kezelést. A kezelés leállításának a betegség hosszú távú kimenetelére gyakorolt hatását nem vizsgálták a citogenetikai vagy molekuláris válasz elérése után (beleértve a teljes citogenetikai választ [*complete cytogenetic response*, CCyR], a jelentős molekuláris választ [*major molecular response*, MMR] és a mély molekuláris választ jelentő MR4,5-öt is).

A klinikai vizsgálatok során a Ph+ ALL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél a dazatinib-kezelést az alap kemoterápiás kezelés egymást követő blokkjai mellett folyamatosan adva alkalmazták, maximum két éves időtartamban. A későbbi őssejt-transzplantációban részesülő betegeknél a dazatinib a transzplantációt követően még további egy éven keresztül adható.

A megfelelő dózis eléréséhez a Dasatinib Accordpharma filmtablettát 20 mg-os, 50 mg-os, 70 mg-os, 80 mg-os, 100 mg-os és 140 mg-os gyógyszerformában kerül forgalomba. A dózis emelése vagy csökkentése a beteg válasza és tolerabilitása alapján javasolt.

Dózisemelés

A klinikai vizsgálatok során a CML-es vagy a Ph+ ALL-es felnőtt betegek esetében a dózis napi egyszeri 140 mg-ra (CML krónikus fázisában) vagy napi egyszeri 180 mg-ra történő emelését (előrehaladott CML fázisában vagy Ph+ ALL-ben), azoknál a betegeknél engedélyezték, akiknél a javasolt kezdő dózis mellett nem sikerült haematológiai vagy citogenetikai választ elérni.

Azoknál a Ph+ CML-CP-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél, akik az érvényben lévő terápiás ajánlások által javasolt időpontban nem érnek el haematológiai, citogenetikai és molekuláris válaszreakciót, és tolerálják a kezelést, az alábbi, 2. táblázatban bemutatott dóziseszkaláció javasolt.

2. táblázat: Dóziseszkaláció a Ph+ CML-CP-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél

	Dózis (napi maximális dózis)	
	Kezdő dózis	Megemelt dózis
Tabletta	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

A Ph+ ALL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél nem javasolt a dóziseszkaláció, mert ezeknek a betegeknél a Dasatinib Accordpharma-t kemoterápiával kombinálva adják.

Dózismódosítás mellékhatások jelentkezésekor*Myelosuppressio*

A klinikai vizsgálatok során a myelosuppressiót a vizsgált hatóanyag adagolásának átmeneti felfüggesztésével, a dózis csökkentésével vagy a terápia megszakításával kezelték. Szükség esetén thrombocyt-, vagy vörösvértest-transzfúziót alkalmaztak. Rezisztens myelosuppressio esetén haemopoetikus növekedési faktort alkalmaztak.

A felnőtteknél alkalmazandó dózismódosításokra vonatkozó irányelveket a 3. táblázat, míg a Ph+ CML-CP-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél alkalmazandó irányelveket a 4. táblázat foglalja össze. A Ph+ ALL-ben szenvedő, kemoterápiával kombinált kezelésben részesülő gyermek- és serdülőkorú betegekre vonatkozó irányelveket a táblázatok alatti különálló bekezdések tartalmazzák.

3. táblázat: Dózismódosítás neutropenia és thrombocytopenia esetén felnőtteknél

CML krónikus fázisa felnőtteknél (kezdő dózis 100 mg naponta egyszer)	ANC < 0,5 × 10 ⁹ /l és/vagy thrombocytaszám < 50 × 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. A kezelést az alábbi értékek eléréséig fel kell függeszteni: ANC ≥ 1,0 × 10⁹/l és a thrombocytaszám ≥ 50 × 10⁹/l. 2. A kezelést az eredeti kezdő dózissal kell folytatni. 3. Ha a thrombocytaszám < 25 × 10⁹/l és/vagy az ANC visszatérően < 0,5 × 10⁹/l több mint 7 napon át, az 1. lépést meg kell ismételni, és a kezelést 80 mg-os csökkentett dózissal kell folytatni naponta egyszer, a második epizód esetén. A harmadik epizód esetén a dózist tovább kell csökkenteni naponta egyszer 50 mg-ra (újonnan diagnosztizált betegeknél) vagy a kezelést fel kell függeszteni (olyan betegeknél, akik az előzetes terápiával szemben rezisztensnek bizonyultak vagy azt nem tolerálták, beleértve az imatinib-kezelést is).
---	--	---

<p>CML akcelerált vagy blasztos fázisa és Ph+ ALL felnőtteknél (kezdő dózis 140 mg naponta egyszer)</p>	<p>ANC < $0,5 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám < $10 \times 10^9/l$</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ellenőrizni kell, hogy a cytopenia kialakulása összefügg-e a leukaemiával (csontvelő aspirátum vagy biopszia). 2. Ha a cytopenia nincs összefüggésben a leukaemiával, a kezelést az alábbi értékek eléréséig fel kell függeszteni: ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ és a thrombocytaszám $\geq 20 \times 10^9/l$ és a kezelést az eredeti kezdő dózissal kell folytatni. 3. Ismételten fellépő cytopenia esetén meg kell ismételni az 1. lépést, és a kezelést csökkentett dózissal (a második epizód jelentkezésekor) napi egyszeri 100 mg-mal vagy (a harmadik epizód jelentkezésekor) napi egyszeri 80 mg-mal kell folytatni. 4. Ha a cytopenia kialakulása összefüggésbe hozható a leukaemiával, megfontolandó a dózis napi egyszeri 180 mg-ra történő emelése.
---	---	---

ANC: abszolút neutrophil sejtszám (*absolute neutrophil count*)

4. táblázat: Dózismódosítás neutropenia és thrombocytopenia esetén a Ph+ CML-CP-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél

	Dózis (napi maximális dózis)		
	Eredeti kezdő dózis	Első szintű dóziscsökkentés	Második szintű dóziscsökkentés
<p>1. Ha a cytopenia 3 hétnél hosszabb ideig áll fenn, ellenőrizze, hogy a cytopenia összefügg-e a leukaemiával (csontvelő aspiráció vagy biopszia).</p>	Tabletta	40 mg	20 mg
<p>2. Ha a cytopenia nincs összefüggésben a leukaemiával, a kezelést az alábbi értékek eléréséig fel kell függeszteni: ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ és a thrombocytaszám $\geq 75 \times 10^9/l$ és a kezelést az eredeti kezdő dózissal vagy egy csökkentett dózissal kell folytatni.</p>		60 mg	40 mg
		70 mg	60 mg
<p>3. Ha a cytopenia visszatér, ismételje meg a csontvelő aspirációt/biopsziát, és kezdje el újra a kezelést egy csökkentett dózissal.</p>		100 mg	80 mg

ANC: abszolút neutrophil sejtszám (*absolute neutrophil count*)

* kisebb dózisú tableta nem áll rendelkezésre

A Ph+ CML-CP-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél, ha a teljes haematológiai válasz (CHR) alatt visszatér a ≥ 3 -as fokozatú neutropenia vagy thrombocytopenia, a dazatinib adását fel kell függeszteni, és a későbbiekben egy csökkentett dózissal lehet újra elkezdni. Közepes fokozatú cytopenia és a betegségre adott válasz esetén az átmeneti dóziscsökkentéseket szükség szerint kell elvégezni.

A Ph+ ALL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél, 1-estől 4-es fokozatig terjedő haematológiai toxicitás előfordulása esetén a dózismódosítás nem javasolt. Ha a neutropenia és/vagy thrombocytopenia következtében több mint 14 nappal késleltetni kell a következő kezelési blokkot, a dazatinib-kezelést fel kell függeszteni, majd ugyanazon a dózisszinten újratekenni, amikor a következő kezelési blokk elindul. Ha a neutropenia és/vagy thrombocytopenia továbbra is fennáll, és a következő kezelési blokkot további 7 nappal késleltetni kell, csontvelővizsgálatot kell végezni a cellularitás és a blast sejtek arányának meghatározása érdekében. Ha a csontvelő cellularitása $< 10\%$, a dazatinib-kezelést fel kell függeszteni, amíg az ANC $> 500/\mu\text{l}$ ($0,5 \times 10^9/l$), amely érték elérésekor a kezelést teljes dózisban újra lehet kezdeni. Ha a csontvelő cellularitása $> 10\%$, meg lehet fontolni a dazatinib-kezelés újraindítását.

Nem haematológiai mellékhatások

Amennyiben a dazatinib közepesen súlyos, 2. fokozatú, nem haematológiai mellékhatást vált ki, a kezelést a mellékhatás megszűnéséig vagy a kiindulási állapotra való visszatérésig fel kell függeszteni. A kezelést ugyanazzal a dózissal kell folytatni, ha a mellékhatás először fordul elő, illetve csökkentett dózissal kell újraindítani, ha visszatérő mellékhatásról van szó. Amennyiben a dazatinib súlyos, 3-as vagy 4-es fokozatú nem haematológiai mellékhatást vált ki, a kezelést a mellékhatás megszűnéséig fel kell függeszteni. Ezt követően folytatni lehet a kezelést, szükség esetén csökkentett dózissal, a mellékhatás kezdeti súlyosságának függvényében. Azoknál a krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegeknél, akik eddig napi egyszeri 100 mg-ot kaptak, a dózist napi 80 mg-ra ajánlott csökkenteni, illetve szükség esetén ez a 80 mg-os dózis tovább csökkenthető 50 mg-ra. Azoknál az előrehaladott CML-ben vagy Ph+ ALL-ben szenvedő betegeknél, akik eddig napi egyszeri 140 mg-ot kaptak, a dózist napi egyszeri 100 mg-ra ajánlott csökkenteni, illetve szükség esetén naponta ez a 100 mg-os dózis tovább csökkenthető 50 mg-ra. A CML-CP-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél, nem haematológiai mellékhatások esetén a fenti, a haematológiai mellékhatások esetén leírt dóziscsökkentési ajánlásokat kell követni. Azoknál a Ph+ ALL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél, akiknél nem haematológiai mellékhatások jelentkeznek, amennyiben szükséges dóziscsökkentés, a haematológiai mellékhatások esetére meghatározott, fentiekben leírt ajánlásoknak megfelelően, a dózist egy szinttel kell csökkenteni.

Pleurális folyadékgyülem

Pleurális folyadékgyülem diagnosztizálásakor, a dazatinib-kezelést meg kell szakítani addig, amíg a beteg ki nem vizsgálják, tünetmentessé nem válik vagy állapota vissza nem tér a kiindulási helyzetbe. Ha a beteg állapota körülbelül egy héten belül nem javul, egy vizelethajtó vagy kortikoszteroid kúrát, illetve ezek együttes alkalmazását fontolóra kell venni (lásd 4.4 és 4.8 pont). Az első epizód megszűnése után a dazatinib ugyanazon dózisban történő alkalmazása megfontolandó. Egy további epizód megszűnése után a dazatinib-kezelés egy dózisszinttel kisebb dózissal kezdhető újra. Egy súlyos (3-as vagy 4-es fokozatú) epizód megszűnése után folytatni lehet a kezelést szükség esetén csökkentett dózissal, a mellékhatás eredeti súlyosságának függvényében.

Dóziscsökkentés erős CYP3A4-inhibitorok egyidejű alkalmazása esetén

Kerülni kell a Dasatinib Accordpharma és az erős CYP3A4-inhibitorok és grépfrútlé egyidejű alkalmazását (lásd 4.5 pont). Amennyiben lehetséges, az egyidejűleg adott gyógyszer alternatívájaként olyat kell választani, aminek nincs vagy minimális mértékű az enzimgátló potenciálja. Ha a Dasatinib Accordpharma-t erős CYP3A4-inhibitorral együtt kell alkalmazni, megfontolandó a dózis alábbiak szerinti csökkentése:

- Dasatinib Accordpharma 140 mg tablettát szedő betegeknél napi 40 mg-ra,
- Dasatinib Accordpharma 100 mg tablettát szedő betegeknél napi 20 mg-ra,
- Dasatinib Accordpharma 70 mg tablettát szedő betegeknél napi 20 mg-ra.

A napi 60 mg és 40 mg Dasatinib Accordpharma-t szedő betegeknél a CYP3A4-inhibitor alkalmazásának abbahagyásáig meg kell fontolni a Dasatinib Accordpharma adagolásának felfüggesztését, vagy a kisebb dózisra való áttérést a dasatinib por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerforma alkalmazásával (lásd a dasatinib por belsőleges szuszpenzióhoz alkalmazási előírását). Az inhibitor alkalmazásának abbahagyása után meg kell várni a kb. 1 hét kiürülési időszak leteltét, mielőtt a Dasatinib Accordpharma-kezelést újraindítják.

A Dasatinib Accordpharma-nak ezen csökkentett dózisainak alkalmazásával a görbe alatti terület (AUC) értéke előreláthatóan visszatér a CYP3A4-inhibitorok nélkül megfigyelhető tartományba, ugyanakkor nem állnak rendelkezésre ilyen dózismódosításokkal kapcsolatos klinikai adatok az erős CYP3A4-inhibitor-kezelésben részesülő betegek esetében. Ha a dóziscsökkentés után a beteg nem tolerálja a Dasatinib Accordpharma-t, akkor vagy abba kell hagyni az erős CYP3A4-inhibitor alkalmazását, vagy az inhibitor abbahagyásáig fel kell függeszteni a Dasatinib Accordpharma alkalmazását. Az inhibitor alkalmazásának abbahagyása után meg kell várni a kb. 1 hét kiürülési időszak leteltét, mielőtt a Dasatinib Accordpharma dózisát megemelik.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Ezeknél a betegeknél nem figyeltek meg a korral összefüggő, klinikailag releváns farmakokinetikai eltéréseket. Nincs szükség a dózis specifikus módosítására időseknél.

Májkárosodás

Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek a javasolt kezdő dózist kaphatják. A Dasatinib Accordpharma-t azonban májkárosodás esetén fokozott elővigyázatossággal kell alkalmazni (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A dasatinibbel nem végeztek klinikai vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő betegek bevonásával (az újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegekkel elvégzett vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél a szérum kreatinin koncentráció meghaladta a normálérték felső határának 3-szorosát, valamint az imatinib-terápiára nem reagáló vagy azt nem toleráló krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegekkel elvégzett vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél a szérum kreatinin koncentráció > 1,5-szöröse volt a normálérték felső határértékének). Mivel a dasatinib és metabolitjainak vese-clearance-e 4% alatti, veseelégtelenség esetén nem várható a teljestest-clearance csökkenése.

Az alkalmazás módja

A Dasatinib Accordpharma-t szájon át kell alkalmazni.

A konzisztens adagolás fenntartása és a bőrrel való érintkezés kockázatának minimálisra csökkentése érdekében a filmtablettákat tilos összetörni, szétvágni vagy összerágni, azokat egészben kell lenyelni. A filmtablettát nem szabad diszpergálni, mivel a diszpergált tablettát kapó betegeknél az expozíció alacsonyabb, mint azoknál a betegeknél, akik a tablettát egészben nyelik le. A dasatinib por belsőleges szuszpenzióhoz elérhető azoknak a Ph+ CML-CP-ben vagy Ph+ ALL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú, valamint CML-CP-ben szenvedő felnőtt betegek számára is, akik nem tudják a tablettákat lenyelni.

A Dasatinib Accordpharma étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető, de következetesen vagy reggel vagy este kell bevenni (lásd 5.2 pont). A Dasatinib Accordpharma-t nem szabad grépfrúttal vagy grépfrútlével bevenni (lásd 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Klinikailag releváns interakciók

A dazatinib a citokróm P450 (CYP) 3A4 enzim szubsztrátja és inhibitora. Ezért számolni kell interakciók kialakulásának lehetőségével, ha olyan gyógyszerekkel adják egyidejűleg, amelyek elsősorban a CYP3A4 útján metabolizálódnak vagy befolyásolják annak aktivitását (lásd 4.5 pont).

A dazatinib és a CYP3A4 enzimet erősen gátló gyógyszerek vagy hatóanyagok (pl. ketokonazol, itrakonazol, eritromicin, klaritromicin, ritonavir, telitromicin, grépfrútlé) egyidejű alkalmazása növelheti a dazatinib-expozíciót. Ezért a dazatinib-kezelés alatt álló betegeknek erős CYP3A4-inhibitorok egyidejű adása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

A dazatinib és a CYP3A4 aktivitását indukáló gyógyszerek (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál vagy a *Hypericum perforatum*, más néven közönséges orbáncfű tartalmú gyógynövénykészítmények) együttléadása számottevően csökkentheti a dazatinib-expozíciót, potenciálisan fokozva a terápia sikertelenségének kockázatát. Ezért a dazatinib-kezelés alatt álló betegek számára más, gyengébb CYP3A4 enziminduktor hatású gyógyszert kell választani (lásd 4.5 pont).

Dazatinib és egy CYP3A4-szubsztrát egyidejű alkalmazása fokozhatja a CYP3A4-szubsztrát expozícióját. Ezért elővigyázatosan kell eljárni a dazatinib és szűk terápiás indexű CYP3A4-szubsztrátok pl. asztemizol, terfenadin, cizaprid, pimozid, kinidin, bepridil vagy az ergot-alkaloidok, (ergotamin, dihidroergotamin) együttléadáskor (lásd 4.5 pont).

A dazatinib és hisztamin-2- (H_2) antagonisták (pl. famotidin), vagy protonpumpa-inhibitorok (pl. omeprazol) vagy alumínium-hidroxid/magnézium-hidroxid együttléadása csökkentheti a dazatinib-expozíciót. Ezért H_2 -antagonisták és protonpumpa-inhibitorok alkalmazása nem javasolt, az alumínium-hidroxid/magnézium-hidroxid tartalmú készítményeket pedig legalább 2 órával a dazatinib beadása előtt vagy 2 órával a beadása után kell alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Egy egyszeri dózist értékelő farmakokinetikai vizsgálat alapján, az enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek a javasolt kezdő dózist kaphatják (lásd 5.2 pont). Tekintettel ezen klinikai vizsgálat korlátozottságára, fokozott elővigyázatosság szükséges, ha a dazatinibet májkárosodásban szenvedő betegeknek adják.

Fontos mellékhatások

Myelosuppressio

A dazatinib-kezelés anaemia, neutropenia és thrombocytopenia kialakulásával jár. Ezek a mellékhatások az előrehaladott stádiumú CML-es vagy Ph+ ALL-es betegeknél hamarabb és gyakrabban alakulnak ki, mint a CML krónikus fázisában. Az előrehaladott stádiumú CML-ben vagy Ph+ ALL-ben szenvedő, dazatinib-monoterápiában részesülő felnőtt betegeknél teljes vérvizsgálatot kell végezni a kezelés első két hónapjában hetente, majd ezt követően havonta, illetve amikor az klinikailag indokolt. A CML krónikus fázisában lévő felnőtt, gyermek- és serdülőkorú betegeknél 2 hetente teljes vérvizsgálatot kell végezni 12 héten keresztül, majd azt követően 3 havonta, vagy amikor az klinikailag indokolt. A Ph+ ALL-ben szenvedő, kemoterápiával kombinációban alkalmazott dazatinib-kezelésben részesülő gyermek- és serdülőkorú betegeknél teljes vérvizsgálatot kell végezni minden kemoterápiás kezelési blokk kezdete előtt, és akkor, ha az klinikailag indokolt. A kemoterápiás kezelés konszolidációs szakaszaiban a teljes vérvizsgálatot, a felépülésig minden 2. nap el kell végezni (lásd 4.2 és 4.8 pont). A myelosuppressio rendszerint reverzibilis, és általában jól reagált a dazatinib-kezelés átmeneti felfüggesztésére vagy a dózis csökkentésére.

Vérzések

A krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegek (n = 548) közül 5, dazatinibet kapó betegnél fordult elő 3-as vagy 4-es fokozatú haemorrhagia. Az előrehaladott stádiumú CML-ben szenvedő, a dazatinib javasolt dózist kapó betegekkel (n = 304) végzett klinikai vizsgálatokban a betegek 1%-ánál fordult elő súlyos központi idegrendszeri haemorrhagia. Egy eset fatális kimenetelű volt, és 4-es CTC (Common Terminology Criteria) fokozatú thrombocytopeniával járt. 3-as vagy 4-es fokozatú gastrointestinalis haemorrhagia az előrehaladott stádiumú CML-ben szenvedő betegek 6%-ánál fordult

elő, és általánosságban a kezelés megszakítását és transfúzió adását tette szükségessé. Egyéb 3-as vagy 4-es fokozatú haemorrhagia az előrehaladott stádiumú CML-ben szenvedő betegek 2%-ánál következett be. A legtöbb vérzéssel kapcsolatos mellékhatás ezeknél a betegeknél jellemzően 3-as vagy 4-es fokozatú thrombocytopeniával járt (lásd 4.8 pont). Továbbá az *in vitro* és *in vivo* thrombocytá vizsgálatok arra utalnak, hogy a dasatinib-kezelés reverzibilisen befolyásolja a thrombocytá-aktivációt.

Elővigyázatosan kell eljárni, ha a betegek thrombocytá-funkció gátló vagy anticoaguláns gyógyszeres kezelésre szorulnak.

Folyadékretenció

A dasatinib alkalmazása folyadékretenciával jár. Az újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegekkel végzett III. fázisú klinikai vizsgálatban 3-as vagy 4-es fokozatú folyadékretenciót jelentettek 13 betegnél (5%) a dasatinibbel kezelt, és 2 betegnél (1%) az imatinibbel kezelt csoportban, minimum 60 hónapos utánkövetés után (lásd 4.8 pont). A krónikus fázisú CML-ben szenvedő, dasatinibbel kezelt összes beteg közül súlyos folyadékretenció alakult ki a dasatinibet a javasolt dózisban kapó betegek (n = 548) közül 32 betegnél (6%). Az előrehaladott stádiumú CML-ben vagy Ph+ ALL-ben, a dasatinib javasolt dózisát kapó betegekkel (n = 304) végzett klinikai vizsgálatokban 3-as vagy 4-es fokozatú folyadékretenció alakult ki a betegek 8%-ánál, ezen belül 3-as vagy 4-es fokozatú pleurális és pericardialis folyadékgyülemet jelentettek a betegek 7%-ánál, illetve 1%-ánál a fenti sorrendben. Ezen betegek 1-1%-ánál jelentettek 3-as vagy 4-es fokozatú pulmonális oedemát, illetve pulmonális hypertoniát.

Azoknál a betegeknél, akiknél pleurális folyadékgyülem kialakulására utaló tünetek lépnek fel, mint pl. dyspnoe vagy száraz köhögés, mellkasröntgen vizsgálatot kell végezni. 3-as vagy 4-es fokozatú pleurális folyadékgyülem esetén thoracocentesis és oxigénterápia válhat szükségessé. A folyadékretenciával járó mellékhatásokat általában szupportív terápiával, így pl. diuretikumokkal és rövid távon adott szteroidokkal kezelték (lásd 4.2 és 4.8 pont). A 65 éves és idősebb betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő pleurális folyadékgyülem, dyspnoe, köhögés, pericardialis folyadékgyülem és pangásos szívelégtelenség, mint a fiatalabb betegeknél, ezért náluk szoros monitorozásra van szükség. Chylothorax eseteket is jelentettek olyan betegeknél, effuziót mutattak (lásd 4.8 pont).

Pulmonális artériás hypertonia (PAH)

PAH (jobb szívfél katéterezéssel igazolt prekapilláris pulmonális artériás hypertonia) esetekről számoltak be a dasatinib-kezeléssel összefüggésben (lásd 4.8 pont). Ezekben az esetekben a PAH-ot a dasatinib-terápia megkezdését követően jelentették, volt, hogy több mint egy évvel a kezelés után.

A dasatinib-terápia elkezdése előtt a betegeknél ki kell vizsgálni a cardiopulmonális alapteregség okozta jeleket és tüneteket. A kezelés megkezdésekor echocardiographiás vizsgálatot kell végezni minden olyan betegnél, akinél szívbetegség tünetei jelentkeznek, és mérlegelni kell az elvégzését azoknál a betegeknél, akiknél fennáll a szív- vagy tüdőbetegség kockázata. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés megkezdése után dyspnoe és fáradtság jelentkezik, ki kell vizsgálni a gyakori kórokokat úgymint pleurális folyadékgyülem, tüdőödéma, anaemia vagy pulmonális infiltrátum. A nem haematológiai mellékhatások ellátására vonatkozó ajánlások (lásd 4.2 pont) szerint a kivizsgálás alatt a dasatinib dózisát csökkenteni kell, vagy a terápiát átmenetileg meg kell szakítani. Ha nem találnak megfelelő magyarázatot, vagy ha a dózis csökkentése vagy az adagolás megszakítása nem hoz javulást, a diagnózis felállításakor a PAH-ot figyelembe kell venni. A diagnosztizálás során az elfogadott gyakorlat szerinti irányelveket kell követni. Ha a PAH megerősítést nyer, a dasatinib-kezelést véglegesen le kell állítani. A kontrollvizsgálatok során az elfogadott gyakorlat szerinti irányelveket kell követni. A dasatinibbel kezelt PAH betegeknél a dasatinib-terápia abbahagyása után a hemodinamikai és klinikai paraméterek javulását figyelték meg.

QT-szakasz-megnyúlás

In vitro adatok arra utalnak, hogy a dasatinib potenciálisan megnyújtja a kamra repolarizációs idejét (QT-intervallum) (lásd 5.3 pont). Az újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-lel kapcsolatos III. fázisú vizsgálatban, minimum 60 hónapig követett, dasatinibbel kezelt 258 és imatinibbel kezelt

258 beteg közül mindkét csoportban 1 betegnél (< 1%) számoltak be mellékhatásként QTc-megnyúlásról. A QTcF kiinduláshoz viszonyított medián változása 3,0 ms volt a dazatinibbel, és 8,2 ms az imatinibbel kezelt betegekénél. Mindkét csoportban 1 betegnél (< 1%) fordult elő 500 ms-ot meghaladó QTcF. A dazatinibbel kezelt 865, leukaemiás beteggel végzett II. fázisú klinikai vizsgálatokban a QTc-intervallum kiindulási értéktől való átlagos eltérése 4–6 ms-nak bizonyult, Fridericia módszert (QTcF) alkalmazva; a kiindulási értéktől való átlagos eltérések 95%-os konfidenciaintervallumának felső határa < 7 ms volt (lásd 4.8 pont).

A 2182, korábbi imatinib-kezelésre nem reagáló vagy azt nem toleráló betegből, akik a klinikai vizsgálatokban dazatinibet kaptak, 15 betegnél (1%) jeleztek mellékhatásként QTc-megnyúlást, huszonegy betegnél (1%) pedig a QTcF > 500 ms volt.

A dazatinibet fokozott elővigyázatossággal kell alkalmazni olyan betegekénél, akiknél QTc-megnyúlás fennáll vagy kialakulhat. Ide tartoznak a hypokalaemiás vagy hypomagnesaemiás betegek, illetve a veleszületett hosszú-QT-szindrómában szenvedők, továbbá azok, akik anti-arrhythmias gyógyszereket vagy más, QT-szakasz-megnyúláshoz vezető gyógyszereket szednek, továbbá a nagy kumulatív dózissal antraciklin-kezelésben részesülő betegek. A hypokalaemiát vagy hypomagnesaemiát a dazatinib-kezelés megkezdése előtt korrigálni kell.

Cardialis mellékhatások

A dazatinibet egy 519, újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-ben szenvedő, korábban szívbetegséggel diagnosztizált beteg bevonásával elvégzett, randomizált klinikai vizsgálatban értékelték. A dazatinibet szedő betegekénél cardialis mellékhatásként pangásos szívelégtelenségről/szív működési zavarról, pericardialis folyadékgyülelemről, arrhythmiairól, palpitatiókról, QT-szakasz-megnyúlásról és myocardialis infarctusról (beleértve a fatális kimenetelű eseteket is) számoltak be. A cardialis mellékhatások gyakoribbak voltak a rizikófaktorokkal rendelkező betegekénél, valamint azoknál, akiknek anamnézisében szívbetegség szerepelt. A rizikófaktorokkal rendelkező (pl. hypertoniás, hyperlipidaemiás, diabeteses) betegekénél, valamint azoknál, akiknek az anamnézisében szívbetegség szerepel (pl. korábbi percutan coronaria intervenció, dokumentált ischaemiás szívbetegség) szoros monitorozás szükséges a cardialis diszfunkcióval összefüggő jelek és tünetek szempontjából (pl. mellkasi fájdalom, légszomj és fokozott verejtékezés).

Ha ezek a klinikai jelek vagy tünetek jelentkeznek, az orvosnak ajánlatos megszakítani a dazatinib alkalmazását, és mérlegelni más, CML-specifikus kezelési alternatíva szükségességét. A tünetek megszűnése után a dazatinib-kezelés újraindítása előtt funkcionális vizsgálatot kell végezni. A dazatinib-kezelés újraindítása enyhe/közepesen súlyos mellékhatások esetén (≤ 2 -es fokozat) történhet az eredeti dózissal, súlyos mellékhatások esetén (≥ 3 -as fokozat) pedig csökkentett dózissal (lásd 4.2 pont). A kezelést folytató betegek állapotát rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

A klinikai vizsgálatokba nem vontak be kezeletlen vagy súlyos cardiovascularis betegségben szenvedő betegeket.

Thromboticus microangiopathia (TMA)

A BCR-ABL tirozinkináz-inhibitorok alkalmazását összefüggésbe hozták thromboticus microangiopathia (TMA) kialakulásával, beleértve a dazatinibbel kapcsolatban jelentett egyedi eseteket is (lásd 4.8 pont). Ha egy dazatinibet kapó betegnél TMA-ra utaló laboratóriumi vagy klinikai eltérések fordulnak elő, a dazatinib-kezelést fel kell függeszteni, és a TMA-ra irányuló, alapos kivizsgálást kell végezni, beleértve az ADAMTS13 aktivitás és az anti-ADAMTS13 antitest meghatározását is. Ha magas anti-ADAMTS13 antitestszint mellett az ADAMTS13 aktivitás alacsony, akkor a dazatinib-kezelést nem szabad újratekinteni.

Hepatitis B reaktiváció

A hepatitis B reaktivációja fordult elő krónikus vírus hordozó betegekénél, miután ezek a betegek BCR-ABL tirozinkináz-inhibitorokat kaptak. Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amelynek következtében májtranszplantációra került sor vagy a beteg halálához vezetett.

A dazatinib-kezelés megkezdése előtt a betegekénél a HBV fertőzöttség kivizsgálására van szükség. A májbetegségek és a hepatitis B kezelésében jártas szakorvossal kell konzultálni a kezelés megkezdése

előtt a pozitív hepatitis B szerológiájú betegek esetében (beleértve az aktív betegségben szenvedőket is), valamint azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés közben derül ki a HBV-fertőzés. A dazatinib-kezelést igénylő HBV-hordozókat szoroson ellenőrizni kell a kezelés közben, valamint a kezelés befejezését követően több hónapon keresztül, hogy nem alakulnak-e ki az aktív HBV-fertőzés jelei és tünetei (lásd 4.8 pont).

A növekedésre és a fejlődésre gyakorolt hatások gyermek- és serdülőkorú betegeknél

A dazatinib gyermek- és serdülőkorú betegekké végzett vizsgálataiban az imatinib-rezisztens/intoleráns Ph+ CML-CP-ben szenvedő, és a korábban még nem kezelt Ph+ CML-CP-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél legalább 2 éves kezelés után a csontok növekedésével és fejlődésével kapcsolatos, a kezeléssel összefüggő nemkívánatos eseményeket jelentettek 6 betegnél (4,6%), amelyek közül egynek az intenzitása súlyos volt (3-as fokozatú növekedési zavar). E között a 6 eset között volt késői epiphysisporc-záródás, osteopenia, növekedési zavar és gynaecomastia (lásd 5.1 pont). Ezeket az eredményeket nehéz egy olyan krónikus betegséggel összefüggésben értelmezni, mint például a CML, ezért hosszú távú követés szükséges.

A kemoterápiával kombinációban alkalmazott dazatinib gyermek- és serdülőkorú betegekké végzett vizsgálataiban az újonnan diagnosztizált Ph+ ALL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél legfeljebb 2 éves kezelés után, a csontok növekedésével és fejlődésével kapcsolatos, a kezeléssel összefüggő nemkívánatos eseményekről 1 (0,6%) betegnél számoltak be. Ez az eset egy 1-es fokozatú osteopenia volt.

Klinikai vizsgálatokban a dazatinibvel kezelt gyermek- és serdülőkorú betegeknél növekedés-visszamaradást figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A gyermek- és serdülőkorú betegeknél a csontnövekedés és a fejlődés monitorozása ajánlott.

Segédanyagok

Laktóz

Ez a gyógyszer laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Izopropil-alkohol

Ez a gyógyszer a gyártási folyamat során visszamaradt izopropil-alkoholt tartalmaz.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Hatóanyagok, amelyek növelhetik a dazatinib plazmakoncentrációját

In vitro vizsgálatok arra utalnak, hogy a dazatinib a CYP3A4 izoenzim szubsztrátja. A dazatinib és a CYP3A4 izoenzimet erősen gátló gyógyszerek vagy hatóanyagok (pl. ketokonazol, itraconazol, eritromicin, klaritromicin, ritonavir, telitromicin, grépfrútlé) együttes alkalmazása növelheti a dazatinib-expozíciót. Ezért a dazatinib-kezelés alatt álló betegeknél erős CYP3A4-inhibitorok szisztémás adása nem javasolt (lásd 4.2 pont).

Klinikailag releváns koncentrációk mellett a dazatinib – *in vitro* kísérletek alapján – kb. 96%-ban kötődik a plazmaproteinekhez. A dazatinib és egyéb, proteinekhez kötődő gyógyszerek közötti interakciót nem vizsgálták. A kiszorítás mértéke és annak klinikai jelentősége nem ismert.

Hatóanyagok, amelyek csökkenthetik a dazatinib plazmakoncentrációját

Amikor a dazatinibet 600 mg rifampicin (egy erős CYP3A4-induktor) 8 napon át, esténként történő alkalmazását követően adták be, a dazatinib AUC-értéke 82%-kal csökkent. A CYP3A4 aktivitását indukáló egyéb gyógyszerek (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál vagy a *Hypericum perforatum*, más néven közönséges orbáncfűvet tartalmazó gyógynövénykészítmények) is fokozhatják a dazatinib metabolizmusát és csökkenthetik a plazmakoncentrációját. Ezért erős CYP3A4-induktorok dazatinibbel való egyidejű adása nem javallott. Azoknak a betegeknél, akiknek indokolt rifampicin vagy egyéb CYP3A4-induktorok alkalmazása, más, gyengébb enziminduktor hatású gyógyszert kell adni. A gyenge CYP3A4-induktor dexametazon dazatinibbel való egyidejű alkalmazása megengedett. A dazatinib AUC-értéke a dexametazon egyidejű alkalmazásával

előreláthatóan hozzávetőlegesen 25%-kal csökken, ami klinikai szempontból valószínűleg nem jelentős.

Hisztamin-2-antagonisták és protonpumpa-inhibitorok

A gyomorsavtermelés hosszú távú gátlása H₂-antagonistákkal vagy protonpumpa-inhibitorokkal (pl. famotidin és omeprazol) valószínűleg csökkenti a dazatinib-expozíciót. Egy egészséges önkéntesekkel végzett egyszeri adagolású vizsgálatban, a dazatinib egyszeri dózisa előtt 10 órával adott famotidin 61%-kal csökkentette a dazatinib-expozíciót. Amikor egy 14 egészséges önkéntessel végzett vizsgálatban, 22 órával a 4 napig alkalmazott 40 mg omeprazol dózist követően egyszeri dózisban adtak 100 mg dazatinibet, dinamikus egyensúlyi állapotban a dazatinib AUC-értékének 43%-os, C_{max} értékének pedig 42%-os csökkenését tapasztalták. A dazatinib-kezelés alatt álló betegeknek H₂-antagonisták vagy protonpumpa-inhibitorok helyett megfontolandó antacidok adása (lásd 4.4 pont).

Antacidok

Nem klinikai adatok azt igazolják, hogy a dazatinib oldékonysága pH-függő. Egészséges önkénteseknél az alumínium-hidroxid/magnézium-hidroxid tartalmú savkötők és dazatinib egyidejű adása 55%-kal csökkentette az egyszeri dózisban alkalmazott dazatinib AUC-értékét és 58%-kal a C_{max}-értékét. Azonban, ha az antacidokat 2 órával az egyszeri Dazatinib Accordpharma dózis beadása előtt alkalmazták, nem volt megfigyelhető számottevő változás sem a dazatinib koncentrációjában, sem az expozícióban. A savkötőket tehát legalább 2 órával a dazatinib beadása előtt vagy 2 órával azt követően lehet alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Hatóanyagok, melyek plazmakoncentrációját a dazatinib módosíthatja

A dazatinib és egy CYP3A4 szubsztrát egyidejű alkalmazása fokozhatja a CYP3A4-szubsztrát expozícióját. Egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálatban a dazatinib egyszeri 100 mg-os dózisa növelte a szimvasztatin, az ismert CYP3A4-szubsztrát expozícióját, az AUC-értékét 20%-kal, C_{max}-értékét 37%-kal. Nem zárható ki, hogy többszörös dazatinib dózis után a hatás nagyobb. Ezért az ismert szűk terápiás indexszel rendelkező CYP3A4-szubsztrátokat (pl. asztemizol, terfenadin, cizaprid, pimozid, kinidin, bepridil vagy az ergot-alkaloidok [ergotamin, dihidroergotamin]) fokozott körültekintéssel kell alkalmazni a dazatinib-kezelés alatt álló betegeknél (lásd 4.4 pont).

In vitro adatok alapján fennáll az interakció potenciális kockázata CYP2C8-szubsztrátokkal, mint pl. a glitazonok.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/ fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Mind az aktív nemi életet élő férfiaknak, mind pedig a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt.

Terhesség

Humán tapasztalatok alapján a dazatinib terhesség alatt történő alkalmazása feltehetően veleszületett fejlődési rendellenességeket, köztük velőcsőzáródási rendellenességeket okoz és káros farmakológiai hatásokat vált ki a magzatnál.

Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A dazatinibet nem szabad terhesség alatt alkalmazni, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a dazatinibbel végzett kezelést. Amennyiben a dazatinibet terhesség során alkalmazzák, a beteget fel kell világosítani a magzatot érintő esetleges kockázatokról.

Szoptatás

A dazatinib humán vagy állati anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre megfelelő és elegendő mennyiségű információ.

Fiziko-kémiai adatok és a rendelkezésre álló farmakodinámiás/toxikológiai adatok azt igazolják, hogy a dazatinib kiválasztódik az anyatejbe, ezért az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A dazatinib alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Az állatkísérletekben a hím és nőtény patkányok fertilitását nem befolyásolta a dazatinib-kezelés (lásd 5.3 pont). Az orvosoknak és más egészségügyi szakembereknek tanácsadást kell nyújtaniuk a dazatinib fertilitásra gyakorolt lehetséges hatásaival kapcsolatban azoknak a férfi betegeknek, akiket koruknál fogva ez érinthet, és e tanácsadás során a spermiumok eltárolásának lehetőségére is kitérhet.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A dazatinib kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a dazatinib-kezelés alatt olyan mellékhatások léphetnek fel, mint a szédülés vagy homályos látás. Ezért elővigyázatosság ajánlott gépjárművezetéskor és gépek kezelésekor.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az alábbiakban ismertetett adatok – a 324, újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML-ben szenvedő felnőtt beteg, 2388, imatinib-rezisztens vagy -intoleráns, krónikus vagy előrehaladott stádiumú CML-ben vagy Ph+ ALL-ben szenvedő felnőtt beteg és 188 gyermek- és serdülőkorú beteg bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban (N = 2900) tesztelt összes vizsgált dózisban – tükrözik a monoterápiában alkalmazott dazatinib-expozíciót.

A 2712 felnőtt beteg kezelésének medián időtartama 19,2 hónap volt (tartomány: 0–93,2 hónap), akár krónikus fázisú CML-lel, előrehaladott stádiumú CML-lel vagy Ph+ ALL-lel kezelték őket. Egy újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegekkkel végzett randomizált vizsgálatban a kezelés medián időtartama megközelítőleg 60 hónap volt. Az 1618, krónikus fázisú CML-ben szenvedő felnőtt betegnél a kezelés medián időtartama 29 hónapnak bizonyult (tartomány: 0–92,9 hónap). Az 1094, CML-ben vagy Ph+ ALL-ben szenvedő felnőtt betegnél a kezelés medián időtartama 6,2 hónap volt (tartomány: 0–93,2 hónap). A gyermekgyógyászati vizsgálatokban résztvevő 188 betegnél a kezelés medián időtartama 26,3 hónap volt (tartomány: 0–99,6 hónap). A 130, krónikus fázisú CML-ben szenvedő, dazatinibbel kezelt gyermek- és serdülőkorú beteg alcsoportjában a kezelés medián időtartama 42,3 hónap volt (tartomány: 0,1–99,6 hónap).

A dazatinibbel kezelt betegek többsége tapasztalt valamilyen mellékhatást a kezelés valamely időpontjában. A 2712, dazatinibbel kezelt, felnőtt betegből álló teljes populációból 520 beteg (19%) észlelt olyan mellékhatásokat, amelyek a kezelés abbahagyásához vezettek.

A dazatinib általános biztonságossági profilja a Ph+ CML-CP-ben szenvedő gyermek-és serdülőkorú populációban a gyógyszerformától függetlenül hasonló volt a felnőtt populációban észlelthez, azzal a kivétellel, hogy pericardialis folyadékgyülemről, pleurális folyadékgyülemről, pulmonalis oedemáról vagy pulmonalis hypertóniáról nem számoltak be a gyermek- és serdülőkorú populációban. A 130, dazatinibbel kezelt, krónikus stádiumú CML-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú beteg közül 2-nél (1,5%) tapasztaltak a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatásokat.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A kóros laboratóriumi értékek kivételével az alábbi mellékhatásokat a monoterápiában alkalmazott dazatinibbel végzett klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján jelentették (5. táblázat). Ezen mellékhatások osztályozása szervrendszer és gyakoriság szerint történt. A gyakoriság meghatározásai az alábbiak: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

5. táblázat: A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
<i>Nagyon gyakori</i>	infekció (beleértve a bakteriális, virális, gombás, nem azonosított fertőzéseket is)
<i>Gyakori</i>	pneumonia (beleértve bakteriális, virális és gombás eredetű eseteket is), felső légúti fertőzés/gyulladás, herpes vírus infekció (beleértve a citomegalovírust, CMV okozta fertőzést is), enterocolitis fertőzés, sepsis (beleértve a nem gyakori, fatális kimenetelű eseteket is)
<i>Nem ismert</i>	hepatitis B reaktiváció
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori</i>	myelosuppressio (beleértve az anaemiát, neutropeniát, thrombocytopeniát is)
<i>Gyakori</i>	lázás neutropenia
<i>Nem gyakori</i>	lymphadenopathia, lymphopenia
<i>Ritka</i>	tiszta vörösvértest aplasia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nem gyakori</i>	túlérzékenység (beleértve az erythema nodosumot is)
<i>Ritka</i>	anaphylaxiás sokk
Endokrin betegségek és tünetek	
<i>Nem gyakori</i>	hypothyreosis
<i>Ritka</i>	hyperthyreosis, thyroiditis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
<i>Gyakori</i>	étvágyzavarok ^a , hyperurikaemia
<i>Nem gyakori</i>	tumorlízis-szindróma, dehydratio, hypalbuminaemia, hypercholesterinaemia
<i>Ritka</i>	diabetes mellitus
Pszichiátriai kórképek	
<i>Gyakori</i>	depresszió, insomnia
<i>Nem gyakori</i>	szorongás, zavart állapot, érzelmi labilitás, csökkent libidó
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori</i>	fejfájás
<i>Gyakori</i>	neuropathia (beleértve a perifériás neuropathiát), szédülés, dysgeusia, aluszékonyság
<i>Nem gyakori</i>	központi idegrendszeri vérzés ^{*b} , ájulás, tremor, amnesia, egyensúlyzavar
<i>Ritka</i>	cerebrovasculáris történés, tranziens ischaemiás attack, convulsio, látóideg-gyulladás, VII. agyideg paralizise, demencia, ataxia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
<i>Gyakori</i>	látási rendellenesség (beleértve a látászavart, homályos látást és csökkent látásélességet), száraz szem
<i>Nem gyakori</i>	látásromlás, conjunctivitis, photophobia, fokozott könnyezés
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
<i>Gyakori</i>	tinnitus
<i>Nem gyakori</i>	hallásvesztés, vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
<i>Gyakori</i>	pangásos szívelégtelenség/szívműködési zavar ^{*c} , pericardialis folyadékgyülem*, arrhythmia (beleértve a tachycardiát), palpitációk
<i>Nem gyakori</i>	myocardialis infarctus (beleértve a fatális eseteket is)*, QT-szakasz-megnyúlás az elektrokardiogramon*, pericarditis, ventriculáris arrhythmia (beleértve a ventriculáris tachycardiát), angina pectoris, cardiomegalia, kóros T-hullám az elektrokardiogramon, emelkedett troponinszint
<i>Ritka</i>	cor pulmonale, myocarditis, akut coronaria-szindróma, szívleállás, PR-megnyúlás az elektrokardiogramon, koszorúér-betegség, pleuropericarditis
<i>Nem ismert</i>	pitvarfibrilláció/pitvarlebegés
Érbetegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori</i>	haemorrhagia ^{*d}
<i>Gyakori</i>	hypertonia, bőrpír

<i>Nem gyakori</i>	hypotensio, thrombophlebitis, thrombosis
<i>Ritka</i>	mélyvénás thrombosis, embolisatio, livedo reticularis
<i>Nem ismert</i>	thromboticus microangiopathia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori</i>	pleuralis folyadékgyülem*, dyspnoe
<i>Gyakori</i>	pulmonalis oedema*, pulmonalis hypertonia*, tüdő infiltratio, pneumonitis, köhögés
<i>Nem gyakori</i>	pulmonalis artériás hypertonia, bronchospasmus, asthma, chylothorax*
<i>Ritka</i>	pulmonalis embolia, akut respiratorikus distressz-szindróma
<i>Nem ismert</i>	intersititalis tüdőbetegség
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori</i>	hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom
<i>Gyakori</i>	gastrointestinalis vérzés*, colitis (beleértve a neutropeniás colitist), gastritis, a mucosa gyulladása (beleértve a mucositis/stomatitist), dyspepsia, hasi distensio, constipatio, a szájüregi lágy szövet rendellenessége
<i>Nem gyakori</i>	pancreatitis (beleértve az akut pancreatitist is), a tápcsatorna felső szakaszán kialakuló fekély, oesophagitis, ascites*, fissura ani, dysphagia, gastrooesophagealis refluxbetegség
<i>Ritka</i>	fehérjevesztéssel járó gastroenteropathia, ileus, fistula ani
<i>Nem ismert</i>	fatális gastrointestinalis vérzés*
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
<i>Nem gyakori</i>	hepatitis, cholecystitis, cholestasis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
<i>Nagyon gyakori</i>	bőrkiütés ^e
<i>Gyakori</i>	alopecia, dermatitis (beleértve az eczemát), pruritus, acne, száraz bőr, urticaria, hyperhidrosis
<i>Nem gyakori</i>	neutrophil dermatosis, fényérzékenység, pigmentációs zavarok, panniculitis, bőrfekély, bullosus állapotok, köröm-rendellenességek, palmo-plantáris erythrodysesthesia-szindróma, hajbetegség
<i>Ritka</i>	leukocytoclasticus vasculitis, cutan fibrosis
<i>Nem ismert</i>	Stevens–Johnson-szindróma ^f
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
<i>Nagyon gyakori</i>	csont- és izomrendszeri fájdalom ^g
<i>Gyakori</i>	arthralgia, myalgia, izomgyengeség, izom- és ízületi merevség, izomspasmus
<i>Nem gyakori</i>	rhabdomyolysis, osteonecrosis, izomgyulladás, tendinitis, arthritis
<i>Ritka</i>	késői epiphysisporc-záródás ^h , növekedési zavar ^h
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
<i>Nem gyakori</i>	vesekárosodás (beleértve a veseelégtelenséget is), gyakori vizelet, proteinuria
<i>Nem ismert</i>	nephrosis-szindróma
A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek	
<i>Ritka</i>	abortus
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
<i>Nem gyakori</i>	gynecomastia, menstruációs zavar
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
<i>Nagyon gyakori</i>	perifériás oedema ⁱ , fáradtságérzet, láz, arc-oedema ⁱ
<i>Gyakori</i>	asthenia, fájdalom, mellkasi fájdalom, generalizált oedema ^{*k} , hidegrázás
<i>Nem gyakori</i>	rossz közérzet, egyéb superficialis oedema ^l
<i>Ritka</i>	járászavar
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	

<i>Gyakori</i>	testtömegcsökkenés, testtömeg-növekedés
<i>Nem gyakori</i>	emelkedett szérumkreatinfoszfokináz-szint, emelkedett gamma-glutamiltranszferáz-szint
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
<i>Gyakori</i>	contusio

^a Ide tartozik többek között: csökkent étvágy, korai jóllakottság, fokozott étvágy.

^b Ide tartozik többek között: központi idegrendszeri vérzés, agyi haematoma, agyi haemorrhagia, extradurális haematoma, intracraniális haemorrhagia, haemorrhagiás stroke, subarachnoidális haemorrhagia, subdurális haematoma és subdurális haemorrhagia.

^c Ide tartozik többek között: emelkedett agyi natriureticus peptidszint, kamrai diszfunkció, balkamra diszfunkció, jobbkamra diszfunkció, szívelégtelenség, akut szívelégtelenség, krónikus szívelégtelenség, pangásos szívelégtelenség, cardiomyopathia, congestiv cardiomyopathia, diastolés diszfunkció, csökkent ejekciós frakció és kamrai elégtelenség, balkamra elégtelenség, jobbkamra elégtelenség és ventricularis hypokinesis.

^d Nem tartozik ide a gastrointestinalis vérzés és a központi idegrendszeri vérzés, mivel ezek a mellékhatások az emésztőrendszeri betegségek és tünetek, illetve az idegrendszeri betegségek és tünetek között szerepelnek.

^e Ide tartozik többek között: gyógyszer okozta eruptió, erythema, erythema multiforme, erythrosis, exfoliativ bőrkiütés, generalizált erythema, genitális bőrkiütés, meleg okozta bőrkiütés, milia, miliaria, psoriasis pustulosa, bőrkiütés, erythematosus bőrkiütés, folliculáris bőrkiütés, generalizált bőrkiütés, maculáris bőrkiütés, maculopapuláris bőrkiütés, papuláris bőrkiütés, viszkető bőrkiütés, pustuláris bőrkiütés, vesiculáris bőrkiütés, a bőrhámlás, bőrirritáció, toxikus cutan eruptio, urticaria vesiculosa és vasculitises bőrkiütés.

^f A forgalomba hozatalt követően, egyedi esetekben Stevens–Johnson-szindrómáról számoltak be. Nem lehetett megállapítani, hogy ezek a mucocutan mellékhatások a dazatinibbel vagy az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel álltak közvetlen összefüggésben.

^g Csont- és izomrendszeri fájdalmat jelentettek a kezelés alatt vagy annak befejezése után.

^h A gyermekgyógyászati vizsgálatokban jelentett gyakoriság: gyakori.

ⁱ Gravitációs oedema, lokális oedema, perifériás oedema.

^j Conjunctivalis oedema, szem-oedema, szemduzzanat, szemhéj-oedema, arc-oedema, ajak-oedema, macula-oedema, száj-oedema, orbitalis oedema, periorbitalis oedema, az arc feldagadása.

^k Folyadék-túlterhelés, folyadékretenció, gastrointestinalis oedema, generalizált oedema, perifériás duzzanat, oedema, szívbetegség miatti oedema, perinephrikus folyadékgyülem, beavatkozást követő oedema, visceralis oedema.

^l Genitális duzzanat, oedema az incisio helyén, genitális oedema, pénisz oedema, péniszduzzanat, scrotalis oedema, bőrduzzanat, testicularis duzzanat, vulvovaginalis duzzanat.

*További részletekért lásd az „Egyes kiválasztott mellékhatások” pontot.

Egyes kiválasztott mellékhatások

Myelosuppressio

A dazatinib-kezelés összefüggésbe hozható a kialakult anaemiával, neutropeniával és thrombocytopeniával. Ezek a mellékhatások az előrehaladott stádiumú CML-es vagy Ph+ ALL-es betegeknél hamarabb és gyakrabban alakulnak ki, mint a CML krónikus fázisában (lásd 4.4 pont).

Vérzés

A dazatinibet szedő betegeknél a gyógyszerrel összefüggő, vérzéssel járó mellékhatásokról számoltak be, melyek között a petechiától és az epistaxistól a 3-as vagy 4-es fokozatú gastrointestinalis haemorrhagiáig és a központi idegrendszerben fellépő vérzésig többféle mellékhatás szerepelt (lásd 4.4 pont).

Folyadékretenció

Az olyan különböző mellékhatások, mint a superficialis oedemával vagy anélkül jelentkező pleuralis folyadékgyülem, ascites, pulmonalis oedema és pericardialis folyadékgyülem, együttesen „folyadékretenció”-ként írhatók le. Az újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML-vizsgálatban a minimum 60 hónapos követés után a dazatinibbel összefüggő folyadékretencióhoz, mint mellékhatáshoz a következők tartoztak: a pleuralis folyadékgyülem (28%), a superficialis oedema (14%), a pulmonalis hipertonia (5%), a generalizált oedema (4%) és a pericardialis folyadékgyülem (4%). Pangásos szívelégtelenségről/cardialis diszfunkcióról és pulmonalis oedemáról a betegek < 2%-ánál számoltak be.

A dazatinibbel összefüggő pleuralis folyadékgyülem (összes fokozata) időtartam szerinti kumulatív aránya 10% volt a 12. hónapban, 14% volt a 24. hónapban, 19% volt a 36. hónapban, 24% volt a

48. hónapban, és 28% volt a 60. hónapban. Összesen 46, dazatinibbel kezelt betegnek volt recidív pleurális folyadékgyüleme. Tizenhét betegnél jelentkezett 2, egymástól független pleurális folyadékgyülem mellékhatás, 6-nál alakult ki 3 mellékhatás, 18-nál 4–8 mellékhatás, és 5-nek volt több mint 8 epizódja.

Az első, dazatinibbel összefüggő 1-es vagy 2-es fokozatú pleurális folyadékgyülemig eltelt medián időtartam 114 hét volt (tartomány: 4–299 hét). A pleurális folyadékgyülemmel diagnosztizált betegek kevesebb, mint 10%-ánál jelentkezett súlyos (3-as vagy 4-es fokozatú), dazatinib-kezeléssel összefüggő pleurális folyadékgyülem. A ≥ 3 -as fokozatú, dazatinibbel összefüggő pleurális folyadékgyülem első előfordulásáig eltelt medián időtartam 175 hét volt (tartomány: 114–274 hét). A dazatinibbel összefüggő pleurális folyadékgyülem (összes fokozata) fennállásának medián időtartama 283 nap volt (~40 hét).

A pleurális folyadékgyülem rendszerint reverzibilis volt, és a dazatinib-kezelés megszakításával, valamint diuretikumok vagy egyéb, megfelelő szupportív terápia alkalmazásával kezelték (lásd 4.2 és 4.4 pont). Azok közül a dazatinibbel kezelt betegek közül, akiknél a gyógyszerrel kapcsolatba hozható pleurális folyadékgyülem jelentkezett ($n = 73$), 45-nél (62%) szakították meg a kezelést, és 30-nál (41%) csökkentették a dózist. Ezenkívül 34 (47%) beteg kapott diuretikumokat, 23 (32%) kortikoszteroidot, és 20 (27%) beteg kapott kortikoszteroidot és diuretikumokat is. Kilenc (12%) beteg esett át terápiás thoracentesisen.

A dazatinibbel kezelt betegek 6%-a hagyta abba a kezelést a gyógyszerrel kapcsolatba hozható pleurális folyadékgyülem miatt.

A pleurális folyadékgyülem nem volt káros hatással a terápiás válaszra. Azok közül a dazatinibbel kezelt betegek közül, akiknél pleurális folyadékgyülem lépett fel, 96% ért el megerősített teljes citogenetikai választ (*confirmed complete cytogenetic response*, cCCyR), 82% ért el MMR-t, és 50% ért el MR4,5-öt az adagolás megszakításának vagy a dózis módosításának ellenére.

A krónikus fázisú CML-ben és előrehaladott stádiumú CML-ben vagy Ph+ ALL-ben szenvedő betegekre vonatkozó további információkért lásd a 4.4 pontot.

Chylothorax eseteket jelentettek olyan betegeknél, akik pleurális effúziót mutattak. A chylothorax néhány esetben a dazatinib-kezelés abbahagyása, félbeszakítása vagy a dózis csökkentése után rendeződött, de a legtöbb esetben kiegészítő kezelésre is szükség volt.

Pulmonalis artériás hypertonia (PAH)

A dazatinib-expozícióval összefüggő PAH (jobb szívfél katéterezéssel igazolt prekapilláris pulmonalis artériás hypertonia) esetekről számoltak be. Ezekben az esetekben a PAH-ot a dazatinib-terápia megkezdését követően jelentették, volt, hogy több mint egy évvel a kezelés után. A dazatinib-kezelés alatt bejelentett PAH eseteknél a betegek gyakran egyéb gyógyszereket is szedtek egyidejűleg, vagy a daganatos megbetegedésen kívül más betegségük is volt. Egyes PAH-ban szenvedő betegeknél a dazatinib-terápia megszakítása után a hemodinamikai és klinikai paraméterek javulását figyelték meg.

QT-szakasz-megnyúlás

Az újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegekkal elvégzett III. fázisú vizsgálatban a dazatinibbel kezelt betegek közül 1 esetben (< 1%) fordult elő 500 ms-ot meghaladó QTcF egy minimum 12 hónapos követés után (lásd 4.4 pont). Minimum 60 hónapos követés után újabb betegeknél nem számoltak be 500 ms-ot meghaladó QTcF előfordulásáról.

A korábbi imatinib-kezelésre nem reagáló vagy azt nem toleráló betegekkal elvégzett 5. II. fázisú klinikai vizsgálatban 865, naponta kétszer 70 mg dazatinibet kapó betegnél végeztek ismételt EKG-vizsgálatot a kiinduláskor majd a kezelés közben, előre meghatározott időpontokban, amelyek eredményét központilag olvasták le. A QT-szakaszt Fridericia-módszer szerint a szívfrekvenciához korrigálták. A 8. napon, a bevételt követően, a QTcF-szakasz kiinduláshoz viszonyított átlagos eltérései 4–6 ms között voltak mindegyik időpont esetén; az ehhez kapcsolódó 95%-os konfidencia intervallumok felső határértékei 7 ms-nál kisebbek voltak. A 2182, korábbi imatinib-kezelésre nem reagáló vagy azt nem toleráló betegekből, akik a klinikai vizsgálatokban dazatinibet kaptak, 15 betegnél (1%) jeleztek mellékhatásként QTc-szakasz-megnyúlást, 21 betegnél (1%) pedig QTcF > 500 ms volt (lásd 4.4 pont).

Cardialis mellékhatások

Azokat a betegeket, akik a szívbetegség szempontjából rizikófaktorokkal rendelkeznek vagy anamnézisében ilyen betegség szerepel, a cardialis diszfunkcióra utaló jelek és tünetek mielőbbi

felismerése érdekében szorosan monitorozni kell, állapotukat folyamatosan felül kell vizsgálni és megfelelő kezelést kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Hepatitis B reaktiváció

A BCR-ABL tirozinkináz-inhibitorok alkalmazásával kapcsolatban a hepatitis B reaktivációjáról számoltak be. Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációt tett szükségessé vagy halálos kimenetelhez vezetett (lásd 4.4 pont).

A III. fázisú dózisoptimalizációs vizsgálatban a krónikus fázisú CML-ben szenvedő, a korábbi imatinib-kezelésre nem reagáló vagy azt nem toleráló betegeknél (medián kezelési idő 30 hónap) a pleurális folyadékgyülem és a pangásos szívelégtelenség/cardialis diszfunkció előfordulási aránya kisebb volt azon betegeknél, akiket naponta egyszer 100 mg dazatinibbel kezeltek, mint azoknál, akik naponta kétszer 70 mg dazatinibet kaptak.

Myelosuppressiót is kisebb gyakorisággal jelentettek a napi egyszeri 100 mg dózissal kezelt csoportban (lásd lentebb Laboratóriumi vizsgálatok kóros eltérései). A napi egyszeri 100 mg dózissal kezelt csoportban a kezelés medián időtartama 37 hónap volt (tartomány: 1–91 hónap). Azoknak a kiválasztott mellékhatásoknak a kumulatív arányait, melyeket a napi egyszeri 100 mg-os javasolt kezdő dózis mellett jelentettek, a 6a táblázat mutatja.

6a táblázat: Mellékhatások, melyeket egy III. fázisú, dózisoptimalizációs (imatinib-intoleráns vagy -rezisztens, krónikus fázisú CML) vizsgálat során jelentett mellékhatások közül választottak ki^a

	Minimum 2 éves utánkövetés		Minimum 5 éves utánkövetés		Minimum 7 éves utánkövetés	
	Minden fokozat	3-as/4-es fokozat	Minden fokozat	3-as/4-es fokozat	Minden fokozat	3-as/4-es fokozat
Preferált kifejezés	A betegek százalékaránya (%)					
Hasmenés	27	2	28	2	28	2
Folyadékretenció	34	4	42	6	48	7
Superficialis oedema	18	0	21	0	22	0
Pleurális folyadékgyülem	18	2	24	4	28	5
Generalizált oedema	3	0	4	0	4	0
Pericardialis folyadékgyülem	2	1	2	1	3	1
Pulmonalis hypertonia	0	0	0	0	2	1
Vérzés	11	1	11	1	12	1
Gastrointestinalis vérzés	2	1	2	1	2	1

^a A III. fázisú, dózisoptimalizációs vizsgálat eredményeit a javasolt, napi egyszeri 100 mg-os kezdő dózist kapó populációból (n = 165) jelentették.

A III. fázisú dózisoptimalizációs vizsgálatban az előrehaladott stádiumú CML-ben és Ph+ ALL-ben szenvedő betegeknél a medián kezelési idő 14 hónap volt az akcelerált fázisú CML-es, 3 hónap a myeloid blastos CML-es, 4 hónap a lymphoid blastos CML-es és 3 hónap volt a Ph+ ALL-es betegeknél. Azokat a kiválasztott mellékhatásokat, amelyeket a napi egyszeri 140 mg-os javasolt kezdő dózis mellett jelentettek, a 6b táblázat mutatja. A napi kétszeri 70 mg-os adagolási rendet szintén vizsgálták. A napi egyszeri 140 mg-os adagolási rend hasonló hatásossági profilt mutatott, mint a napi kétszeri 70 mg-os adagolási rend, de kedvezőbb volt a biztonságossági profilja.

6b táblázat: Mellékhatások, melyeket a III. fázisú dózisoptimalizációs (előrehaladott stádiumú CML és Ph+ ALL) vizsgálatban jelentett mellékhatások közül választottak ki^a

Preferált kifejezés	140 mg naponta egyszer n = 304	
	Valamennyi fokozat	3-as/4-es fokozatú
	Betegek százalékos aránya (%)	
Hasmenés	28	3
Folyadékretenció	33	7
Superficialis oedema	15	< 1
Pleurális folyadékgyülem	20	6
Generalizált oedema	2	0
Pangásos szívelégtelenség /Cardialis diszfunkció ^b	1	0
Pericardialis folyadékgyülem	2	1
Pulmonalis hypertensio	1	1
Vérzés	23	8
Gastrointestinalis vérzés	8	6

^a III. fázisú, dózisoptimalizációs vizsgálat eredményeit a javasolt, napi egyszeri 140 mg-os kezdő dózist kapó populációból (n = 304) jelentették a vizsgálat 2. évében végzett utolsó kontrollvizsgálatokor.

^b Ide tartozik többek között: ventriculáris diszfunkció, szívelégtelenség, pangásos szívelégtelenség, cardiomyopathia, congestiv cardiomyopathia, diastolés diszfunkció, csökkent ejekciós frakció és kamrai elégtelenség.

Ezenkívül volt két vizsgálat, összesen 161 Ph+ ALL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú beteg részvételével, melyekben a dazatinibet kemoterápiával kombinációban alkalmazták. A pivotális vizsgálatban 106 gyermek- és serdülőkorú beteg részesült kemoterápiával kombinációban alkalmazott, folyamatos adagolási rend szerinti dazatinib-kezelésben. Egy szupportív vizsgálatban 55 gyermek- és serdülőkorú betegből 35 részesült kemoterápiával kombinációban alkalmazott szakaszos adagolási rend szerinti dazatinib-kezelésben (két hét kezelés után egy vagy két hét szünet), és 20 beteg részesült kemoterápiával kombinációban alkalmazott folyamatos adagolási rend szerinti dazatinib-kezelésben. A 126, Ph+ ALL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegnél, akik folyamatos adagolási rend szerint kapták a dazatinibet, a kezelés medián időtartama 23,6 hónap volt (tartomány: 1,4–33 hónap).

A 126, folyamatos adagolási rend szerint kezelt, Ph+ ALL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú beteg közül 2 (1,6%) tapasztalt a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatásokat. Azokat a mellékhatásokat, melyeket e két gyermekgyógyászati vizsgálat során $\geq 10\%$ -os gyakorisággal jelentettek a folyamatos adagolási rend szerint kezelt betegeknél, a 7. táblázat mutatja. Kiemelendő, hogy pleurális folyadékgyülemet ebben a betegcsoportban 7 betegnél (5,6%) jelentettek, ezért ezt a táblázat nem tartalmazza.

7. táblázat: A Ph+ ALL-ben szenvedő, kemoterápiával kombinációban alkalmazott, folyamatos adagolási rend szerinti dazatinib-kezelésben részesülő gyermek- és serdülőkorú betegek $\geq 10\%$ -ánál jelentett mellékhatások (n = 126)^a

Mellékhatások	Betegek százaléka (%)	
	Minden fokozat	3-as/4-es fokozatú
láz	27,0	26,2
láz	27,0	26,2
hányinger	20,6	5,6
hányás	20,6	4,8
hasi fájdalom	14,3	3,2
hasmenés	12,7	4,8
láz	12,7	5,6
fejfájás	11,1	4,8

csökkent étvágy	10,3	4,8
fáradtság	10,3	0

^a A pivotális vizsgálatban a 106 betegből 24 legalább egyszer kapott porból készített belsőleges szuszpenziót, és közülük 8 kizárólag a por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerformát kapta.

Laboratóriumi vizsgálatok kóros eltérései

Haematológia

III. fázisú vizsgálatban újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-es betegeknél a következő 3-as vagy 4-es fokozatú laboratóriumi eltéréseket jelentették, minimum 12 hónapos követés után, a dazatinibet szedő betegek esetében: neutropénia (21%), thrombocytopenia (19%), és anaemia (10%). Minimum 60 hónapos követés után a kumulatív arány a neutropenia esetében 29%, a thrombocytopenia esetében 22%, az anaemia esetében pedig 13% volt.

Azon dazatinibbel kezelt, újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-es betegek állapota, akiknél 3-as vagy 4-es fokozatú myelosuppressiót figyeltek meg, az adagolás rövid megszakítása és/vagy dóziscsökkentés után általában rendeződött, a kezelést a betegek 1,6%-ánál kellett véglegesen leállítani, minimum 12 hónapos követés után. Minimum 60 hónapos utánkövetés elteltével a kezelés 3-as vagy 4-es fokozatú myelosuppressio miatti végleges leállításának kumulatív aránya 2,3% volt.

A korábbi imatinib-kezelésre nem reagáló vagy azt nem toleráló CML-es betegeknél a cytopeniák (thrombocytopenia, neutropenia és anaemia) előfordulásáról rendszeresen beszámoltak. Jóllehet a cytopeniák előfordulása egyértelműen függött a betegség stádiumától is. A 3. és 4-es fokozatú haematológiai eltérések gyakorisága a 8. táblázatban található.

8. táblázat: CTC 3-as és 4-es fokozatú haematológiai laboratóriumi eltérések a korábbi imatinib-kezelésre nem reagáló vagy azt nem toleráló betegekkal elvégzett klinikai vizsgálatokban^a

	Krónikus fázis (n = 165) ^b	Akcelerált fázis (n = 157) ^c	Myeloid blasztos fázis (n = 74) ^c	Lymphoid blasztos fázis és Ph+ ALL (n = 168) ^c
Betegek százaléka (%)				
Haematológiai paraméterek				
Neutropenia	36	58	77	76
Thrombocytopenia	23	63	78	74
Anaemia	13	47	74	44

^a A III. fázisú dózisoptimalizációs vizsgálat eredményeit a vizsgálat 2. évében végzett kontrollvizsgálatkor jelentették.

^b A CA180-034 vizsgálat napi egyszeri 100 mg-os javasolt kezdő dózis mellett kapott eredményei.

^c A CA180-035 vizsgálat napi egyszeri 100 mg-os javasolt kezdő dózis mellett kapott eredményei.

CTC fokozatok: neutropenia (3-as fokozat: $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$, 4-es fokozat: $< 0,5 \times 10^9/l$); thrombocytopenia (3-as fokozat: $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, 4-es fokozat: $< 25 \times 10^9/l$); anaemia (hemoglobin 3-as fokozat $\geq 65 - < 80$ g/l, 4-es fokozat < 65 g/l).

A napi egyszeri 100 mg-os dózissal kezelt betegek között a 3-as vagy 4-es fokozatú cytopeniák kumulatív aránya hasonló volt a 2. és 5. évben, többek között: a neutropenia (35% vs. 36%), a thrombocytopenia (23% vs. 24%) és az anaemia (13% vs. 13%).

Azon betegek állapota, akiknél 3-as vagy 4-es fokozatú myelosuppressio alakult ki, rendszerint gyorsan rendeződött az adagolás átmeneti felfüggesztését és/vagy a dózis csökkentését követően és a kezelés végleges leállítása csak a betegek 5%-ánál vált szükségessé. A legtöbb betegnél a kezelés folytatása után további, myelosuppressiora utaló jel nem volt kimutatható.

Biokémia

Az újonnan diagnosztizált krónikus CML vizsgálatban, a dazatinibbel kezelt betegek 4%-ánál jelentettek 3-as vagy 4-es fokozatú hypophosphataemiát, a betegek kevesebb mint 1%-ánál pedig a transzaminázok, kreatinin és a bilirubin szintjének 3-as vagy 4-es fokozatú emelkedését jelentették,

minimum 12 hónapos követés után. Minimum 60 hónapos követés után a 3-as vagy 4-es fokozatú hypophosphataemia kumulatív aránya 7% volt, a 3-as vagy 4-es fokozatú kreatinin- és bilirubinszint-emelkedés 1%-nak bizonyult, a 3-as vagy 4-es fokozatú transzaminázszint-emelkedés pedig 1% maradt. Ezen biokémiai laboratóriumi paraméterek miatt egy esetben sem kellett megszakítani a dazatinib-kezelést.

2 éves utánkövetés

A transzaminázok és a bilirubin szintjének 3-as vagy 4-es fokozatú emelkedését a krónikus fázisú CML-es (imatinibre rezisztens vagy azt nem toleráló) betegek 1%-ánál jelentették, de ezek szintjének emelkedéséről gyakrabban (1–7%) számoltak be előrehaladott CML-ben és Ph+ ALL-ben szenvedő betegek esetén. Ezeket az eltéréseket általában a dózis csökkentésével vagy a kezelés megszakításával kezelték. A III. fázisú dózisoptimalizációs vizsgálatban krónikus fázisú CML esetén a transzaminázok és a bilirubin szintjének 3-as vagy 4-es fokozatú emelkedését jelentették a betegek ≤ 1%-ánál; az előfordulási arány hasonlóan alacsony volt a négy kezelt csoportban. A III. fázisú dózisoptimalizációs vizsgálatban előrehaladott fázisú CML és Ph+ ALL esetén minden kezelt csoportban a betegek 1–5%-ánál jelentették a transzaminázok és a bilirubin szintjének 3-as vagy 4-es fokozatú emelkedését.

A kiinduláskor normál kalciumszinttel rendelkező, dazatinibbel kezelt betegek mintegy 5%-ánál mértek 3-as vagy 4-es fokozatú átmeneti hypocalcaemiát a klinikai vizsgálat valamely szakaszában. Általában a csökkent kalciumszint nem okozott klinikai tüneteket. A 3-as vagy 4-es fokozatú hypocalcaemia gyakran jól kezelhető volt orális kalciumpótlással. A CML összes fázisa esetén jelentettek 3-as vagy 4-es fokozatú hypocalcaemiát, hypokalaemiát és hypophosphataemiát, ugyanakkor fokozott gyakorisággal számoltak be ezekről a myeloid vagy lymphoid blasztos fázisú CML-es és Ph+ ALL-es betegeknél. 3-as vagy 4-es fokozatú kreatininszint-emelkedést a krónikus fázisú CML-es betegek < 1%-ánál jelentettek, míg az előrehaladott fázisú CML-es betegeknél ez ennél nagyobb gyakorisággal, 1–4%-ban fordult elő.

Gyermekek és serdülők

A Ph+ CML-CP-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknek monoterápiában adott dazatinib biztonságossági profilja hasonló volt a felnőtteknél tapasztalt biztonságossági profillal. A Ph+ ALL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél a kemoterápiával kombinációban alkalmazott dazatinib biztonságossági profilja összhangban volt a felnőtteknél alkalmazott dazatinib ismert biztonságossági profiljával, és a kemoterápia várt hatásaival, kivéve, hogy a gyermek- és serdülőkorú betegeknél kisebb volt a pleurális folyadékgyülem előfordulási aránya, mint a felnőtteknél.

A gyermekgyógyászati CML vizsgálatokban a laboratóriumi eltérések aránya összhangban volt a laboratóriumi paraméterek felnőtteknél ismert profiljával.

A gyermekgyógyászati ALL vizsgálatokban a laboratóriumi eltérések aránya összhangban volt a laboratóriumi paraméterek felnőtteknél ismert profiljával, egy kemoterápiás protokoll szerinti alapkezelésben részesülő, akut leukaemiában szenvedő beteg kontextusában.

Különleges betegcsoportok

A dazatinib biztonságossági profilja ugyan időseknél a fiatalabb populációéhoz hasonló volt, a 65 éves és idősebb betegek nagyobb valószínűséggel tapasztalják az olyan, gyakran jelentett mellékhatásokat, mint a fáradtság, a pleurális folyadékgyülem, a dyspnoe, a köhögés, a tápcsatorna alsó szakaszából kiinduló vérzés és az étvágyzavar, és ugyancsak nagyobb valószínűséggel tapasztalnak kevésbé gyakran jelentett mellékhatásokat, mint például hasi distenziót, szédülést, pericardialis folyadékgyülemet, pangásos szívelégtelenséget és testtömegcsökkenést, ezért náluk szoros ellenőrzés szükséges (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság

részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Dazatinib-túladagolással szerzett tapasztalatok a klinikai vizsgálatok izolált eseteiből származnak. A legnagyobb mértékű, egy héten keresztül napi 280 mg dazatinib bevitelével járó túladagolásról két betegnél számoltak be, és mindkettőjüknél a trombocytaszám jelentős mértékben csökkent. Mivel a dazatinib 3-as vagy 4-es fokozatú myelosuppressióval társul (lásd 4.4 pont), azokat a betegeket, akik az ajánlottnál nagyobb dózist vesznek azt be, a myelosuppressio mielőbbi felismerése érdekében szoros megfigyelés alatt kell tartani, és a megfelelő szupportív kezelésben kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek; protein-kináz inhibitorok, ATC kód: L01EA02

Farmakodinámiás tulajdonságok

A dazatinib gátolja a BCR-ABL kinázt és az SRC-családba tartozó kinázokat, valamint számos más, szelektált onkogén kinázt, beleértve a c-KIT, ephrin (EPH) receptor kinázokat, és a PDGF β -receptort. A dazatinib egy erős, már szubnanomoláris koncentrációban (0,6–0,8 nM) is hatékony BCR-ABL kináz-inhibitor. Egyaránt kötődik a BCR-ABL enzim inaktív és aktív formájához.

Hatásmechanizmus

In vitro a dazatinib aktív az olyan leukaemiás sejtvonalakban, amelyek a betegség imatinibre érzékeny és rezisztens variánsait reprezentálják. Ezek a nem klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a dazatinib képes leküzdeni az imatinib rezisztencia azon formáit, amelyeket a BCR-ABL fokozott expressziója, a BCR-ABL kináz domén mutációk, az SRC-családba tartozó kinázok (LYN, HCK) által közvetített alternatív jelátviteli útvonalak aktivációja, és a multidrug-rezisztencia gén fokozott expressziója eredményez. Ezenfelül a dazatinib – szubnanomoláris koncentrációkban – gátolja az SRC-családba tartozó kinázokat.

In vivo, egymástól független kísérletekben CML-es rágcslómodelleket alkalmazva, a dazatinib meggátolta a CML progresszióját krónikus fázisból blasztos fázisba, és meghosszabbította az olyan egerek a túlélését, amelyek különböző lokalizációjú (beleértve a központi idegrendszert is), CML-es betegekből származó sejtvonalakat hordoztak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az I. fázisú vizsgálatban haematológiai és citogenetikai válaszokat észleltek a CML valamennyi fázisában és Ph+ ALL-ben az első 84 kezelt és 27 hónapon át követett betegnél. A válaszok tartósak bizonyultak a CML valamennyi fázisában és a Ph+ ALL-ben.

A dazatinib biztonságosságának és hatásosságának megállapítására négy egykarú, nem kontrollos, nyílt elrendezésű, II. fázisú klinikai vizsgálatot végeztek olyan krónikus, akcelerált vagy myeloid blasztos fázisban levő CML-es betegekkal, akik az imatinib-terápiára nem reagáltak vagy azt nem tolerálták. Egy randomizált, nem összehasonlító jellegű vizsgálatot végeztek olyan krónikus fázisban lévő betegekkal, akik a 400 vagy 600 mg dózisban kapott imatinib-terápiára nem reagáltak. A dazatinib kezdő dózisa naponta kétszer 70 mg volt. A hatás növelése vagy a toxicitás kivédése céljából lehetőség volt dózismódosításokra (lásd 4.2 pont).

A naponta egyszer és kétszer alkalmazott dazatinib hatásosságának összehasonlítására két randomizált, nyílt elrendezésű, III. fázisú vizsgálatot végeztek. Ezenkívül egy nyílt elrendezésű, randomizált, III. fázisú összehasonlító vizsgálatot végeztek újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegekkal.

A dazatinib hatásossága a haematológiai és citogenetikai válaszok arányán alapul.

A válasz tartóssága és a becsült túlélési arány további bizonyítékot szolgáltat a dazatinib klinikailag kedvező hatására.

Összesen 2712 beteget vizsgáltak a klinikai vizsgálatok során, közülük 23% volt 65 éves vagy idősebb, és 5% volt 75 éves vagy idősebb.

Krónikus fázisú CML – Újonnan diagnosztizált

Egy nemzetközi, nyílt elrendezésű, multicentrikus, randomizált, III. fázisú összehasonlító vizsgálatot végeztek újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-es felnőtt betegek részvételével. A betegeket napi egyszeri 100 mg dazatinib- vagy napi egyszeri 400 mg imatinib-kezelésre randomizálták. Az elsődleges végpont a 12 hónapon belül megerősített teljes citogenetikai válasz (*confirmed complete cytogenetic response*, cCCyR) volt. A másodlagos végpontok a következők voltak: a cCCyR időtartama (a válasz tartósságának mérőszáma), a major molekuláris válasz (MMR) aránya, az MMR kialakulásáig eltelt idő, a progressziómentes túlélés (*progression free survival*, PFS) és a teljes túlélés (*overall survival*, OS). Az egyéb releváns hatásossági eredmények közé tartozott még a CCyR és a teljes molekuláris válasz (*complete molecular response*, CMR) aránya. A vizsgálat folyamatban van.

A kezelési csoportokba összesen 519 beteget randomizáltak: 259-et a dazatinib-, 260-at pedig az imatinib-csoportba. A kiindulási jellemzők a két kezelési csoportban kiegyenlítették voltak az életkor (medián életkor 46 év a dazatinib-csoportban és 49 év az imatinib-csoportban, az előbbi sorrend szerint a betegek 10, illetve 11%-a volt 65 éves vagy annál idősebb), a nem (előbbi sorrend szerint 44 és 37% nő) és a rassz (az előbbi sorrend szerint 51, illetve 55% kaukázusi, valamint 42 és 37% ázsiai) tekintetében. A kiinduláskor a Hasford-pontszámok eloszlása hasonló volt a dazatinib és az imatinib kezelési csoportban (az előbbi sorrend szerint alacsony kockázatú volt 33% és 34%; közepes kockázatú 48% és 47%; magas kockázatú 19% és 19%).

Minimum 12 hónapos követés után a dazatinib-csoportba randomizált betegek 85%-a, valamint az imatinib-csoportba randomizált betegek 81%-a kapta továbbra is az elsővonalbeli kezelést. A betegség progressziója miatt a dazatinib-kezelést kapó betegek 3%-ánál és az imatinibbel kezelt betegek 5%-ánál kellett 12 hónapon belül leállítani a kezelést.

Minimum 60 hónapos követéssel a dazatinib-csoportba randomizált betegek 60%-a, valamint az imatinib-csoportba randomizált betegek 63%-a kapta továbbra is az elsővonalbeli kezelést. A betegség progressziója miatt a dazatinib-kezelést kapó betegek 11%-ánál és az imatinibbel kezelt betegek 14%-ánál kellett 60 hónapon belül leállítani a kezelést.

A hatásossági eredményeket a 9. táblázatban mutatjuk be. A kezelés első 12 hónapjában a dazatinib-csoportban statisztikailag szignifikánsan több beteg érte el a cCCyR-t az imatinib-csoporthoz képest. A dazatinib hatásossága valamennyi alcsoportban egyöntetűen igazolódott, beleértve az életkor, a nem és a kiindulási Hasford-pontszám szerinti alcsoportokat.

9. táblázat: Egy III. fázisú vizsgálatból kapott hatásossági eredmények, újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-es betegeknél

	Dasatinib Accordpharma n = 259	imatinib n = 260	p-érték
Válaszarány (95%-os CI)			
Citogenetikai válasz			
12 hónapon belül			
cCCyR ^a	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1–71,9)	p < 0,007*
CCyR ^b	85,3% (80,4–89,4)	73,5% (67,7–78,7)	
24 hónapon belül			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	
CCyR ^b	87,3%	82,3%	
36 hónapon belül			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	

	Dasatinib Accordpharma n = 259	imatinib n = 260	p-érték
Válaszarány (95%-os CI)			
CCyR ^b	88,0%	83,5%	
48 hónapon belül			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	
CCyR ^b	87,6%	83,8%	
60 hónapon belül			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	
CCyR ^b	88,0%	83,8%	
Major molekuláris válasz^c			
12 hónap	52,1% (45,9–58,3)	33,8% (28,1–39,9)	p < 0,00003*
24 hónap	64,5% (58,3–70,3)	50% (43,8–56,2)	
36 hónap	69,1% (63,1–74,7)	56,2% (49,9–62,3)	
48 hónap	75,7% (70,0–80,8)	62,7% (56,5–68,6)	
60 hónap	76,4% (70,8–81,5)	64,2% (58,1–70,1)	p = 0,0021
Relatív hazard (HR)			
12 hónapon belül (99,99%-os CI)			
A cCCyR-ig eltelt idő	1,55 (1,0–2,3)		p < 0,0001*
Az MMR-ig eltelt idő	2,01 (1,2–3,4)		p < 0,0001*
A cCCyR időtartama	0,7 (0,4–1,4)		p < 0,035
24 hónapon belül (95%-os CI)			
A cCCyR-ig eltelt idő	1,49 (1,22–1,82)		–
Az MMR-ig eltelt idő	1,69 (1,34–2,12)		–
A cCCyR időtartama	0,77 (0,55–1,10)		–
36 hónapon belül (95%-os CI)			
A cCCyR-ig eltelt idő	1,48 (1,22–1,80)		–
Az MMR-ig eltelt idő	1,59 (1,28–1,99)		–
A cCCyR időtartama	0,77 (0,53–1,11)		–
48 hónapon belül (95%-os CI)			
A cCCyR-ig eltelt idő	1,45 (1,20–1,77)		–
Az MMR-ig eltelt idő	1,55 (1,26–1,91)		–
A cCCyR időtartama	0,81 (0,56–1,17)		–
60 hónapon belül (95%-os CI)			
A cCCyR-ig eltelt idő	1,46 (1,20–1,77)		p = 0,0001
Az MMR-ig eltelt idő	1,54 (1,25–1,89)		p < 0,0001
A cCCyR időtartama	0,79 (0,55–1,13)		p = 0,1983

^a A megerősített teljes citogenetikai válasz (cCCyR) meghatározása: két egymást követő alkalommal (legalább 28 nap különbséggel) észlelt válasz.

^b A teljes citogenetikai válasz (CCyR) egyetlen citogenetikai csontvelő értékelésen alapul.

^c A major molekuláris válasz meghatározása (bármely időpontban): 0,1% alatti BCR-ABL arányok a nemzetközi szinten standardizált perifériás vérmintákból elvégzett RQ-PCR alapján. Ezek olyan kumulatív arányok, amelyek a meghatározott időkereten belüli minimális követési időt reprezentálják.

* A Hasford-pontszámra korrigált és jelzett statisztikai szignifikancia egy előre meghatározott névleges szignifikanciaszint esetén.

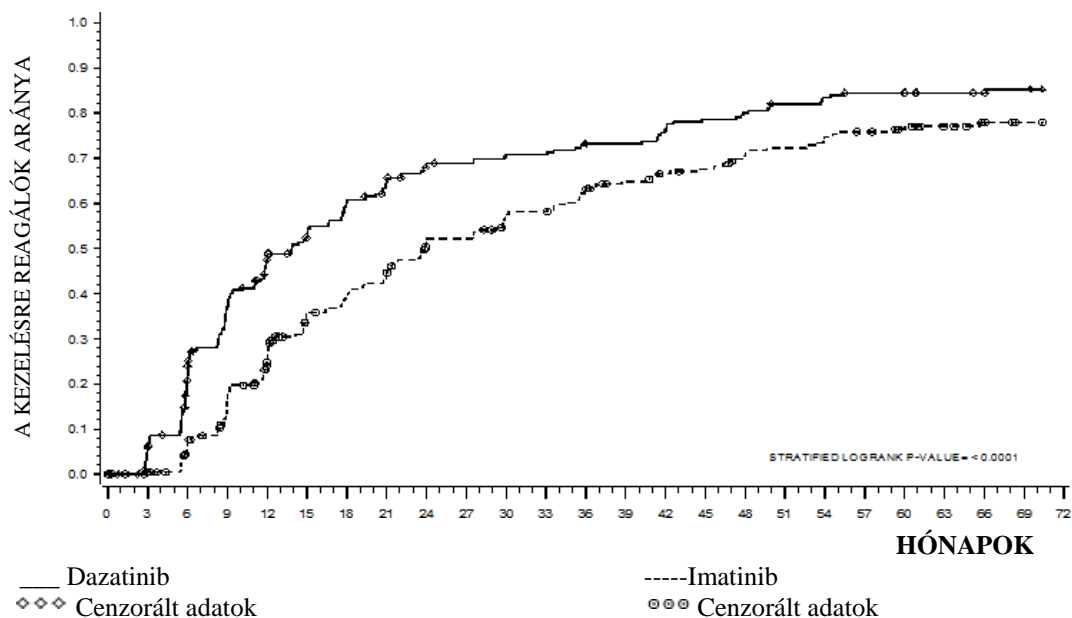
CI = konfidenciaintervallum

60 hónapos követés után a cCCyR-ig eltelt medián idő 3,1 hónap volt a dasatinib-csoportban és 5,8 hónap az imatinib-csoportban, megerősített CCyR-t mutató betegeknél. 60 hónapos követés

után az MMR-ig eltelt medián idő 9,3 hónap volt a dazatinib-csoportban és 15,0 hónap az imatinib-csoportban, MMR-t mutató betegek esetén. Ezek az eredmények megfeleltek azoknak, amelyeket a 12., 24. és 36. hónapban kaptak.

Az MMR-ig eltelt időt az 1. ábra mutatja egy grafikonon. Az MMR-ig eltelt idő mindvégig rövidebb volt a dazatinibbel kezelt betegeknél, mint az imatinibbel kezelt betegeknél.

1. ábra: Az MMR-ig eltelt idő Kaplan-Meier-féle becslése

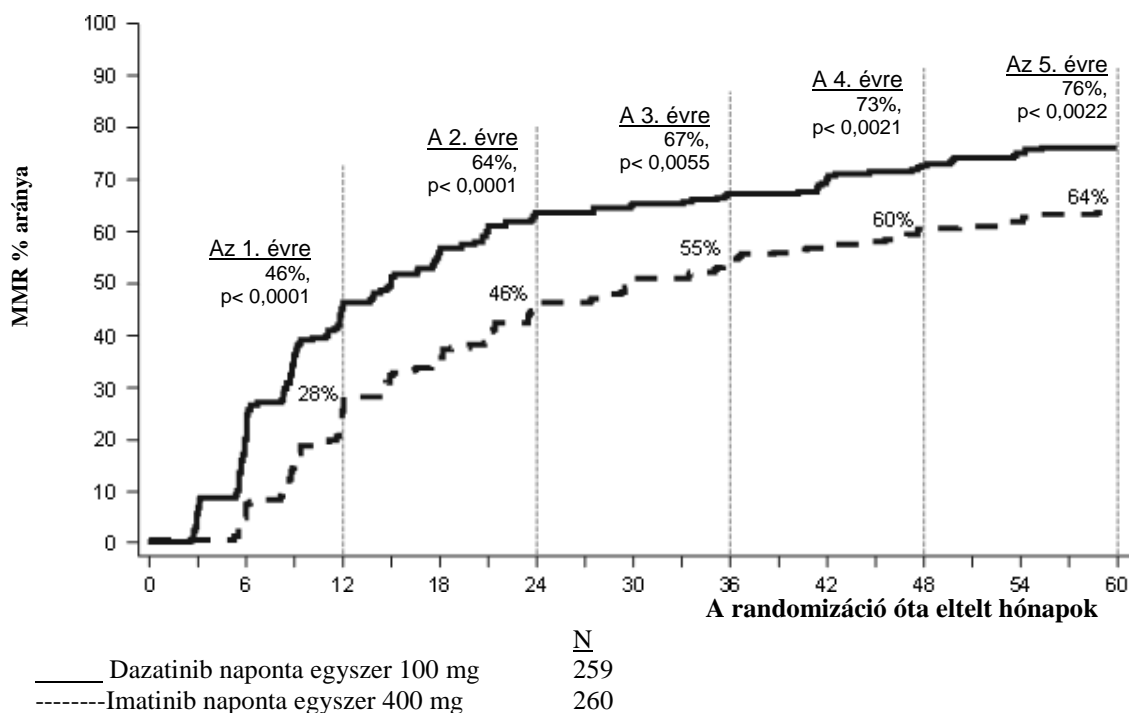


Csoport	# KEZELÉSRE REAGÁLÓK /# RANDOMIZÁLT	Relatív hazard (95%-os CI)
Dazatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dazatinib jobb, mint az imatinib		1,54(1,25-1,89)

A cCCyR arányai a dazatinib és imatinib kezelési csoportokban 3 (54% és 30%), 6 (70% és 56%), 9 (75% és 63%), 24 (80% és 74%), 36 (83% és 77%), 48 (83% és 79%) és 60 (83% és 79%) hónapon belül, megfeleltek az elsődleges végpontnak. Az MMR arányai a dazatinib és imatinib kezelési csoportokban 3 (8% és 0,4%), 6 (27% és 8%), 9 (39% és 18%), 12 (46% és 28%), 24 (64% és 46%), 36 (67% és 55%), 48 (73% és 60%) és 60 (76% és 64%) hónapon belül, ugyancsak megfeleltek az elsődleges végpontnak.

Az MMR-arányokat meghatározott időpontokban a 2. ábra mutatja egy grafikonon. Az MMR-arányok mindvégig magasabbak voltak a dazatinibbel kezelt betegeknél, mint az imatinibbel kezelt betegeknél.

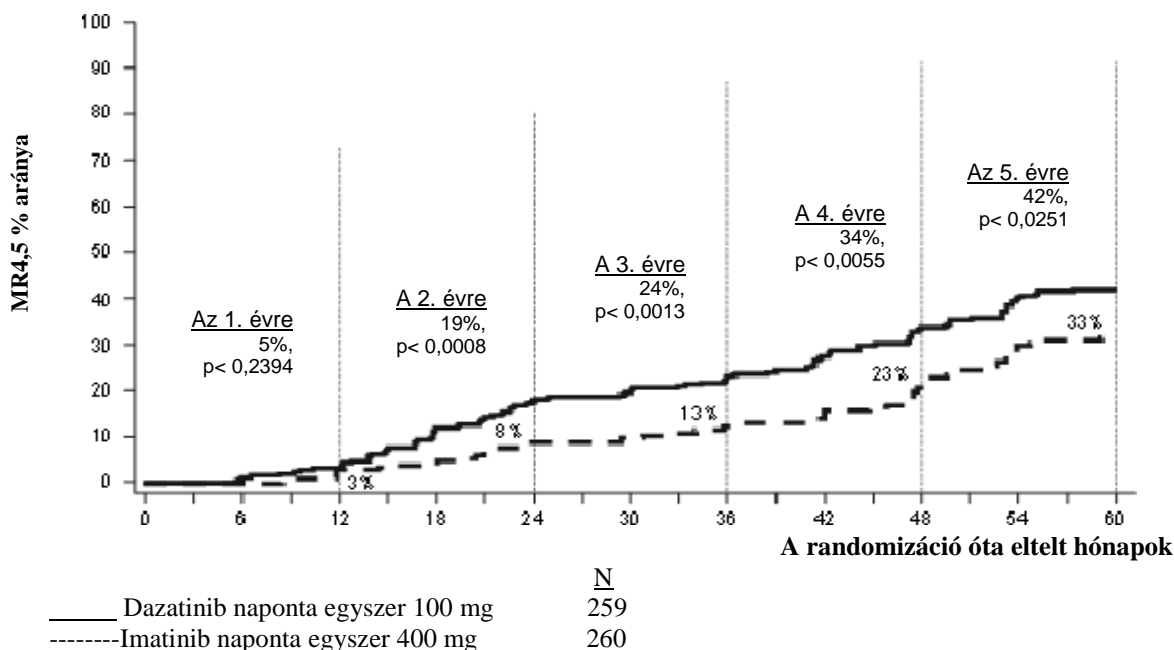
2. ábra: MMR-arányok az idő függvényében – minden randomizált beteg egy újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML-ben szenvedő beteggel végzett III. fázisú vizsgálatban



A bármely időpontban $\leq 0,01\%$ -os (4-log-csökkenés) BCR-ABL arányt elérő betegek hányada magasabb volt a dazatinib-csoportban, mint az imatinib-csoportban (54,1% versus 45%). A bármely időpontban $\leq 0,0032\%$ -os (4,5-log-csökkenés) BCR-ABL arányt elérő betegek hányada magasabb volt a dazatinib-csoportban, mint az imatinib-csoportban (44% versus 34%).

Az MR4,5 arányokat az idő függvényében a 3. ábra mutatja egy grafikonon. Az idővel változó MR4,5 arányok mindvégig magasabbak voltak a dazatinibbel kezelt betegeknél, mint azoknál, akiket imatinibbel kezeltek.

3. ábra: MR4,5 arányok az idő függvényében - minden randomizált beteg egy újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML-ben szenvedő beteggel végzett III. fázisú vizsgálatban



A Hasford-pontszámmal meghatározott MMR-arány bármely időpontban, minden kockázati csoportban magasabb volt a dazatinib-csoportban, mint az imatinib-csoportban (az előbbi sorrend szerint alacsony kockázatú volt 90% és 69%; közepes kockázatú 71% és 65%; magas kockázatú 67% és 54%).

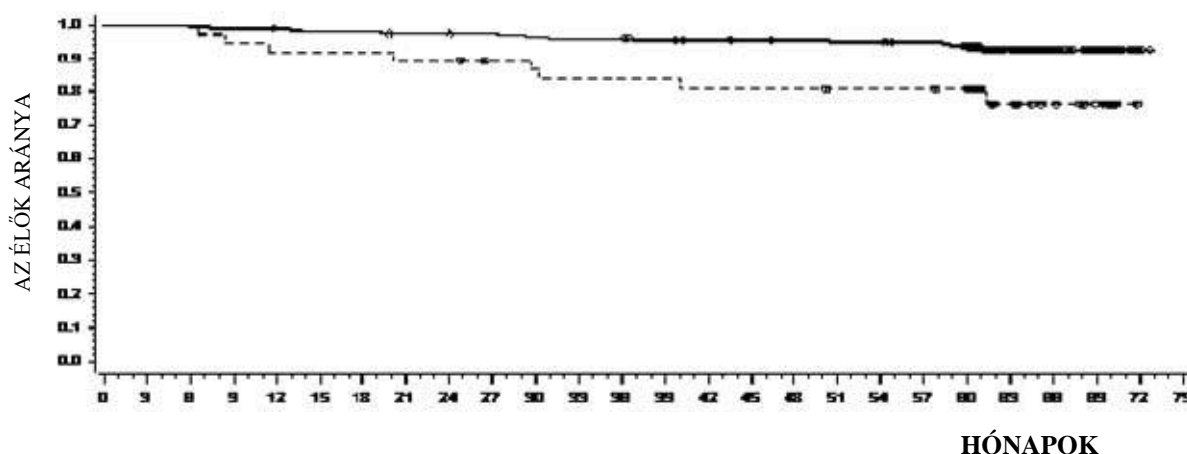
Egy további analízis szerint, több, dazatinibbel kezelt beteg (84%) ért el korai molekuláris választ (meghatározása $\leq 10\%$ -os BCR-ABL-szint a 3. hónapban) az imatinibbel kezelt betegekhez képest (64%). Azoknál a betegeknél, akik korai molekuláris választ értek el, kisebb volt a transzformáció kockázata, magasabb arányú volt a progressziómentes túlélés (PFS) és magasabb arányú volt a teljes túlélés (OS), ahogy azt a 10. táblázat mutatja.

10. táblázat: $\leq 10\%$ és $> 10\%$ BCR-ABL-szinttel rendelkező, dazatinibbel kezelt beteg a 3. hónapban

Dazatinib N = 235	$\leq 10\%$ BCR-ABL-szinttel rendelkező betegek a 3. hónapban	$> 10\%$ BCR-ABL-szinttel rendelkező betegek a 3. hónapban
Betegek száma (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transzformáció a 60. hónapban, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
PSF aránya a 60. hónapban (95%-os CI)	92,0% (89,6 – 95,2)	73,8% (52,0 – 86,8)
OS aránya a 60. hónapban (95%-os CI)	93,8% (89,3 – 96,4)	80,6% (63,5 – 90,2)

A teljes túlélés arányait meghatározott időpontokban a 4. ábra mutatja egy grafikonon. A teljes túlélés aránya mindvégig magasabb volt azoknál a dazatinibbel kezelt betegeknél, akik a 3. hónapban $\leq 10\%$ -os BCR-ABL-szintet értek el, mint azoknál, akik nem.

4. ábra: A dazatinibre vonatkozó teljes túlélés jellemző pontdiagramja BCR-ABL-szintenként ($\leq 10\%$ vagy $> 10\%$) a 3. hónapban egy újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegekkkel végzett III. fázisú vizsgálatban



Veszélyeztetett betegek

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

— $\leq 10\%$

----- $> 10\%$

◇◇◇ Cenzorált adatok

⊙⊙⊙ Cenzorált adatok

CSOPORT	# HALÁLOZÁS/ # Land betegek	MEDIÁN (95%-os CI)	RELATÍV HAZÁRD (95%-os CI)
$\leq 10\%$	14/198	.(. - .)	
$> 10\%$	8/37	.(. - .)	0,29 (0,12–0,69)

A betegség progressziójának meghatározása a következő: a megfelelő terápia ellenére emelkedő fehérvérsejtszám, teljes hematológiai válasz (*complete haematologic response*, CHR) elvesztése, részleges CyR vagy CCyR, akcelerált vagy blasztos fázisba történő progresszió, illetve halálozás. A becsült 60 hónapos PFS-arány 88,9% (CI: 84%–92,4%) volt mind a dazatinib, mint pedig az imatinib kezelési csoportban. A 60. hónapban az akcelerált vagy blasztos fázisba történő átalakulás kevesebb dazatinibbel kezelt betegnél következett be (n = 8; 3%), mint imatinibbel kezelt betegnél (n = 15; 5,8%). A becsült 60 hónapos túlélés a dazatinibbel kezelt betegek esetén 90,9% (CI: 86,6%–93,8%), az imatinibbel kezeltéknél 89,6% (CI: 85,2%–92,8%) volt. A dazatinib és az imatinib között nem volt különbség a teljes túlélés (HR 1,01; 95%-os CI 0,58–1,73; p = 0,9800) és a progressziómentes túlélés (HR 1,00, 95%-os CI: 0,58–1,72, p = 0,9998) tekintetében.

Azoknál a betegeknél, akik a betegség progressziójáról számoltak be, vagy akik abbahagyták a dazatinib- vagy az imatinib-terápiát, BCR-ABL-szekvenálást végeztek a betegektől levett vérmintákból, ahol ezek rendelkezésre álltak. Mindkét kezelési karon hasonló mutációs arányt figyeltek meg. A dazatinibbel kezelt betegeknél a következő mutációkat figyelték meg: T315I, F317I/L és V299L. Másfajta mutációkat mutattak ki az imatinib kezelési karon. *In vitro* adatok alapján a dazatinib nem mutatott aktivitást a T315I mutációval szemben.

Krónikus fázisú CML – A korábbi imatinib-kezeléssel szembeni rezisztencia vagy intolerancia

Két klinikai vizsgálatot végeztek olyan betegekkal, akik az imatinib-terápiára rezisztensek voltak vagy azt nem tolerálták; ezen vizsgálatokban az elsődleges hatásossági végpont a major citogenetikai válasz (MCyR) volt.

1. vizsgálat

Egy nyílt, randomizált, nem összehasonlító jellegű multicentrikus vizsgálatot végeztek olyan betegekkal, akik a kezdeti 400 vagy 600 mg imatinib-terápiára nem reagáltak. A betegeket (2:1 arányban) a dazatinib- (napi kétszer 70 mg) vagy az imatinib- (napi kétszer 400 mg) csoportba randomizálták. Az alternatív kezelési karba való áthelyezés (*crossover*) akkor volt lehetséges, ha a betegség progressziója nyilvánvalóvá vált vagy intolerancia lépett fel, amely dózismódosítással nem volt kiküszöbölhető. Az elsődleges végpont a 12. héten mutatott MCyR volt. 150 betegre vonatkozóan állnak rendelkezésre adatok: ezek közül 101-et randomizáltak a dazatinib-csoportba, 49-et pedig az imatinib-csoportba (valamennyi imatinib-rezisztens volt). A diagnózis és a randomizáció között eltelt medián időtartam 64 hónap volt a dazatinib-csoportban, és 52 hónap az imatinib-csoportban. Valamennyi beteg extenzív előkezelésben részesült. Korábban imatinibre a teljes betegpopuláció 93%-ánál alakult ki teljes hematológiai válasz (CHR). A dazatinib-karba beválasztott betegek 28%-ánál, és az imatinib-karba beválasztott betegek 29%-ánál alakult ki korábban imatinibre MCyR. A dazatinib-kezelés medián időtartama 23 hónap (a betegek 44%-át > 24 hónapig kezelték), az imatinib-kezelésé 3 hónap volt (a betegek 10%-át kezelték > 24 hónapig). A dazatinib-karon a betegek 93%-a, az imatinib-karon a betegek 82%-a ért el CHR-t a crossover megelőzően.

3 hónap elteltével gyakrabban tapasztaltak MCyR-t a dazatinib-karon (36%), mint az imatinib-karon (29%). Jelentős különbség, hogy a betegek 22%-ánál jelentettek teljes citogenetikai választ (CCyR) a dazatinib-karon, míg az imatinib-karon csak 8% érte el a CCyR-t. Hosszabb kezelési és utánkövetési idő (medián 24 hónap) után a dazatinib-kezelésben részesült betegek 53%-a (CCyR 44%-ban) és az imatinibbel kezelt betegek 33%-a (CCyR 18%-ban) ért el MCyR-t a crossover előtt. Azon betegek közül, akik a vizsgálatba való bevonást megelőzően 400 mg imatinibet kaptak, 61%-uk ért el MCyR-t a dazatinib-karon és 50%-uk az imatinib-karon.

A Kaplan-Meier becslés alapján, azon betegek aránya, akiknél a MCyR 1 évig fennmaradt 92% (95%-os CI: [85%–100%]) volt a dazatinibnél, (CCyR 97%, 95%-os CI: [92%–100%]) és 74% (95%-os CI: [49%–100%]) volt az imatinibnél (CCyR 100%). Azon betegek aránya, akiknél a MCyR 18 hónapig fennmaradt, 90% (95%-os CI: [82%–98%]) volt a dazatinibnél (CCyR 94%, 95%-os CI: [87%–100%]) és 74% (95%-os CI: [49%–100%]) az imatinibnél (CCyR 100%).

A Kaplan-Meier becslés alapján, azon betegek aránya, akik 1 éves progressziómentes túlélést (PFS) értek el, 91% (95%-os CI: [85%–97%]) volt a dazatinibnél és 73% (95%-os CI: [54%–91%]) imatinibnél. Azon betegek aránya, akik 2 éves PFS-t értek el 86% (95%-os CI: [78%–93%]) volt a dazatinibnél és 65% (95%-os CI: [43%–87%]) az imatinibnél.

A dasatinib-karon az összes beteg 43%-ánál, míg az imatinib-kar betegeinek 82%-ánál bizonyult a kezelés sikertelennek, amit a betegség progressziójaként vagy másik kezelésre való áttérésként definiáltak (a terápiás válasz hiánya, a vizsgálati gyógyszer iránti intolerancia stb. miatt).

A major molekuláris válasz aránya (meghatározása: RQ-PCR-rel mért BCR-ABL/kontroll transzkriptumok aránya $\leq 0,1\%$, perifériás vérmintában) a crossover előtt a dasatinibre vonatkozóan 29%, az imatinib mellett pedig 12% volt.

2. vizsgálat

Egy nyílt elrendezésű, egykarú, multicentrikus vizsgálatot végeztek imatinib-rezisztens vagy azt nem toleráló betegekkel (azaz olyanokkal, akiknél imatinib-kezelés során jelentős toxicitást tapasztaltak, ami eleve kizárta a további kezelést).

Összesen 387 (288 imatinib-rezisztens és 99 intoleráns) beteg kapott naponta kétszer 70 mg dasatinibet. A diagnózis és a kezelés kezdete között medián 61 hónap telt el. A betegek többsége (53%) előtte imatinib-kezelésben részesült több mint 3 éven át. A legtöbb rezisztens beteg (72%) > 600 mg imatinibet kapott. Az imatiniben kívül a betegek 35%-a kapott korábban citotoxikus kemoterápiát, 65%-a interferont és 10% esett át korábban őssejt-transzplantáción. A betegek 38%-ánál voltak kimutathatók a kiinduláskor olyan mutációk, amelyek az imatinib-rezisztencia kialakulásáért felelősek. A dasatinib-kezelés medián időtartama 24 hónap volt, a betegek 51%-át több mint 24 hónapig kezelték. A hatásosságra vonatkozó adatok a 11. táblázatban találhatóak. Az imatinib-rezisztens betegek 55%-a és az imatinib-intoleráns betegek 82%-a ért el MCyR-t. Minimum 24 hónapos követés után a 240, MCyR-t mutató betegből 21-nél észleltek progressziót és a medián MCyR időtartamot nem érték el.

A Kaplan-Meier becslés alapján a betegek 95%-ánál maradt fenn a MCyR 1 évig (95%-os CI: [92%–98%]), és 88%-uknál 2 évig (95%-os CI: [83%–93%]). Azon betegek aránya, akiknél a CCyR 1 évig maradt fenn 97% volt (95%-os CI: [94%–99%]), 90%-nál (95%-os CI: [86%–95%]) pedig 2 évig. Azon imatinib-rezisztens betegek közül, akik az imatinibbel előzetesen nem értek el MCyR-t (n = 188), 42%-nál, sikerült MCyR-t elérni dasatinib-kezelés mellett.

A vizsgálatba bevont betegek 38%-ánál 45 különböző BCR-ABL-mutációt mutattak ki. Azon betegeknél, akiknél a T315I kivételével különböző, imatinib-rezisztenciával járó BCR-ABL-mutációkat mutattak ki, teljes haematológiai válasz vagy MCyR volt elérhető. A 2. év végén a MCyR aránya hasonló volt azoknál a betegeknél, akiknél a kiinduláskor volt valamilyen BCR-ABL-mutáció (63%), P-loop mutáció (61%), illetve semmilyen mutáció nem volt (62%).

Az imatinib-rezisztens betegek között a PFS becsült aránya 88% volt (95%-os CI: [84%–92%]) az 1. év és 75% (95%-os CI: [69%–81%]) volt a 2. év végén. Az imatinib-intoleráns betegeknél a PFS becsült aránya 98% (95%-os CI: [95%–100%]) volt az 1. év és 94% (95%-os CI: [88%–99%]) volt a 2. év végén.

A major molekuláris válasz aránya a 24. hónapban 45% volt (35% az imatinib-rezisztens betegeknél és 74% az imatinib-intoleráns betegeknél).

Akcelerált fázisban levő CML

Egy nyílt elrendezésű, egykarú, multicentrikus vizsgálatot végeztek imatinibet nem toleráló vagy aziránt rezisztens betegekkel. Összesen 174 beteg kapott naponta kétszer 70 mg dasatinibet (161 imatinib-rezisztens és 13 imatinib-intoleráns beteg). A diagnózis és a kezelés kezdete között eltelt medián időtartam 82 hónap volt. A dasatinib-kezelés medián időtartama 14 hónap volt, a betegek több mint 31%-át több mint 24 hónapig kezelték. A major molekuláris válasz aránya a 24. hónapban 46% volt (41 CCyR-t elért beteget értékelve).

A hatásosságra vonatkozó további eredmények a 11. táblázatban találhatóak.

Myeloid blasztos fázisban levő CML

Egy nyílt elrendezésű, egykarú, multicentrikus vizsgálatot végeztek imatinibet nem toleráló vagy aziránt rezisztens betegekkel. Összesen 109 beteg (99 imatinib-rezisztens és 10 intoleráns) kapott naponta kétszer 70 mg dasatinibet. A diagnózis és a kezelés kezdete között eltelt medián időtartam

48 hónap volt. A dasatinib-kezelés medián időtartama 3,5 hónap volt, a betegek 12%-át több mint 24 hónapig kezelték. A major molekuláris válasz aránya a 24. hónapban 68% volt (19 CCyR-t elért beteget értékelve). A hatásosságra vonatkozó további eredmények a 11. táblázatban találhatóak.

Lymphoid blasztos fázisban levő CML és Ph+ ALL

Egy nyílt elrendezésű, egykarú, multicentrikus vizsgálatot végeztek olyan lymphoid blasztos fázisban levő CML-es és Ph+ ALL-es betegekkel, akik a korábbi imatinib-kezelést nem tolerálták vagy arra rezisztensek voltak. Összesen 48 (42 imatinib-rezisztens és 6 intoleráns beteg), lymphoid blasztos fázisban levő CML-es beteg kapott naponta kétszer 70 mg dasatinibet A diagnózis és a kezelés kezdete között eltelt medián időtartam 28 hónap volt. A dasatinib-kezelés medián időtartama 3 hónap volt, a betegek 2%-a esetén a kezelés több mint 24 hónapja tart a mai napig. A major molekuláris válasz aránya a 24. hónapban 50% volt (mind a 22, CCyR-t elért kezelt beteg). Ezenkívül 46 Ph+ ALL-es beteg kapott naponta kétszer 70 mg dasatinibet (44 imatinib-rezisztens és 2 intoleráns). A diagnózis és a kezelés kezdete között eltelt medián időtartam 18 hónap volt. A dasatinib-kezelés medián időtartama 3 hónap volt, a betegek 7%-a esetén a kezelés több mint 24 hónapja tart a mai napig. A major molekuláris válasz aránya a 24. hónapban 52% volt (mind a 25, CCyR-t elért kezelt beteg). A további, hatásosságra vonatkozó eredmények a 11. táblázatban találhatóak. Kiemelendő, hogy a major haematológiai válaszok (*major haematologic response*, MaHR) gyorsan kialakultak (lymphoid blasztos fázisban levő CML-es betegeknek többnyire 35 napon belül az első dasatinib adagolást követően, a Ph+ ALL-es betegeknek pedig 55 napon belül).

11. táblázat: A dasatinib hatásossága a II. fázisú egykarú klinikai vizsgálatokban^a

	Krónikus (n = 387)	Akcelerált (n = 174)	Myeloid blasztos (n = 109)	Lymphoid blasztos (n = 48)	Ph+ ALL (n = 46)
Haematológiai válaszarány^b (%)					
MaHR (95%-os CI)	n/a	64% (57–72)	33% (24–43)	35% (22–51)	41% (27–57)
CHR (95%-os CI)	91% (88–94)	50% (42–58)	26% (18–35)	29% (17–44)	35% (21–50)
NEL (95%-os CI)	n/a	14% (10–21)	7% (3–14)	6% (1–17)	7% (1–18)
MaHR időtartam (%; Kaplan-Meier becslés)					
1 év	n/a	79% (71–87)	71% (55–87)	29% (3–56)	32% (8–56)
2 év	n/a	60% (50–70)	41% (21–60)	10% (0–28)	24% (2–47)
Citogenetikai válasz^c (%)					
MCyR (95%-os CI)	62% (57–67)	40% (33–48)	34% (25–44)	52% (37–67)	57% (41–71)
CCyR (95%-os CI)	54% (48–59)	33% (26–41)	27% (19–36)	46% (31–61)	54% (39–69)
Túlélés (%; Kaplan-Meier becslés)					
Progressziómentes					
1 év	91% (88–94)	64% (57–72)	35% (25–45)	14% (3–25)	21% (9–34)
2 év	80% (75–84)	46% (38–54)	20% (11–29)	5% (0–13)	12% (2–23)
Összesen					
1 év	97% (95–99)	83% (77–89)	48% (38–59)	30% (14–47)	35% (20–51)
2 év	94% (91–97)	72% (64–79)	38% (27–50)	26% (10–42)	31% (16–47)

A fenti táblázatban szereplő adatok olyan vizsgálatokból származnak, ahol a kezdő dózis napi kétszer 70 mg volt. Az ajánlott kezdő dózist lásd a 4.2 pontban.

^a A félkövér számok az elsődleges végpont eredményei.

^b Haematológiai válasz kritériumok (mindegyik megerősítve 4 hét elteltével): Major haematológiai válasz: (*major haematologic response*: MaHR) = Teljes haematológiai válasz (CHR) + nincs leukaemiára utaló jel (*no evidence of leukaemia*, NEL).

CHR (krónikus CML): fehérvérsejtszám (fvs) ≤ az adott intézmény normálértékek felső határa, < 450 000/mm³, nincs blaszt és promyelocita a perifériás vérben, < 5% myelocita és metamyelocita a

perifériás vérben, < 20% basophil a perifériás vérben és nincs extramedullaris érintettség.

CHR (előrehaladott CML/Ph+ ALL): fvs \leq az adott intézmény normálértékének felső határa (abszolút neutrophil-szám) $\geq 1000/\text{mm}^3$, thrombocytaszám $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, nincs blaszt és promyelocita a perifériás vérben, csontvelői blasztok $\leq 5\%$, < 5% myelocita és metamyelocita a perifériás vérben, < 20% basophil a perifériás vérben és nincs extramedullaris érintettség.

NEL: azonos kritériumok mint a CHR-nél, de ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ és < $1000/\text{mm}^3$ vagy a thrombocytaszám $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ és $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$.

- ^c Citogenetikai válasz kritériumok: teljes (0% Ph+ metaphasis) vagy részleges (> 0%–35%). Major citogenetikai válasz (MCyR) (0%–35%) magában foglalja mind a teljes, mind a részleges válaszokat.

n/a = nem értelmezhető; CI = konfidenciaintervallum; ULN = upper limit of normal range: a normálérték felső határa

A dazatinib csontvelő-transzplantáción átesett betegek állapotára gyakorolt hatását még nem értékelték ki teljes mértékben.

III. fázisú klinikai vizsgálatok krónikus, akcelerált vagy myeloid blasztos fázisú CML-ben és Ph+ ALL-ben szenvedő, az imatinib-kezelésre nem reagáló vagy azt nem toleráló betegeknél

Két randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatot végeztek a dazatinib hatásosságának értékelésére, összehasonlítva a napi egyszeri dazatinib adagolást a naponta kétszeri adagolással. Az alábbi eredmények a dazatinib-terápia megkezdését követő, minimálisan 2 éves és 7 éves követésen alapulnak.

1. vizsgálat

A krónikus fázisú CML-es vizsgálatban az elsődleges végpont a MCyR volt imatinib-rezisztens betegeknél. A fő másodlagos végpont a MCyR elérése volt a teljes napi dózis színttel, imatinib-rezisztens betegeknél. Egyéb másodlagos végpontok közé tartozott a MCyR időtartama, a PFS és a teljes túlélés. Összesen 670 beteget, akik közül 497 imatinib-rezisztens volt, randomizáltak a következő adagolások szerinti csoportokba: naponta egyszer 100 mg, naponta egyszer 140 mg, naponta kétszer 50 mg vagy naponta kétszer 70 mg dazatinib. A kezelés medián időtartama a még mindig kezelésben részesülő, és minimum 5 éve utánkövetett összes betegnél (n = 205) 59 hónap volt (tartomány: 28–66 hónap). A kezelés medián időtartama a 7 éve követett összes betegnél 29,8 hónap volt (tartomány < 1–92,9 hónap).

A hatásosságot minden dazatinibbel kezelt csoportban elérték, a napi egyszeri adagolási rend az elsődleges végpontot tekintve hasonló hatásosságot (nem rosszabb) mutatott a naponta kétszeri adagolási rendhez képest (különbség a MCyR-ben 1,9%; 95%-os CI [-6,8%–10,6%]), ugyanakkor a napi egyszeri 100 mg-os adagolási rend nagyobb biztonságosságot és tolerabilitást igazolt. A hatásosságra vonatkozó eredményeket a 12. és 13. táblázat tartalmazza.

12. táblázat: A dazatinib hatásossága a III. fázisú dózisoptimalizációs vizsgálatban: imatinib-rezisztens vagy -intoleráns, krónikus fázisú CML (2 éves eredmények)^a

Összes beteg	n = 167
Imatinib-rezisztens betegek	n = 124
Haematológiai válaszadási arány^b (%) (95%-os CI)	
CHR	92% (86–95)
Citogenetikai válaszarány^c (%) (95%-os CI)	
MCyR	
Összes beteg	63% (56–71)
Imatinib-rezisztens betegek	59% (50–68)
CCyR	
Összes beteg	50% (42–58)
Imatinib-rezisztens betegek	44% (35–53)
Major molekuláris válasz a CCyR-t elérő betegeknél^d (%) (95%-os CI)	
Összes beteg	69% (58–79)
Imatinib-rezisztens betegek	72% (58–83)

^a A napi egyszeri 100 mg-os javasolt kezdő dózis mellett jelentett eredmények.

- ^b Haematológiai válasz kritériumok (mindegyik válasz megerősíve 4 hét elteltével): Teljes haematológiai válasz (CHR) (krónikus CML): a fehérvérsejtszám \leq az adott intézményben alkalmazott normálérték felső határa, thrombocytaszám $< 450\,000/\text{mm}^3$, nincsenek blasztok vagy promyelocyta a perifériás vérben, $< 5\%$ myelocytá plusz metamyelocytá a perifériás vérben, $< 20\%$ basophil a perifériás vérben, és nincs extramedullaris érintettség.
- ^c Citogenetikai válaszreakció kritériumai: teljes (0% Ph+ metafázisok) vagy részleges ($> 0\%$ –35%). MCyR (0%–35%) magában foglalja mind a teljes, mind a részleges válaszokat.
- ^d Major molekuláris válasz kritériumai: Meghatározása szerint az RQ-PCR-rel mért BCR-ABL/kontroll transzkriptumok aránya $\leq 0,1\%$ perifériás vérmintákban.

13. táblázat: A dasatinib hosszú távú hatásossága a III. fázisú dózisoptimalizációs vizsgálatban: Imatinib-rezisztens vagy -intoleráns, krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegek^a

	Minimális követési időtartam			
	1 év	2 év	5 év	7 év
Major molekuláris válasz				
Összes beteg	n/a	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Imatinib-rezisztens betegek	n/a	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Imatinib-intoleráns betegek	n/a	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Progressziómentes túlélés^b				
Összes beteg	90% (86–95)	80% (73–87)	51% (41–60)	42% (33–51)
Imatinib-rezisztens betegek	88% (82–94)	77% (68–85)	49% (39–59)	39% (29–49)
Imatinib-intoleráns betegek	97% (92–100)	87% (76–99)	56% (37–76)	51% (32–67)
Teljes túlélés				
Összes beteg	96% (93–99)	91% (86–96)	78% (72–85)	65% (56–72)
Imatinib-rezisztens betegek	94% (90–98)	89% (84–95)	77% (69–85)	63% (53–71)
Imatinib-intoleráns betegek	100% (100–100)	95% (88–100)	82% (70–94)	70% (52–82)

^a A napi egyszeri 100 mg-os javasolt kezdő dózis mellett jelentett eredmények.

^b A progresszió meghatározása a következő volt: emelkedő fehérvérsejtszám, a CHR vagy MCyR elvesztése, a Ph+ metafázisok $\geq 30\%$ -os emelkedése, megerősített akcelerált fázisú/blasztos fázisú betegség vagy a halálozás. A progressziómentes túlélést beválogatás szerinti (intent-to-treat) elvek szerint vizsgálták, és a betegeket az események bekövetkezéséig követték, beleértve a későbbi kezelést is.

n/a = nem értelmezhető

A Kaplan-Meier-féle becslés alapján azoknak a napi egyszeri 100 mg dasatinib-kezelést kapó betegeknek az aránya, akiknél az MCyR 18 hónapig fennállt, 93% volt (95%-os CI: [88%–98%]).

A hatásosságot az imatinibbel szemben intoleráns betegeknél is vizsgálták. Ebben a napi egyszeri 100 mg dózist kapó betegpopulációban az MCyR-t a betegek 77%-a, CcyR-t 67%-a ért el.

2. vizsgálat

Az előrehaladott stádiumú CML-re és Ph+ ALL-re vonatkozó klinikai vizsgálatban az elsődleges végpont az MaHR volt. Összesen 611 beteget randomizáltak vagy a napi egyszeri 140 mg vagy a napi kétszeri 70 mg dasatinib-csoportba. A kezelés medián időtartama kb. 6 hónap volt (0,03–31 hónapig terjedően).

A napi egyszeri adagolási rend hatásossága az elsődleges végpont tekintetében hasonló volt (nem rosszabb), mint a naponta kétszeri adagolási rendé (különbség az MaHR-ban 0,8%; 95%-os konfidenciaintervallum [-7,1%–8,7%]), ugyanakkor a napi egyszeri 140 mg-os adagolás nagyobb biztonságosságot és tolerabilitást igazolt.

A válaszarányokat a 14. táblázat tartalmazza.

14. táblázat: A dasatinib hatásossága a III. fázisú dózisoptimalizációs klinikai vizsgálatban: Előrehaladott CML és Ph+ ALL (2 éves eredmények)^a

	Akcelerált (n = 158)	Myeloid blasztos (n = 75)	Lymphoid blasztos (n = 33)	Ph+ ALL (n = 40)
MaHR^b	66%	28%	42%	38%
(95%-os CI)	(59–74)	(18–40)	(26–61)	(23–54)
CHR^b	47%	17%	21%	33%
(95%-os CI)	(40–56)	(10–28)	(9–39)	(19–49)
NEL^b	19%	11%	21%	5%
(95%-os CI)	(13–26)	(5–20)	(9–39)	(1–17)
MCyR^c	39%	28%	52%	70%
(95%-os CI)	(31–47)	(18–40)	(34–69)	(54–83)
CCyR	32%	17%	39%	50%
(95%-os CI)	(25–40)	(10–28)	(23–58)	(34–66)

^a A napi egyszeri 140 mg-os javasolt kezdő dózis mellett jelentett eredmények (lásd 4.2 pont).

^b Haematológiai válasz kritériumok (mindegyik válasz megerősítve 4 hét elteltével): major haematológiai válasz: (MaHR) = teljes haematológiai válasz (CHR) + nincs leukaemiára utaló jel (NEL).

CHR: fehérvérsejtszám (fvs) ≤ az adott intézményben alkalmazott normálérték felső határa, ANC ≥ 1000/mm³, thrombocytaszám ≥ 100 000/mm³, nincs blaszt vagy promyelocita a perifériás vérben, ≤ 5% csontvelői blasztok a perifériás vérben, < 5% myelocita és metamyelocita a perifériás vérben, < 20% basophil a perifériás vérben és nincs extramedullaris érintettség.

NEL: azonos kritériumok mint a CHR-nél, de ANC ≥ 500/mm³ és < 1000/mm³ vagy a thrombocytaszám ≥ 20 000/mm³ és ≤ 100 000/mm³.

^c A major citogenetikai válasz (MCyR) magában foglalja mind a teljes (0% Ph+ metaphasis), mind a részleges (> 0%–35%) válaszokat.

CI = konfidenciaintervallum; ULN = upper limit of normal range: a normálérték felső határa.

A napi egyszeri 140 mg-os dózissal kezelt, akcelerált fázisú, CML-es betegek az MaHR medián időtartamát és a teljes túlélés medián értékét nem érték el, a PFS medián értéke pedig 25 hónap volt.

A napi egyszeri 140 mg-os dózissal kezelt myeloid blasztos fázisú CML-es betegeknél az MaHR medián időtartama 8 hónap volt, a medián PFS 4 hónap volt, míg a medián teljes túlélés 8 hónapnak bizonyult. A napi egyszeri 140 mg-os dózissal kezelt lymphoid blasztos fázisú CML-es betegeknél az MaHR medián időtartama 5 hónap, a medián PFS 5 hónap volt, a medián teljes túlélés pedig 11 hónap volt.

A napi egyszeri 140 mg-os dózissal kezelt Ph+ ALL-es betegeknél az MaHR medián időtartama 5 hónap volt, a medián PFS 4 hónap, a medián teljes túlélés pedig 7 hónap volt.

Gyermekek és serdülők

CML-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegek

A két gyermekgyógyászati vizsgálatban kezelt, 130, krónikus fázisú CML-ben (CML-CP) szenvedő betegből egy I. fázisú, nyílt elrendezésű, nem randomizált, dóziskereső vizsgálatban, és egy II. fázisú, nyílt elrendezésű, nem randomizált vizsgálatban 84 beteg (kizárólag a II. fázisú vizsgálatból) szenvedett újonnan diagnosztizált CML-CP-ben, és 46 beteg (17 beteg az I. fázisú vizsgálatból és 29 beteg a II. fázisú vizsgálatból) volt rezisztens vagy intoleráns a korábbi imatinib-kezelésre. A 130, CML-CP-ben szenvedő beteg közül 97-et kezelték naponta egyszer 60 mg/m² (a nagy testfelszínű betegeket a maximális, napi egyszeri 100 mg) dózisú dasatinib tablettával. A betegeket a betegség progressiójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig kezelték.

A legfontosabb hatásossági végpont a teljes citogenetikai válasz (CCyR), a major citogenetikai válasz (MCyR) és a major molekuláris válasz (MMR) volt. Az eredményeket a 15. táblázat mutatja.

15. táblázat: A dasztinib hatásossága a CML-CP-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknek
Kumulatív válaszarányok az idő függvényében, a minimum követési periódusok szerint

	3 hónap	6 hónap	12 hónap	24 hónap
CCyR				
(95%-os CI)				
Újonnan diagnosztizált (N = 51) ^a	43,1% (29,3; 57,8)	66,7% (52,1; 79,2)	96,1% (86,5; 99,5)	96,1% (86,5; 99,5)
Korábbi imatinib-kezelés (N = 46) ^b	45,7% (30,9; 61,0)	71,7% (56,5; 84,0)	78,3% (63,6; 89,1)	82,6% (68,6; 92,2)
MCyR				
(95%-os CI)				
Újonnan diagnosztizált (N = 51) ^a	60,8% (46,1; 74,2)	90,2% (78,6; 96,7)	98,0% (89,6; 100)	98,0% (89,6; 100)
Korábbi imatinib-kezelés (N = 46) ^b	60,9% (45,4; 74,9)	82,6% (68,6; 92,2)	89,1% (76,4; 96,4)	89,1% (76,4; 96,4)
MMR				
(95%-os CI)				
Újonnan diagnosztizált (N = 51) ^a	7,8% (2,2; 18,9)	31,4% (19,1; 45,9)	56,9% (42,2; 70,7)	74,5% (60,4; 85,7)
Korábbi imatinib-kezelés (N = 46) ^b	15,2% (6,3; 28,9)	26,1% (14,3; 41,1)	39,1% (25,1; 54,6)	52,2% (36,9; 67,1)

^a II. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatba bevont, újonnan diagnosztizált CML-CP-ben szenvedő, *per os* tablettával kezelt betegek

^b Az imatinib-rezisztens vagy intoleráns CML-CP-ben végzett I. fázisú és II. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatban *per os* tablettával kezelt betegek

Az I. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatban, minimum 7 éves követés után, az imatinib-rezisztens vagy -intoleráns CML-CP-ben szenvedő 17 betegnél a progressziómentes túlélés medián időtartama 53,6 hónap, és a teljes túlélés aránya 82,4% volt.

A II. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatban tablettá gyógyszerformát kapó betegeknek, az újonnan diagnosztizált CML-CP-ben szenvedő 51 betegnél a becsült 24 hónapos progressziómentes túlélési arány 94,0% (82,6; 98,0), és az imatinib-rezisztens/intoleráns CML-CP-ben szenvedő 29 betegnél 81,7% (61,4; 92,0) volt. 24 hónapos követés után az újonnan diagnosztizált betegeknek a teljes túlélés aránya 100% volt az imatinib-rezisztens, és 96,6% volt az intoleráns betegeknek.

A II. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatban 1 újonnan diagnosztizált beteg és 2 imatinib-rezisztens vagy -intoleráns beteg állapota progrediált blasztos fázisú CML-be.

33 olyan, újonnan diagnosztizált, CML-CP-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú beteg volt, aki dazatinibet porból elkészített felsőleges szuszpenzió formájában, 72 mg/m² dózisban kapta. Ez a dózis 30%-kal alacsonyabb expozíciót jelent, mint a javasolt dózis (lásd a dazatinib por felsőleges szuszpenzióhoz alkalmazási előírásának 5.2 pontját). Ezeknél a betegeknél a CCyR 87,9% [95%-os CI: (71,8–96,6)], az MMR 45,5% volt [95%-os CI: (28,1–63,6)] a 12. hónapban.

Azoknál a dazatinibbel kezelt, CML-CP-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél, akik korábban imatinibet kaptak, a kezelés végén kimutatott mutációk a következők voltak: T315A, E255K és F317L. Ugyanakkor az E255K és az F317L a kezelés előtt is kimutatható volt. Az újonnan diagnosztizált CML-CP-ben szenvedő betegeknél nem volt kimutatható mutáció a kezelés végén.

ALL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegek

A kemoterápiával együtt alkalmazott dazatinib hatásosságát egy pivotális vizsgálatban értékelték egy évesnél idősebb, újonnan diagnosztizált Ph+ ALL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél.

Ebben a multicentrikus, korábbi adatokkal összehasonlító kontrollos II. fázisú vizsgálatban, melyben a standard kemoterápiát dazatinib-kezeléssel egészítették ki, 106, újonnan diagnosztizált Ph+ ALL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú beteg, (ebből 104 beteg megerősített Ph+ ALL diagnózissal) kapott 60 mg/m² napi dózisban dazatinibet folyamatos adagolási rend szerint, legfeljebb 24 hónapig, kemoterápiával kombinációban. 82 beteg kapott kizárólag dazatinib tablettát, és 24 kapott legalább egyszer porból készített felsőleges szuszpenziót, és utóbbiak közül 8 kizárólag a por felsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerformát kapta. Az alap kemoterápiás protokoll azonos volt az AIEOP-BFM ALL 2000-es vizsgálatban alkalmazottal (standard, több hatóanyagból álló kemoterápiás protokoll). Az elsődleges hatásossági végpont a 3 éves eseménymentes túlélés (*event-free survival*, EFS), ami 65,5% (55,5–73,7) volt.

Az Ig/TCR átrendeződéssel mért minimális reziduális betegség (*minimal residual disease*, MRD) negativitási aránya 71,7% volt a konszolidációs kezelés vége után valamennyi betegnél. Ennek az arálynak 85 beteg értékelhető Ig/TCR vizsgálatára alapozott becslést érteke 89,4% volt. Az MRD negativitási arány áramlási citometriával mért értéke az indukciós kezelés végén 66,0%, a konszolidációs kezelés végén 84,0% volt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A dazatinib farmakokinetikáját 229 egészséges önkéntes és 84 beteg bevonásával vizsgálták.

Felszívódás

A dazatinib szájon át történő bevitt követően gyorsan felszívódik a beteg szervezetében és 0,5–3 órán belül eléri csúcskoncentrációját. Orális alkalmazás után az átlagos expozíció (AUC_τ) emelkedése közel arányos a bevitt dózissal napi kétszeri 25–120 mg-os dózistartományban. Betegeknél a dazatinib összesített átlagos terminális felezési ideje kb. 5–6 óra.

Egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálat adatai szerint, egy magas zsírtartalmú étkezés után 30 perccel adott egyszeri 100 mg-os dózist követően a dazatinib átlagos AUC-értéke 14%-kal emelkedett. A dazatinib beadása előtt 30 perccel elfogyasztott alacsony zsírtartalmú étkezés a dazatinib átlagos AUC-értékének 21%-os emelkedését eredményezte. A táplálkozással kapcsolatban tapasztalt hatások nem okoznak klinikailag jelentős változásokat az expozícióban. A dazatinib-expozíció variabilitása nagyobb mértékű éhomi állapotban (variációs együttható – CV% 47%), mint alacsony zsírtartalmú (CV% 39%) és magas zsírtartalmú étel (CV% 32%) elfogyasztása után.

A betegpopuláció farmakokinetikai analízise alapján a dazatinib-expozíció variabilitása feltételezhetően elsősorban az egyes esetek közötti eltérő biohasznosulás miatt következik be (CV% 44%), és kisebb mértékben a biohasznosulás inter-individuális variabilitása (CV% 30%) valamint a clearance inter-individuális variabilitása (CV% 32%) miatt. Az expozíció esetek közötti random variabilitása várhatóan nem befolyásolja a kumulatív expozíciót és a hatásosságot vagy a biztonságosságot.

Eloszlás

Betegeknél a dazatinib látszólagos eloszlási térfogata nagy (2505 l), a variációs együttható (CV% 93%), alapján pedig arra lehet következtetni, hogy a gyógyszer nagymértékben eloszlik az extravazális térben. *In vitro* kísérletek alapján a dazatinib klinikailag releváns koncentrációiban a plazmafehérjékhez való kötődése kb. 96%-os volt.

Biotranszformáció

A dazatinib emberben nagymértékben metabolizálódik, melynek során a metabolitok képződésében számos enzim részt vesz. Egészséges önkéntesekben 100 mg ¹⁴C izotóppal jelzett dazatinib adagolását követően a dazatinib változatlan formája a plazmában a keringő radioaktivitás 29%-át tette ki. A plazmakoncentráció és a mért *in vitro* aktivitás arra utal, hogy a dazatinib metabolitjai feltehetőleg nem játszanak fontos szerepet a készítmény megfigyelt farmakológiai hatásaiban. A CYP3A4 a legfontosabb izoenzim, amely felelős a dazatinib metabolizációjáért.

Elimináció

A dazatinib átlagos terminális felezési ideje 3–5 óra. Az átlagos látszólagos orális clearance 363,8 l/óra volt (CV% 81,3%).

Elsősorban a széklettel ürül, főként metabolitok formájában. ¹⁴C izotóppal jelzett dazatinib egyszeri orális bevételét követően annak hozzávetőlegesen 89%-a eliminálódott 10 napon belül, a radioaktivitás 4%-a a vizeletből, 85%-a a székletből volt kimutatható. A dazatinib változatlan formája a bevitt dózis 0,1%-át tette ki a vizeletben és 19%-át a székletben, a fennmaradó rész pedig metabolitok formájában ürült.

Máj- és vesekárosodás

A májkárosodás hatását a dazatinib egyszeri adagolásakor tapasztalt farmakokinetikai paraméterekre 8 közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő, 50 mg dazatinibbel kezelt, és 5 súlyos májkárosodásban szenvedő, 20 mg-mal kezelt betegnél vizsgálták, olyan egészséges önkéntesekhez viszonyítva, akik 70 mg dazatinib dózist kaptak. A dazatinib 70 mg-os dóziszra számított átlagos C_{max}-értéke 47%-kal, míg AUC-értéke 8%-kal csökkent a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, a normál májműködésű egyénekhez viszonyítva. A súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a dazatinib 70 mg-os dóziszra számított átlagos C_{max} értéke 43%-kal, míg AUC-értéke 28%-kal csökkent, a normál májműködésű egyénekhez viszonyítva (lásd 4.2 és 4.4 pontok). A dazatinib és metabolitjai csekély mértékben ürülnek a vesén keresztül.

Gyermekek és serdülők

A dazatinib farmakokinetikai tulajdonságait 104, leukaemiás vagy szolid tumoros gyermek- és serdülőkorú betegnél értékelték (72-en kaptak tablettát, és 32-en porból készített belsőleges szuszpenziót).

Egy gyermekgyógyászati farmakokinetikai vizsgálatban a dózisnormalizált dazatinib-expozíció (C_{avg}, C_{min} és C_{max}) hasonlóak tűnik a 21 krónikus fázisú CML-ben szenvedő és a 16 Ph+ ALL-ben szenvedő betegnél.

A dazatinib tablettá gyógyszerformájának farmakokinetikai tulajdonságait 72, relapszáló vagy refrakter leukaemiás vagy szolid tumoros gyermek- és serdülőkorú betegnél értékelték, orális adagolás mellett, napi egyszeri 60–120 mg/m²-es, valamint napi kétszeri 50–110 mg/m²-es dózistartományokban. Az adatokat két vizsgálatból gyűjtötték, és azt mutatták, hogy a dazatinib gyorsan felszívódott. Az átlagos t_{max}-értékek 0,5 és 6 óra közötti tartományban voltak, és az átlagos felezési idő az összes dózisszinten és korcsoportban 2–5 óra közé esett. Az expozíció gyermek-, illetve serdülőkorú betegeknél megfigyelt dóziszfüggő emelkedésével a dazatinib dózisarányos farmakokinetikája igazolódott. A dazatinib farmakokinetikájában gyermekek és serdülők között nem volt jelentős különbség. A dózisnormalizált dazatinib C_{max}, AUC_(0-t), és AUC_(INF) mértani középértéke a gyermekek és serdülők között a különböző dózisszintek mellett hasonlóan mutatkozott. A populációs farmakokinetikai modell alapú szimuláció azt prognosztizálta, hogy a tablettá esetén a 4.2 pontban leírt, testtömegre épülő, lépcsőzetes adagolási javaslat várhatóan hasonló expozíciót

biztosít, mint a 60 mg/m²-es tablettá dózis. Ezeket az adatokat mérlegelni kell, ha a betegeket tablettáról dazatinib por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerformára állítják át, vagy fordítva.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A dazatinib nem klinikai biztonságossági profilját számos *in vitro* és *in vivo* kísérletben vizsgálták egereknél, patkányoknál, majmoknál és nyulaknál.

A primer toxicitás a gastrointestinalis, a haemopoetikus és a lymphoid szervrendszerekben nyilvánult meg. A gastrointestinalis toxicitás patkányoknál és majmoknál dózislimitáló tényező volt, mivel a bélrendszer a toxicitás állandó célszerve volt. Patkányoknál a vörösvértest paraméterek minimális vagy kismértékű csökkenését csontvelői változások kísérték. Hasonló változások fordultak elő majmoknál is, alacsonyabb előfordulási gyakorisággal. Patkányoknál a lymphoid toxicitás a nyirokcsomók, a lép és a thymus lymphoid depletiójában, és a lymphoid szervek tömegének csökkenésében nyilvánult meg. A gastrointestinalis, a haemopoetikus és a lymphoid rendszerben tapasztalt változások a kezelés leállítását követően reverzibilisnek bizonyultak.

A legfeljebb 9 hónapig kezelt majmoknál a vesét érintő változások a vese fokozott háttér mineralizációjára korlátozódtak. Bőrvérzést figyeltek meg egy akut, egyszeri orális dózissal végzett vizsgálatban majmoknál, de nem fordult elő ismételt adagolással végzett vizsgálatokban sem majmoknál, sem patkányoknál. Patkányoknál *in vitro* a dazatinib gátolta a thrombocytá-aggregációt és *in vivo* megnyújtotta a cuticulában a vérzési időt, de nem váltott ki spontán haemorrhagiát.

A dazatinib hERG és Purkinje-rost vizsgálatokban mutatott *in vitro* aktivitása arra utalt, hogy potenciálisan megnyújthatja a cardioventriculáris repolarizációt (QT-szakasz). Azonban egy *in vivo*, egyszeri dózisú vizsgálatban, telemetriás eszközzel ellátott éber majmoknál nem tapasztaltak változásokat sem a QT-szakasz, sem az EKG-görbe alakja tekintetében.

A dazatinib *in vitro* baktériumsejt assaykben (Ames teszt) nem volt mutagén egy patkányokkal végzett *in vivo* micronucleus tesztben pedig nem volt genotoxikus. A dazatinib *in vitro*, osztódó kínai hörcsög ovarium sejteken klasztogén hatású volt.

A dazatinib patkányokkal végzett hagyományos fertilitási és korai embrionális fejlődési vizsgálatokban nem volt hatással a hím vagy nőstény termékenységre, de emrióelhalást okozott a humán klinikai expozícióhoz közeli dózisszinteken. A dazatinib az embryofoetális fejlődési vizsgálatokban szintén okozott embrióelhalást, melynek következtében a patkányoknál csökkent az alomszám, illetve foetális csontvázváltozásokat eredményezett patkányoknál és nyulaknál. Ezek a hatások olyan dózisoknál jelentkeztek, amelyek nem váltottak ki maternális toxicitást, azt mutatva ezzel, hogy a dazatinib egy szelektív reprodukció toxikáns anyag, mely hatását a beágyazódástól az organogenezis befejezéséig tartó fejlődési szakaszon fejti ki.

Egereknél a dazatinib immunosuppressiót váltott ki, amely dóziszfüggő volt, a dózis csökkentésével és/vagy az adagolási rend megváltoztatásával hatékonyan lehetett kezelni. A dazatinib fototoxikus potenciált mutatott egér fibroblastokon egy *in vitro* „neutral red uptake” (NRU) fototoxicitási vizsgálatban. A dazatinib nem bizonyult fototoxikusnak *in vivo* olyan expozíciós szintek mellett, melyek szörtesen nőstény egereknél egyszeri *per os* adagolás után alakultak ki, és amik a javasolt terápiás dózis beadását követően megfigyelt (AUC alapján meghatározott) humán expozíció legfeljebb háromszorosának feleltek meg.

Egy két éves karcinogénitási vizsgálatban a patkányok napi 0,3, 1 és 3 mg/ttkg-os dózisban kaptak dazatinibet szájon át. A legnagyobb dózis olyan expozíciós szintet eredményezett a plazmában (AUC), amely többnyire azonos volt a napi 100 mg és 140 mg közötti javasolt tartományba eső kezdő dózisok mellett megfigyelt humán expozícióval. Nőstényeknél nagy dózis mellett az uterusban és a cervixben kialakuló laphámsejtes karcinómák és papillómák, valamint hímeknél kis dózis mellett kialakuló a prosztata adenómák egyesített előfordulási gyakoriságának statisztikailag szignifikáns emelkedését figyelték meg. A patkányokkal végzett karcinogénitási vizsgálatból származó eredmények relevanciája emberek esetén nem ismert.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

laktóz-monohidrát
hidroxipropilcellulóz
mikrokristályos cellulóz
metakrilsav – metakrilát kopolimer (1:2)
talkum
kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát

Filmbevonat

hipromellóz (E464)
titán-dioxid (E171)
közepes láncú trigliceridek

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

1 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Dasatinib Accordpharma 20 mg, 50 mg, 70 mg filmtabletta

Alu/Alu buboréksomagolás (buboréksomagolás vagy adagonként perforált buboréksomagolás).

Egy dobozban 56 vagy 60 db filmtabletta található buboréksomagolásban.
Egy doboz 56 × 1 db vagy 60 × 1 db filmtablettát tartalmaz, adagonként perforált buboréksomagolásban.

Dasatinib Accordpharma 80 mg, 100 mg, 140 mg filmtabletta

Alu/Alu buboréksomagolás (buboréksomagolás vagy adagonként perforált buboréksomagolás).

Egy doboz 30 vagy 56 db filmtablettát tartalmaz buboréksomagolásban.
Egy doboz 30 × 1 db vagy 56 × 1 db filmtablettát tartalmaz adagonként perforált buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A véletlenül összetört vagy eltört tabletták megfelelő megsemmisítése során, a cutan expozíció

kockázatának minimálisra csökkentése érdekében latex vagy nitril kesztyű használata javasolt.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Dasatinib Accordpharma 20 mg filmtabletta

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

Dasatinib Accordpharma 50 mg filmtabletta

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

Dasatinib Accordpharma 70 mg filmtabletta

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

Dasatinib Accordpharma 80 mg filmtabletta

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

Dasatinib Accordpharma 100 mg filmtabletta

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

Dasatinib Accordpharma 140 mg filmtabletta

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

Az első engedélyezés időpontja: 2022. március 24

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Pharmascience International Limited
1st Floor Iacovides Tower, 81-83 Griva Digeni Avenue
Nicosia, 1090
Ciprus

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓAN

▪ Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ – BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dasatinib Accordpharma 20 mg filmtabletta
dazatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg dazatinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot tartalmaz. A további információkat lásd a betegájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 filmtabletta
60 filmtabletta
56 × 1 filmtabletta
60 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Dasatinib Accordpharma 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dasatinib Accordpharma 20 mg tableta
dasatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ - BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dasatinib Accordpharma 50 mg filmtabletta
dazatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg dazatinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot tartalmaz. A további információkat lásd a betegájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 filmtabletta
60 filmtabletta
56 × 1 filmtabletta
60 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Dasatinib Accordpharma 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dasatinib Accordpharma 50 mg tableta
dasatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ - BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dasatinib Accordpharma 70 mg filmtabletta
dazatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

70 mg dazatinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot tartalmaz. A további információkat lásd a betegájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 filmtabletta
60 filmtabletta
56 × 1 filmtabletta
60 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Dasatinib Accordpharma 70 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dasatinib Accordpharma 70 mg tableta
dasatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ - BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dasatinib Accordpharma 80 mg filmtabletta
dazatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg dazatinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot tartalmaz. A további információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta
56 filmtabletta
30 × 1 filmtabletta
56 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Dasatinib Accordpharma 80 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dasatinib Accordpharma 80 mg tableta
dazatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ - BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dasatinib Accordpharma 100 mg filmtabletta
dazatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg dazatinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot tartalmaz. A további információkat lásd a betegájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta
56 filmtabletta
30 × 1 filmtabletta
56 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Dasatinib Accordpharma 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dasatinib Accordpharma 100 mg tableta
dasatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ - BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dasatinib Accordpharma 140 mg filmtabletta
dazatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

140 mg dazatinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot tartalmaz. A további információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta
56 filmtabletta
30 × 1 filmtabletta
56 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Dasatinib Accordpharma 140 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dasatinib Accordpharma 140 mg tableta
dasatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Dasatinib Accordpharma 20 mg filmtabletta
Dasatinib Accordpharma 50 mg filmtabletta
Dasatinib Accordpharma 70 mg filmtabletta
Dasatinib Accordpharma 80 mg filmtabletta
Dasatinib Accordpharma 100 mg filmtabletta
Dasatinib Accordpharma 140 mg filmtabletta
dazatinib

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Dasatinib Accordpharma és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Dasatinib Accordpharma szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Dasatinib Accordpharma-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Dasatinib Accordpharma-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Dasatinib Accordpharma és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Dasatinib Accordpharma a dazatinib nevű hatóanyagot tartalmazza. Ezt a gyógyszert a krónikus mieloid leukémia (CML) kezelésére alkalmazzák felnőtteknél, serdülőknél és legalább az első életévét betöltött gyermekeknél. A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. Ezek a fehérvérsejtek segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. A krónikus mieloid leukémiában szenvedő betegek esetében a granulocita nevezetű fehérvérsejtek száma kontroll nélkül növekedni kezd. A Dasatinib Accordpharma ezeknek a leukémiás sejteknek a szaporodását gátolja.

A Dasatinib Accordpharma-t a Philadelphia kromoszóma pozitív (Ph+) akut limfoblasztos leukémia (ALL) kezelésére alkalmazzák olyan felnőtteknél, serdülőknél, és legalább az első életévét betöltött gyermekeknél, és a limfoblasztos krónikus mieloid leukémia kezelésére is alkalmazzák olyan felnőtteknél, akiknél nem volt hatékony a korábbi kezelés. Az akut limfoblasztos leukémiában szenvedő betegeknek a limfocita nevű fehérvérsejtek túl gyorsan szaporodnak és túl sokáig élnek. A Dasatinib Accordpharma gátolja ezeknek a leukémiás sejteknek a növekedését.

Forduljon kezelőorvosához, amennyiben tudni szeretné, hogyan hat a Dasatinib Accordpharma, illetve miért részesül ebben a kezelésben.

2. Tudnivalók a Dasatinib Accordpharma szedése előtt

Ne szedje a Dasatinib Accordpharma-t

- ha **allergiás** a dazatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha allergiás lehet, forduljon kezelőorvosához tanácsért.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Dasatinib Accordpharma szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha olyan **gyógyszereket** szed, **melyek hígítják a vért** vagy megelőzik a vérrögök képződését (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Dasatinib Accordpharma” című fejezetet),
- ha máj- vagy szívproblémái vannak, vagy korábban voltak,
- ha a Dasatinib Accordpharma szedése során **nehézlégzés, mellkasi fájdalom, vagy köhögés jelentkezik**. Ez utalhat folyadékfelhalmozódásra a tüdőben vagy a mellkasban (ami még gyakoribb lehet a 65 éves vagy annál idősebb betegeknél), vagy lehet a tüdőt ellátó erek elváltozásainak következménye.
- ha Önnek valaha volt hepatitisz B-fertőzése vagy jelenleg fennáll annak lehetősége. Erre azért van szükség, mert a Dasatinib Accordpharma a hepatitisz B-fertőzés kiújulását válthatja ki, ami egyes esetekben halálos lehet. A kezelőorvos a kezelés elkezdése előtt gondosan ellenőrizni fogja, hogy a betegnél vannak-e erre a fertőzésre utaló jelek.
- ha véraláfutást, vérzést, lázat, fáradtságot és zavartságot észlel a Dasatinib Accordpharma szedése alatt, forduljon kezelőorvosához. Ez a véredények károsodásának, más néven a trombotikus mikroangiopátiának (TMA) a jele lehet.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön állapotát, hogy felmérhesse, vajon a Dasatinib Accordpharma-kezelés eléri-e a kívánt hatást. Amíg Dasatinib Accordpharma-t szed, a vérképét is rendszeresen fogják ellenőrizni.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert egy évesnél fiatalabb gyermekeknek. A Dasatinib Accordpharma-nak ebben a korcsoportban való alkalmazására vonatkozóan kevés tapasztalat áll rendelkezésre. A Dasatinib Accordpharma-t szedő gyermekeknél szorosan ellenőrizni fogják a csontok növekedését és a fejlődést.

Egyéb gyógyszerek és a Dasatinib Accordpharma

Feltétlenül **tájékoztassa kezelőorvosát** vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Dasatinib Accordpharma főként a májban alakul át. Bizonyos gyógyszerek megzavarhatják a Dasatinib Accordpharma hatását, ha együttesen alkalmazzák.

Az alábbi gyógyszerek nem alkalmazhatók együtt a Dasatinib Accordpharma-val:

- ketokonazol, itrakonazol – ezek **gombaellenes gyógyszerek**,
- eritromicin, klaritromicin, telitromicin – ezek **antibiotikumok**,
- ritonavir – ez egy **vírus elleni gyógyszer**,
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál – ezek **epilepszia** kezelésére szolgálnak,
- rifampicin – ez **tuberkulózis** kezelésére szolgál,
- famotidin, omeprazol – ezek a **gyomorsav termelődését gátló** gyógyszerek,
- közönséges orbáncfű – egy vény nélkül kapható gyógynövénykészítmény, amelyet **depresszió** és egyéb állapotok kezelésére alkalmaznak (*Hypericum perforatum* néven is ismert).

Ne vegyen be gyomorsavat közömbösítő gyógyszereket (**savkötőket**, mint például alumínium-hidroxid vagy magnézium-hidroxid) **a Dasatinib Accordpharma bevitelét megelőző 2 órában, illetve a bevételt követően legalább 2 órán keresztül.**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha **vérhígító** vagy vérrögképződést megelőző **gyógyszereket** szed.

A Dasatinib Accordpharma egyidejű bevétele étellel és itallal

Ne vegye be a Dasatinib Accordpharma-t grépfrút fogyasztása közben vagy grépfrútlével.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, **azonnal beszéljen kezelőorvosával. A Dasatinib Accordpharma nem szedhető terhesség alatt**, csak akkor, ha ez egyértelműen szükséges. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel azokat a lehetséges kockázatokat, amelyek a Dasatinib Accordpharma terhesség ideje alatti szedésével járnak.

Férfiaknak és nőknek egyaránt hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt a Dasatinib Accordpharma-kezelés ideje alatt.

Mondja el kezelőorvosának, ha szoptat. A Dasatinib Accordpharma szedése alatt a szoptatást abba kell hagynia.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Különösen körültekintő legyen gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor, ha mellékhatásként szédülést vagy homályos látást tapasztal.

A Dasatinib Accordpharma laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Dasatinib Accordpharma izopropil-alkoholt tartalmaz

Ez a gyógyszer a gyártási folyamat során visszamaradt izopropil-alkoholt tartalmaz.

3. Hogyan kell szedni a Dasatinib Accordpharma-t?

A Dasatinib Accordpharma-t kizárólag a leukémia kezelésében jártas orvos írhatja fel Önnek. A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A Dasatinib Accordpharma-t felnőtteknek, serdülőknek és legalább az első életévét betöltött gyermekeknek írják fel.

A javasolt kezdő adag krónikus fázisú krónikus mieloid leukémiában (CML) szenvedő felnőtt betegeknek naponta egyszer 100 mg.

A javasolt kezdő adag akcelerált vagy blasztos krízisú krónikus mieloid leukémiában (CML) vagy Philadelphia kromoszóma pozitív akut limfoblasztos leukémiában (Ph+ ALL) szenvedő felnőtt betegeknek naponta egyszer 140 mg.

A krónikus fázisú CML-ben vagy Ph+ ALL-ben szenvedő gyermekeknél az adagolás a testtömeg alapján történik.

A Dasatinib Accordpharma-t szájon át, naponta egyszer kell bevenni, vagy Dasatinib Accordpharma tableta vagy porból elkészített felsőleges szuszpenzió formájában. A Dasatinib Accordpharma tableta alkalmazása nem javasolt a 10 kg-nál kisebb testtömegű betegek számára. A 10 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek, illetve azoknak, akik nem tudják a tablettát lenyelni, a por felsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerformát kell adni. Abban az esetben, amikor az egyik gyógyszerformáról a másikra térnek át (például tablettáról a porból elkészített felsőleges szuszpenzióra), az adag módosítására lehet szükség, ezért magától ne térjen át az egyik gyógyszerformáról a másikra.

Kezelőorvosa az Ön testtömege, a mellékhatások és a kezelés hatékonysága alapján fogja meghatározni a megfelelő gyógyszerformát és adagot. Gyermekek esetén a Dasatinib Accordpharma kezdő adagját a testtömeg alapján számítják ki, az alábbiak szerint:

Testtömeg (kg)^a	Napi adag (mg)
10 – kevesebb mint 20 kg	40 mg
20 – kevesebb mint 30 kg	60 mg
30 – kevesebb mint 45 kg	70 mg
legalább 45 kg	100 mg

^a A tableta a 10 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél nem javasolt. Ezeknél a betegeknél a por felsőleges

szuszpenzióhoz gyógyszerformát kell alkalmazni.

A Dasatinib Accordpharma adagolási ajánlásai között nincs 1 évesnél fiatalabb gyermekekre vonatkozó ajánlás.

Attól függően, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre, kezelőorvosa nagyobb vagy kisebb adagokat is rendelhet vagy éppen rövid időre szüneteltetheti a kezelést. Előfordulhat, hogy a nagyobb, illetve kisebb adagok beviteléhez különböző hatáserősségű tablettákat kell egyidejűleg szednie.

Hogyan kell szedni a Dasatinib Accordpharma-t?

A tablettákat mindennap azonos időben vegye be. A tablettákat egészben nyelje le, **ne törje össze, ne vágja szét és ne rágja össze.** Bevitel előtt a tablettát ne oldja fel semmilyen folyadékban. Nem lehet benne biztos, hogy a megfelelő adagot veszi be, ha összetöri, elvágja, szétrágja vagy feloldja a tablettákat. A Dasatinib Accordpharma filmtabletta étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

A Dasatinib Accordpharma-ra vonatkozó különleges kezelési utasítások

Nem valószínű, hogy a Dasatinib Accordpharma tabletták eltörnek. Amennyiben ez mégis bekövetkezne, a beteget kivéve más személyeknek kesztyűt kell viselniük, amikor a Dasatinib Accordpharma filmtablettával érintkeznek.

Mennyi ideig kell szedni a Dasatinib Accordpharma-t?

A Dasatinib Accordpharma-t naponta kell bevennie mindaddig, amíg kezelőorvosa le nem állítja a kezelést. A Dasatinib Accordpharma-t mindenképpen addig szedje, ameddig az orvos a kezelést elrendelte.

Ha az előírtnál több Dasatinib Accordpharma-t vett be

Ha véletlenül az előírtnál több tablettát vett be, **azonnal** forduljon kezelőorvosához. Orvosi megfigyelésre lehet szüksége.

Ha elfelejtette bevenni a Dasatinib Accordpharma-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. A soron következő adagot a szokásos időben vegye be.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

- **Az alábbiak mindegyike súlyos mellékhatás jele lehet:**
- ha mellkasi fájdalom, nehézlégzés, köhögés jelentkezik vagy elájul,
- ha **vértalán vért** észlel anélkül, hogy megsérült volna,
- ha vért talál a hányadékában, székletében, vizeletében, vagy fekete a széklete,
- ha **fertőzés jeleit** észleli, mint például láz, erős hidegrázás,
- ha láz, a szájnyalvókahártya kifelégyulladás, a bőr és/vagy a nyálkahártya felhólyagosodása vagy hámlása jelentkezik.

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több, mint 1-et érinthet):

- **Fertőzések** (beleértve a baktériumok, vírusok és gombák okozta fertőzéseket).
- **Szív- és tüdő érintő mellékhatás:** légszomj.
- **Emésztőrendszeri problémák:** hasmenés, hányinger, hányás.

- **Bőrt, haját, szemet érintő, illetve általános mellékhatások:** bőrkiütés, láz, duzzanat az arcon, kezeken és lábakon, fejfájás, fáradtság vagy gyengeség érzés, vérzés.
- **Fájdalom:** izomfájdalom (a kezelés alatt vagy annak befejezése után), hasi fájdalom.
- **A laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatható eltérések:** alacsony vérlemezkeszám, alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia), vérszegénység (anémia), tüdők körüli folyadékgyülem.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- **Fertőzések:** tüdőgyulladás, herpeszvírus-fertőzés (beleértve a citomegalovírust is – CMV), felső légúti fertőzés, a vér vagy a szövetek súlyos fertőzése (beleértve a halálos kimenetellel járó, nem gyakori eseteket is).
- **Szívet és tüdőt érintő mellékhatások:** szívdobogásérzés, szabálytalan szívverés, pangásos szívelégtelenség, gyenge szívizomzat, magas vérnyomás, emelkedett vérnyomás a tüdőben, köhögés.
- **Emésztési problémák:** étvágyzavar, ízérzészavar, feszes vagy felfúvódott has, vastagbélgyulladás, székrekedés, gyomorégés, szájfekély, testtömeg-növekedés, testtömegcsökkenés, gyomorhurut.
- **Bőrt, haját, szemet érintő, illetve általános mellékhatások:** bőrbizsergés, viszketés, száraz bőr, akne, bőrgyulladás, folyamatos fülzúgás, hajhullás, túlzott izzadás, látási rendellenesség (beleértve a homályos látást és látászavart), szemszárazság, véraláfutás, depresszió, álmatlanság, bőrpír, szédülés, véraláfutás, étvágytalanság, aluszékonyosság, a test egészére kiterjedő vizenyő.
- **Fájdalom:** ízületi fájdalom, izomgyengeség, mellkasi fájdalom, kezek és lábak fájdalma, hidegrázás, izom- és ízületi merevség, izomgörcs.
- **A laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatható eltérések:** szív körüli folyadékgyülem, folyadék a tüdőben, szabálytalan szívritmus (aritmia), lázzal járó fehérvérsejtszám-csökkenés (lázás neutropénia), emésztőrendszeri vérzés, magas húgysavszint a vérben.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- **Szívet és tüdőt érintő mellékhatások:** szívroham (beleértve a halálos kimenetelt is), a szívet borító hártya (kötőszövetes zsák) gyulladása, szabálytalan szívverés, a szív vérellátási zavara miatt kialakuló mellkasi fájdalom (angina), alacsony vérnyomás, légúti szűkület, ami nehézlégzést okozhat, asztma, emelkedett vérnyomás a tüdők artériáiban (verőereiben).
- **Emésztőrendszeri problémák:** hasnyálmirigy-gyulladás, peptikus fekély, nyelőcsőgyulladás, haspuffadás, a végbélnyílás bőrének berepedése, nyelési nehézség, epehólyag-gyulladás, az epeutak elzáródása, gasztroözofofageális reflux (egy olyan betegség, ahol a sav és egyéb gyomortartalom visszajut a nyelőcsőbe).
- **Bőrt, haját, szemet érintő, illetve általános mellékhatások:** allergiás reakció, beleértve a bőrön lévő érzékeny, vörös duzzanatokat (eritéma nodózum), szorongás, zavartság, hangulatingadozások, csökkent szexuális késztetés, ájulás, remegés, szemvörösséget vagy szemfájdalmat okozó szemgyulladás, egy bőrbetegség, amit nyomásérzékeny, vörös, jól körülhatárolt foltok jellemeznek hirtelen kialakuló lázzal és emelkedett fehérvérsejtszámmal (neutrofilias dermatózis), halláscsökkenés, fényérzékenység, látásromlás, fokozott könnyezés, a bőr színének elváltozásai, a bőr alatt lévő zsírszövet gyulladása, bőrfekély, a bőr felhólyagosodása, köröm-rendellenesség, hajelváltozás, kéz-láb szindróma, veseelégtelenség, gyakori vizelet, a férfi emlő megnagyobbodása, menstruációs zavar, általános gyengeség és rosszullet, csökkent pajzsmirigyműködés, az egyensúly elvesztése járás közben, csontelhalás (a csont csökkent vérellátása következtében kialakuló betegség, ami csontvesztést és a csont elhalását okozhatja), ízületi gyulladás, a bőr duzzanata bárhol a testen.
- **Fájdalom:** visszérnyulladás, ami bőrpírt, nyomásérzékenységet és duzzanatot okozhat, íngyulladás.
- **Agyat érintő mellékhatás:** memóriavesztés.
- **A laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatható eltérések:** kóros vérvizsgálati eredmények és esetleg vesekárosodás, amit a pusztuló daganat anyagcseretermékei idéznek elő (tumorszétesés-szindróma), alacsony albuminszint a vérben, a limfociták (a fehérvérsejtek egy típusa) alacsony száma a vérben, magas koleszterinszint a vérben, duzzadt nyirokcsomók, agyvérzés, a szív elektromos tevékenységének rendellenességei, szívnagyobbodás, májgyulladás, fehérje a vizeletben, emelkedett kreatin-foszfoforinázszint (egy enzim, ami elsősorban a szívben, az

agyban és a vázizmokban található), emelkedett troponinszint (egy enzim, ami elsősorban a szívben és a vázizmokban található), emelkedett gamma-glutamiltranszferáz-szint (egy enzim, ami főként a májban található), tejszerű folyadék megjelenése a tüdő körül (kilotorax).

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- **Szívet és tüdőt érintő mellékhatások:** a szív jobb kamrájának megnagyobbodása, szívizomgyulladás, a szívizmot ellátó erek elzáródásából adódó kóros állapotok (akut koronária szindróma), szívleállás (a vér áramlása a szívből leáll), (szív)koszorúér-betegség, a szívet és a tüdőt borító kötőszövet gyulladása, vérrögképződés, vérrögök a tüdőben.
- **Emésztőrendszeri problémák:** életfontosságú tápanyagok, például fehérjék vesztese a tápcsatornán keresztül, bélelzáródás, végbélsipoly (a végbélnyílásból a végbélnyílás körüli bőrre vezető kóros járat), vesekárosodás, cukorbetegség.
- **Bőrt, haját, szemet érintő, illetve általános mellékhatások:** görcsroham, látóideggyulladás, ami teljes vagy részleges látásvesztést okozhat, a bőr kékes-lilás márványos elváltozása, kórosan fokozott pajzsmirigyműködés, a pajzsmirigy gyulladása, az izomműködés koordinációjának hiányával járó betegség (ataxia), járászavar, vetélés, a bőr ereinek gyulladása, kötőszövet felszaporodása a bőrben (bőrfibrózis).
- **Agyat érintő mellékhatások:** szélütés (sztrók), a véráramlás csökkenése miatti átmeneti idegrendszeri működészavar, arcidegbénulás, elbutulás.
- **Immunrendszert érintő mellékhatás:** súlyos allergiás reakció.
- **A csont- és izomrendszert, valamint a kötőszövetet érintő mellékhatások:** az ízületeket alkotó kerek csontvégek (epifízisek) késői záródása, lassabb vagy megkésett növekedés.

Egyéb mellékhatások, amelyekről nem ismert gyakorisággal számoltak be (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- tüdőgyulladás.
- gyomor- vagy bélvérzés, ami halált okozhat.
- a hepatitisz B-fertőzés kiújulása (reaktíválódása), ha Önnek korábban már volt hepatitisz B-fertőzése (egy májfertőzés).
- lázzal, a bőr felhólyagosodásával, a nyálkahártyák kifelélyesedésével járó reakció.
- tünetekkel járó vesebetegség, beleértve a vizenyőt (ödémát) és a kóros laboratóriumi vizsgálati eredményeket, mint például fehérje a vizeletben és alacsony fehérjeértékek a vérben.
- a véredények károsodása, más néven a trombotikus mikroangiopátia (TMA) beleértve a csökkent vörösvértestszámot, a csökkent vérlemezkesszámot és a vérrögök képződését is.

Kezelőorvosa a kezelés alatt ellenőrizni fogja, hogy jelentkeznek-e Önnél ilyen mellékhatások.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Dasatinib Accordpharma-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson vagy a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Dasatinib Accordpharma?

- A készítmény hatóanyaga a dasatinib.
Dasatinib Accordpharma 20 mg filmtabletta: 20 mg dasatinibet tartalmaz filmtablettánként.
Dasatinib Accordpharma 50 mg filmtabletta: 50 mg dasatinibet tartalmaz filmtablettánként.
Dasatinib Accordpharma 70 mg filmtabletta: 70 mg dasatinibet tartalmaz filmtablettánként.
Dasatinib Accordpharma 80 mg filmtabletta: 80 mg dasatinibet tartalmaz filmtablettánként.
Dasatinib Accordpharma 100 mg filmtabletta: 100 mg dasatinibet tartalmaz filmtablettánként.
Dasatinib Accordpharma 140 mg filmtabletta: 140 mg dasatinibet tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - *tablettamag:* laktóz-monohidrát (lásd 2. pont „A Dasatinib Accordpharma laktózt tartalmaz”), hidroxipropilcellulóz, mikrokristályos cellulóz, metakrilsav – metakrilát kopolimer (1:2), talkum, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát,
 - *filmbevonat:* hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), közepes láncú trigliceridek.

Milyen a Dasatinib Accordpharma külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Dasatinib Accordpharma 20 mg filmtabletta: fehér vagy csaknem fehér színű, kerek, 5,6 mm átmérőjű, egyik oldalán „DAS”, másik oldalán „20” mélynyomású jelöléssel ellátott bevont tablettá.

Dasatinib Accordpharma 50 mg filmtabletta: fehér vagy csaknem fehér színű, ovális, 5,7 × 10,6 mm méretű, egyik oldalán „DAS”, másik oldalán „50” mélynyomású jelöléssel ellátott bevont tablettá.

Dasatinib Accordpharma 70 mg filmtabletta: fehér vagy csaknem fehér színű, kerek, 8,7 mm átmérőjű, egyik oldalán „DAS”, másik oldalán „70” mélynyomású jelöléssel ellátott bevont tablettá.

Dasatinib Accordpharma 80 mg filmtabletta: fehér vagy csaknem fehér színű, háromszög alakú, 9,9 × 10,2 mm méretű, egyik oldalán „DAS”, másik oldalán „80” mélynyomású jelöléssel ellátott bevont tablettá.

Dasatinib Accordpharma 100 mg filmtabletta: fehér vagy csaknem fehér színű, ovális, 7,1 × 14,5 mm méretű, egyik oldalán „DAS”, másik oldalán „100” mélynyomású jelöléssel ellátott bevont tablettá.

Dasatinib Accordpharma 140 mg filmtabletta: fehér vagy csaknem fehér színű, kerek, 11 mm átmérőjű, egyik oldalán „DAS”, másik oldalán „140” mélynyomású jelöléssel ellátott bevont tablettá.

A Dasatinib Accordpharma 20 mg, 50 mg vagy 70 mg filmtabletta 56 vagy 60 db filmtablettát tartalmazó buboréksomagolásban, dobozban, valamint 56 × 1 db vagy 60 × 1 db filmtablettát tartalmazó dobozban, adagonként perforált buboréksomagolásban kerül forgalomba.

A Dasatinib Accordpharma 80 mg, 100 mg vagy 140 mg filmtabletta 30 vagy 56 db filmtablettát tartalmazó dobozban, valamint 30 × 1 db vagy 56 × 1 db filmtablettát tartalmazó dobozban, adagonként perforált buboréksomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Pharmascience International Limited
1st Floor Iacovides Tower, 81-83 Griva Digeni Avenue
Nicosia, 1090
Ciprus

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.