

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dasatinib Accordpharma 20 mg apvalkotās tabletes
Dasatinib Accordpharma 50 mg apvalkotās tabletes
Dasatinib Accordpharma 70 mg apvalkotās tabletes
Dasatinib Accordpharma 80 mg apvalkotās tabletes
Dasatinib Accordpharma 100 mg apvalkotās tabletes
Dasatinib Accordpharma 140 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Dasatinib Accordpharma 20 mg apvalkotās tabletes
Katra apvalkotā tablete satur ir 20 mg dasatiniba (*dasatinibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību
Katra apvalkotā tablete satur ir 27 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Dasatinib Accordpharma 50 mg apvalkotās tabletes
Katra apvalkotā tablete satur 50 mg dasatiniba (*dasatinibum*)

Palīgviela ar zināmu iedarbību
Katra apvalkotā tablete satur 67,5 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Dasatinib Accordpharma 70 mg apvalkotās tabletes
Katra apvalkotā tablete satur 70 mg dasatiniba (*dasatinibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību
Katra apvalkotā tablete satur 94,5 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Dasatinib Accordpharma 80 mg apvalkotās tabletes
Katra apvalkotā tablete satur ir 80 mg dasatiniba (*dasatinibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību
Katra apvalkotā tablete satur 108 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Dasatinib Accordpharma 100 mg apvalkotās tabletes
Katra apvalkotā tablete satur 100 mg dasatiniba (*dasatinibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību
Katra apvalkotā tablete satur 135 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Dasatinib Accordpharma 140 mg apvalkotās tabletes
Katra apvalkotā tabletesatur 140 mg dasatiniba (*dasatinibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību
Katra apvalkotā tabletesatur 189 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Dasatinib Accordpharma 20 mg apvalkotās tabletes

Baltas vai gandrīz baltas, apaļas apvalkotās tabletes, 5,6 mm diametrā, ar uzrakstu "DAS" vienā pusē un "20" otrā pusē.

Dasatinib Accordpharma 50 mg apvalkotās tabletes

Baltas vai gandrīz baltas, ovālas, 5,7 x 10,6 mm, apvalkotās tabletes ar uzrakstu "DAS" vienā pusē un "50" otrā pusē.

Dasatinib Accordpharma 70 mg apvalkotās tabletes

Baltas vai gandrīz baltas, apaļas apvalkotās tabletes, 8,7 mm diametrā, ar uzrakstu "DAS" vienā pusē un "70" otrā pusē.

Dasatinib Accordpharma 80 mg apvalkotās tabletes

Baltas vai gandrīz baltas, trīsstūrveida apvalkotās tabletes, 9,9 x 10,2 mm, ar uzrakstu "DAS" vienā pusē un "80" otrā pusē.

Dasatinib Accordpharma 100 mg apvalkotās tabletes

Baltas vai gandrīz baltas, ovālas, apvalkotās tabletes, 7,1 x 14,5 mm, ar uzrakstu "DAS" vienā pusē un "100" otrā pusē.

Dasatinib Accordpharma 140 mg apvalkotās tabletes

Baltas vai gandrīz baltas, apaļas apvalkotās tabletes, 11 mm diametrā, ar uzrakstu "DAS" vienā pusē un "140" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Dasatinib Accordpharma ir paredzēts pieaugušiem pacientiem, lai ārstētu:

- pirmreizēji diagnosticētu Filadelfijas hromosomas pozitīvu (Ph+) hronisku mieloleikozi (HML) hroniskā fāzē;
- HML hroniskā, akcelerācijas vai blastu fāzē ar rezistenci pret iepriekšējo terapiju, tai skaitā imatinibu, vai tās nepanesamību;
- Ph+ akūtu limfoleikozi (ALL) un limfoīdo blastu HML ar rezistenci pret iepriekšējo terapiju vai tās nepanesamību.

Dasatinib Accordpharma ir paredzēts pediatriem, lai ārstētu:

- pirmreizēji diagnosticētu Ph + HML hroniskā fāzē (Ph + HML-HF) vai Ph + HML hroniskā fāzē ar rezistenci pret iepriekšējo terapiju, tai skaitā imatinibu, vai tās nepanesamību.
- pirmreizēji diagnosticētu Ph + ALL kombinācijā ar ķīmijterapiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze leikozes diagnostikā un šo pacientu ārstēšanā.

Devas

Pieaugušie pacienti

Ieteicamā sākumdeva HML hroniskā fāzē ir 100 mg dasatiniba vienu reizi dienā.

Ieteicamā sākumdeva HML akcelerācijas fāzē, mieloīdo vai limfoīdo blastu fāzē (progresējošā fāzē) vai Ph+ ALL ir 140 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatrikā populācija (Ph+ HML-HF un Ph+ ALL)

Devas bērniem un pusaudžiem tiek aprēķinātas, pamatojoties uz ķermeņa masu (skatīt 1. tabulu). Dasatinibu lieto iekšķīgi vienu reizi dienā vai nu Dasatinib Accordpharma apvalkoto tablešu veidā, vai dasatiniba pulvera iekšķīgi lietojamās suspensijai pagatavošanai veidā. Deva jāpārreķina ik pēc 3 mēnešiem, pamatojoties uz ķermeņa masas izmaiņām, vai, ja nepieciešams, biežāk. Tablešu lietošana nav ieteicama

pacienti, kuri sver mazāk nekā 10 kg; šiem pacientiem jālieto pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Devu ieteicams palielināt vai samazināt, pamatojoties uz pacienta atbildes reakciju un zāļu panesamību. Nav pieredzes par Dasatinib Accordpharma lietošanu bērniem līdz 1 gada vecumam.

Dasatinib Accordpharma apvalkotās tabletes un dasatiniba pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai nav bioekvivalenti. Pacienti, kuri var norīt tabletes un kuri vēlas pāriet no dasatiniba pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai uz Dasatinib Accordpharma tabletēm, vai pacienti, kuri nevar norīt tabletes un kuri vēlas pāriet no tabletēm uz iekšķīgi lietojamu suspensiju, tā var rīkoties, ja tiek ievēroti ieteikumi par pareizu devu šai zāļu formai.

Dasatinib Accordpharma tablešu sākuma dienas deva pediatriem ir norādīta 1. tabulā.

1. tabula. Dasatinib Accordpharma tablešu dozēšana pediatriem ar Ph+ HML HF vai Ph+ ALL

Kermeņa masa (kg)^a	Dienas deva (mg)
No 10 līdz mazāk nekā 20 kg	40 mg
No 20 līdz mazāk nekā 30 kg	60 mg
No 30 līdz mazāk nekā 45 kg	70 mg
vismaz 45 kg	100 mg

^a Tabletes nav ieteicamas pacientiem, kuri sver mazāk nekā 10 kg; šiem pacientiem jālieto pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Terapijas ilgums

Klīniskajos pētījumos pieaugušajiem ar Ph + HML-HF, HML akcelerācijas, mieloīdo vai limfoīdo blastu fāzē (progresējošā fāzē) vai Ph + ALL un pediatriem ar Ph + HML- HF terapija ar dasatinibu tika turpināta līdz slimības progresēšanai vai kamēr pacientam radās terapijas nepanesamība. Terapijas pārtraukšanas ietekme uz slimības ilgtermiņa iznākumu pēc tam, kad sasniegta citoģenētiska vai molekulāra atbildes reakcija [tai skaitā pilnīga citoģenētiska atbildes reakcija (*complete cytogenetic response*, cCCyR), nozīmīga molekulāra atbildes reakcija (*major molecular response*, MMR) un MR4.5], nav pētīta.

Klīniskajos pētījumos pediatriem ar Ph + ALL terapiju ar dasatinibu lietoja nepārtraukti, pievienojot secīgiem fona ķīmijterapijas cikliem, maksimāli divus gadus. Pacienti, kuri saņem sekojošu cilmes šūnu transplantāciju, dasatinibu var lietot vēl vienu gadu pēc transplantācijas.

Ieteicamās devas iegūšanai Dasatinib Accordpharma pieejams kā 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg un 140 mg apvalkotās tabletes. Devu ieteicams palielināt vai samazināt, pamatojoties uz pacienta atbildes reakciju un zāļu panesamību.

Devas palielināšana

Klīniskajos pētījumos pieaugušajiem pacientiem ar HML un Ph+ ALL devas palielināšana līdz 140 mg vienu reizi dienā (HML hroniskajā fāzē) vai 180 mg vienu reizi dienā (HML vai Ph+ ALL progresējošā fāzē) tika atļauta pacientiem, kuriem nepanāca hematoloģisku vai citoģenētisku atbildes reakciju, lietojot ieteicamo sākumdevu.

Pediatriem ar Ph + HML-HF, kuri nerasniedz hematoloģisku, citoģenētisku un molekulāro atbildes reakciju ieteiktajos laika punktos un kuri panes terapiju, ieteicama 2. tabulā norādītā devu palielināšana atbilstoši pašreizējām ārstēšanas vadlīnijām.

2. tabula. Devas palielināšana pediatriem pacientiem ar Ph+ HML-HF

Deva (maksimālā deva dienā)		
Tabletes	Sājumdeva	Devas palielināšana
	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Devas palielināšana nav ieteicama pediatriem pacientiem ar Ph + ALL, jo šiem pacientiem Dasatinib Accordpharma tiek lietots kombinācijā ar ķīmijterapiju.

Devu pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumāMielosupresija

Klīniskajos pētījumos mielosupresiju kontrolēja uz laiku pārtraucot devas lietošanu, samazinot devu vai pilnīgi pārtraucot pētījuma terapiju. Atbilstoši tika lietotas trombocītu transfūzijas un eritrocītu transfūzijas. Pacientiem ar rezistentu mielosupresiju lietoja asinsrades augšanas faktoru.

Vadlīnijas par devas pielāgošanu pieaugušajiem ir apkopotas 3. tabulā un pediatrijas pacientiem ar Ph + HML-HF 4. tabulā. Vadlīnijas pediatriem pacientiem ar Ph + ALL, kas tiek ārstēti kombinācijā ar ķīmijterapiju, ir norādītas atsevišķā rindkopā pēc tabulām.

3. tabula. Devas pielāgošana neitropēnijas un trombocitopēnijas gadījumā pieaugušajiem

Pieaugušie ar HML hroniskā fāzē (sājumdeva 100 mg vienu reizi dienā)	ANS < 0,5 x 10 ⁹ /l un/vai trombocīti < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pārtrauc terapiju, līdz ANS ≥ 1,0 x 10⁹/l un trombocīti ≥ 50 x 10⁹/l. 2. Atsāk terapiju, lietojot sākotnējo sājumdevu. 3. Ja trombocīti < 25 x 10⁹/l un/vai atkārtoti ANS < 0,5 x 10⁹/l > 7 dienas, atkārtoti 1. darbību un atsāk terapiju, samazinot devu līdz 80 mg vienu reizi dienā, ja ir otrā epizode. Trešās epizodes gadījumā devu samazina līdz 50 mg vienu reizi dienā (pacientiem ar pirmreizēju diagnozi) vai pārtrauc ārstēšanu (pacientiem ar rezistenci pret iepriekšējo terapiju, tai skaitā imatinibu, vai tās nepanesamību)
Pieaugušajiem ar HML akcelerācijas un blastu fāzē un Ph+ ALL (sājumdeva 140 mg vienu reizi dienā)	ANS < 0,5 x 10 ⁹ /l un/vai trombocīti < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pārbauda, vai citopēnija ir saistīta ar leikozi (kaulu smadzeņu aspirāts vai biopsija). 2. Ja citopēnija nav saistīta ar leikozi, pārtrauc terapiju, līdz ANS ≥ 1,0 x 10⁹/l un trombocīti ≥ 20 x 10⁹/l, un atsāk terapiju, lietojot sākotnējo sājumdevu. 3. Atkārtotas citopēnijas gadījumā, atkārtoti 1. darbību un atsāk terapiju, samazinot devu līdz 100 mg vienu reizi dienā (otrā epizode) vai līdz 80 mg vienu reizi dienā (trešā epizode). 4. Ja citopēnija ir saistīta ar leikozi, jāapsver devas palielināšana līdz 180 mg vienu reizi dienā

ANS: absolūtais neitrofilo leukocītu skaits

4. tabula. Devas pielāgošana neitropēnijas un trombocitopēnijas gadījumā pediatriem pacientiem ar Ph+ HML-HF

	Deva (maksimālā deva dienā)		
	Sākotnējā sākumdeva	Viena līmeņa devas samazināšana	Divu līmeņu devas samazināšana
1. Ja citopēnija saglabājas ilgāk par 3 nedēļām, pārbauda, vai citopēnija ir saistīta ar leikozi (kaulu smadzeņu aspirāts vai biopsija)	Tabletes	40 mg	*
		60 mg	20 mg
		70 mg	50 mg
		100 mg	70 mg
2. Ja citopēnija nav saistīta ar leikozi, pārtrauc terapiju, līdz ANS $\geq 1,0 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 75 \times 10^9/l$, un atsāk terapiju, lietojot sākotnējo sākumdevu vai samazinātu devu			
3. Ja citopēnija atkārtojas, atkārtoti kaulu smadzeņu aspirāciju/biopsiju un atsāk ārstēšanu, lietojot samazinātu devu			

ANS: absolūtais neitrofilo leikocītu skaits

*mazākas devas tablete nav pieejama

Pediatriem pacientiem ar Ph + HML-HF, ja ≥ 3 . pakāpes neitropēnija vai trombocitopēnija atkārtojas pilnīgas hematoloģiskās atbildes reakcijas laikā, dasatiniba lietošana jāpārtrauc un pēc tam to var atsākt, lietojot samazinātu devu. Vidējas pakāpes citopēnijas un slimības atbildes reakcijas gadījumā, ja nepieciešams, īslaicīgi jāsamazina deva.

Pediatriem pacientiem ar Ph + ALL 1.- 4. pakāpes hematoloģiskās toksicitātes gadījumos devas pielāgošana nav ieteicama. Ja neitropēnija un/vai trombocitopēnija izraisa nākamā ārstēšanas cikla aizkavēšanos par vairāk nekā 14 dienām, dasatiniba lietošana jāpārtrauc un jāatsāk tajā pašā devas līmenī, kad tiek uzsākts nākamais ārstēšanas cikls. Ja neitropēnija un/vai trombocitopēnija saglabājas un nākamais ārstēšanas cikls aizkavējas par nākamām 7 dienām, jāveic kaulu smadzeņu novērtējums, lai novērtētu celularitāti un blastu procentuālo īpatsvaru. Ja kaulu smadzeņu celularitāte ir $<10\%$, ārstēšana ar dasatinibu jāpārtrauc līdz ANS $> 500/\mu l$ ($0,5 \times 10^9/l$), un pēc tam terapiju var atsākt, lietojot pilnu devu. Ja kaulu smadzeņu celularitāte ir $>10\%$, var apsvērt ārstēšanas ar dasatinibu atsākšanu.

Nehematoloģiskas nevēlamas blakusparādības

Ja, lietojot dasatinibu, attīstās vidēji smaga 2. pakāpes nehematoloģiska nevēlama blakusparādība, ārstēšana jāpārtrauc, līdz nevēlamā blakusparādība izzūd vai normalizējas līdz sākotnējam stāvoklim. Ja blakusparādība tiek novērota pirmo reizi, ārstēšana jāatsāk, lietojot to pašu devu, bet ja blakusparādība ir atkārtota – ar samazinātu devu. Ja, lietojot dasatinibu, attīstās smaga 3. vai 4. pakāpes nehematoloģiska nevēlamā blakusparādība, terapiju pārtrauc, līdz blakusparādība izzūd. Pēc tam terapiju var attiecīgi atsākt, samazinot devu, atkarībā no blakusparādības sākotnējā smaguma. Pacientiem ar HML hroniskā fāzē, kuri saņem 100 mg vienu reizi dienā, ieteicama devas samazināšana līdz 80 mg vienu reizi dienā un, ja nepieciešams, turpmāka devas samazināšana no 80 mg vienu reizi dienā līdz 50 mg vienu reizi dienā. Pacientiem ar HML progresējošā fāzē vai Ph+ ALL, kuri saņem 140 mg vienu reizi dienā, ieteicama devas samazināšana līdz 100 mg vienu reizi dienā un, ja nepieciešams, turpmāka devas samazināšana no 100 mg vienu reizi dienā līdz 50 mg vienu reizi dienā. Pediatriem pacientiem ar HML hroniskā fāzē ar nehematoloģiskām nevēlamām blakusparādībām jāievēro iepriekš norādītie ieteikumi par devas samazināšanu, kas attiecinātas uz hematoloģiskām blakusparādībām. Pediatriem pacientiem ar Ph + ALL ar nehematoloģiskām nevēlamām blakusparādībām, ja nepieciešams, jāveic viena līmeņa devas samazināšana atbilstoši iepriekš aprakstītajām devu samazināšanas rekomendācijām attiecībā uz hematoloģiskām blakusparādībām.

Izsvēdums pleiras dobumā

Ja diagnosticēts izsvīdums pleiras dobumā, dasatiniba lietošana jāpārtrauc, līdz pacients tiek izmeklēts, simptomi izzūd vai stāvoklis normalizējas līdz sākotnējam stāvoklim. Ja aptuveni vienas nedēļas laikā izsvīdums nemazinās, jāapsver diurētisko līdzekļu vai kortikosteroīdu kursa lietošana, vai abu līdzekļu kombinācijas lietošana (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pēc pirmās epizodes izzušanas jāapsver dasatiniba terapijas atsākšana, lietojot to pašu devu. Pēc nākamās epizodes izzušanas dasatiniba terapija jāatsāk, samazinot devu par vienu līmeni. Pēc smagas epizodes (3. vai 4. pakāpe) izzušanas ārstēšanu var atsākt, lietojot samazinātu devu, atkarībā no blakusparādības sākotnējā smaguma.

Devas samazināšana, lietojot vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru

Jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 inhibitoru un greipfrūtu sulas vienlaicīgas lietošanas ar Dasatinib Accordpharma (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja iespējams, jāizvēlas alternatīvas vienlaicīgi lietojamas zāles, kurām nav vai ir minimāls enzīmu indukcijas potenciāls. Ja Dasatinib Accordpharma jālieto kopā ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, jāapsver devas samazināšana līdz:

- 40 mg dienā pacientiem, kuri lieto Dasatinib Accordpharma 140 mg tableti dienā;
- 20 mg dienā pacientiem, kuri lieto Dasatinib Accordpharma 100 mg tableti dienā;
- 20 mg dienā pacientiem, kuri lieto Dasatinib Accordpharma 70 mg tableti dienā.

Pacientiem, kuri lieto Dasatinib Accordpharma 60 mg vai 40 mg dienā, jāapsver Dasatinib Accordpharma devas pārtraukšana, līdz tiek pārtraukta CYP3A4 inhibitoru lietošana vai jāpāriet uz mazāku devu, lietojot dasatiniba pulveri iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai (skatīt Dasatinib Accordpharma pulveris iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai zāļu aprakstu). Pēc tam, kad pārtraukta inhibitoru lietošana, pirms Dasatinib Accordpharma lietošanas atsākšanas, jāparedz apmēram 1 nedēļu ilgs zāļu izvadīšanas no organisma periods.

Tiek prognozēts, ka šī samazinātā Dasatinib Accordpharma deva pielāgos zemlīknes laukumu (AUC) līdz diapazonam, kas novērots bez CYP3A4 inhibitoriem; tomēr klīniskie dati par šādu devu pielāgošanu pacientiem, kuri saņem spēcīgus CYP3A4 inhibitorus, nav pieejami. Ja pēc devas samazināšanas Dasatinib Accordpharma nepanes, jāpārtrauc vai nu spēcīgā CYP3A4 inhibitora lietošana, vai Dasatinib Accordpharma lietošana, kamēr tiek lietots inhibitors. Pēc tam, kad pārtraukta inhibitoru lietošana, pirms Dasatinib Accordpharma devas paaugstināšanas, jāparedz apmēram 1 nedēļu ilgs zāļu izvadīšanas no organisma periods.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Klīniski nozīmīgas ar vecumu saistītas farmakokinētikas atšķirības šiem pacientiem nav novērotas. Īpaši ieteikumi par devām gados vecākiem pacientiem nav nepieciešami.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem var saņemt ieteicamo sākumdevu. Tomēr pacientiem ar aknu darbības traucējumiem Dasatinib Accordpharma jālieto piesardzīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Dasatiniba klīniskie pētījumi pacientiem ar pavājinātu nieru funkciju nav veikti (no pētījuma pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē izslēdza pacietus, kuriem kreatinīna koncentrācija serumā > 3 reizes pārsniedza normas augšējo robežu, un pētījumos pacientiem ar HML hroniskā fāzē un rezistenci pret iepriekšēju terapiju ar imatinibu vai tā nepanesamību neiekļāva pacientus, kuriem kreatinīna koncentrācija serumā > 1,5 reizes pārsniedza normas augšējo robežu). Tā kā dasatiniba un tā metabolītu renālais klīrenss ir < 4%, nav sagaidāms, ka pacientiem ar nieru mazspēju varētu samazināties kopējais klīrenss.

Lietošanas veids

Dasatinib Accordpharma jālieto iekšķīgi.

Lai saglabātu devu konsekvenci un samazinātu saskares ar ādu risku, apvalkotās tabletes nedrīkst sasmalcināt, dalīt vai košļāt, tās jānorij veselās. Apvalkotās tabletes nedrīkst sasmalcināt, jo pacientiem, kuri lieto sasmalcinātu tableti, zāļu iedarbība ir zemāka nekā tiem, kas norij veselu tableti. Dasatiniba pulveris iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai ir pieejams arī pediatriem pacientiem ar Ph + HML-HF un Ph + ALL, kā arī pieaugušajiem pacientiem ar HML-HF, kuri nevar norīt tabletes.

Dasatinib Accordpharma var lietot ēšanas laikā vai starp ēdienreizēm, un tas jālieto konsekventi vai nu no rīta, vai vakarā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Dasatinib Accordpharma nedrīkst lietot kopā ar greipfrūtu vai greipfrūtu sulu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo(-ajām) vielu(-ām) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Klīniski nozīmīga mijiedarbība

Dasatinibs ir citohroma P450 (CYP) 3A4 substrāts un inhibitors. Tādēļ ir iespējama mijiedarbība ar citām vienlaicīgi lietotām zālēm, kas tiek metabolizētas galvenokārt ar CYP3A4 vai kuras modulē CYP3A4 aktivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietojot vienlaicīgi dasatinibu un zāles vai vielas, kas var spēcīgi inhibēt CYP3A4 (piemēram, ketokonazols, itrakonazols, eritromicīns, klaritromicīns, ritonavīrs, telitromicīns vai greipfrūtu sula), var palielināties dasatiniba iedarbība. Tādēļ pacientiem, kuri saņem dasatinibu, nav ieteicams vienlaicīgi ordinēt spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietojot vienlaicīgi dasatinibu un zāles, kas inducē CYP3A4 (piemēram, deksametazons, fenitoīns, karbamazepīns, rifampicīns, fenobarbitāls vai augu izcelsmes līdzekļi, kas satur *Hypericum perforatum* jeb asinszāli), var būtiski samazināties dasatiniba iedarbība, potenciāli paaugstinot terapeitiskas neveiksmes risku. Tādēļ pacientiem, kuri saņem dasatinibu, vienlaicīgai lietošanai jāizvēlas alternatīvas zāles ar mazāku CYP3A4 indukcijas potenciālu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietojot vienlaicīgi dasatinibu un CYP3A4 substrātu, var palielināties CYP3A4 substrāta iedarbība. Tādēļ nepieciešama piesardzība, ja dasatinibu lieto vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātiem, kam ir šaurs terapeitiskās darbības intervāls, tādiem kā, astemizolu, terfenadīnu, cisapridu, pimozīdu, hinidīnu, bepridilu vai melnā rudzu grauda alkaloīdiem (ergotamīnu, dihidroergotamīnu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietojot vienlaicīgi dasatinibu un histamīna-2 (H₂) receptora antagonistus (piemēram, famotidīnu), protonu sūkņa inhibitorus (piemēram, omeprazolu) vai alumīnija hidroksīdu/magnija hidroksīdu, var samazināties dasatiniba iedarbība. Tādēļ H₂ receptora antagonistu un protonu sūkņa inhibitoru nav ieteicami, un alumīnija hidroksīdu/magnija hidroksīdu saturoši līdzekļi jālieto vismaz 2 stundas pirms vai 2 stundas pēc dasatiniba (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Pamatojoties uz vienas devas farmakokinētikas rezultātiem, pacienti ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem var saņemt ieteicamo sākumdevu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šī klīniskā pētījuma ierobežojumu dēļ jāievēro piesardzība, ja lieto dasatinibu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Svarīgas nevēlamas blakusparādības

Mielosupresija

Ārstēšana ar dasatinibu ir saistīta ar anēmiju, neitropēniju un trombocitopēniju. Tās agrāk un biežāk rodas pacientiem ar HML progresējošā fāzē vai Ph+ ALL nekā pacientiem ar HML hroniskā fāzē. Pieaugušiem pacientiem ar HML progresējošā fāzē vai Ph+ ALL, kuri tiek ārstēti ar dasatiniba monoterapiju, pilna asinsaina jānosaka katru nedēļu pirmajos divos mēnešos un pēc tam katru mēnesi vai atkarībā no klīniskā stāvokļa. Pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar HML hroniskā fāzē pilna asinsaina jānosaka ik pēc 2 nedēļām 12 nedēļas, vēlāk ik pēc 3 mēnešiem vai atkarībā no klīniskā stāvokļa. Pediatriem pacientiem ar Ph + ALL, kuri tiek ārstēti ar dasatinibu kombinācijā ar ķīmijterapiju, pilna asinsaina jānosaka pirms katra ķīmijterapijas kursa sākuma un atkarībā no klīniskā stāvokļa. Ķīmijterapijas konsolidācijas kursa laikā pilna asins analīze jānosaka ik pēc 2 dienām līdz atvēršanās (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Mielosupresija parasti ir atgriezeniska un kontrolējama, uz laiku atceļot vai samazinot dasatiniba devu.

Asinošana

No pacientiem ar HML hroniskā fāzē (n=548) 5 pacientiem (1%), kuri lietoja dasatinibu, radās 3. vai 4. pakāpes asiņošana. Klīniskajos pētījumos pacientiem ar HML progresējošā fāzē, kuri saņēma dasatiniba ieteicamo devu (n=304), 1% pacientu radās stipra asiņošana centrālajā nervu sistēmā (CNS). Vienā gadījumā iznākums bija letāls, un tas bija saistīts ar 4. pakāpes trombocitopēniju atbilstoši vispārējiem toksicitātes kritērijiem (*CTC - Common Toxicity Criteria*). 3. vai 4. pakāpes asiņošana kuņģa-zarnu traktā radās 6% pacientu ar HML progresējošā fāzē, un parasti tās dēļ bija jāpārtrauc ārstēšana un jāpārlej asinis. Citas 3. vai 4. pakāpes asiņošanas bija 2% pacientu ar HML progresējošā fāzē. Lielākā daļa ar asiņošanu saistīto blakusparādību šiem pacientiem parasti bija saistīta ar 3. vai 4. pakāpes trombocitopēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Turklāt *in vitro* un *in vivo* trombocītu testi liecina, ka ārstēšana ar dasatinibu atgriezeniski ietekmē trombocītu aktivāciju.

Ja pacientiem ir jālieto zāles, kas inhibē trombocītu funkcijas, vai antikoagulanti, ir jāievēro piesardzība.

Šķidrums aizture

Dasatiniba lietošana ir saistīta ar šķidrums aizturi. III fāzes klīniskajā pētījumā pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē par 3. vai 4. pakāpes šķidrums aizturi pēc vismaz 60 mēnešus ilgas novērošanas tikāziņots 13 pacientiem (5%) dasatiniba grupā un diviem pacientiem (1%) imatiniba grupā (skatīt 4.8. apakšpunktu). No visiem ar dasatinibu ārstētajiem pacientiem, kuriem bija HML hroniskā fāzē (n=548), smaga šķidrums aizture radās 32 pacientiem (6%) pēc dasatiniba lietošanas ieteicamā devā. Klīniskajos pētījumos pacientiem ar HML progresējošā fāzē vai Ph+ ALL, kuri saņēma dasatinibu ieteicamā devā (n = 304), par 3. vai 4. pakāpes šķidrums aizturi tika ziņots 8% pacientu, tai skaitā 3. vai 4. pakāpes izsvīdumu pleiras dobumā un perikardā ziņoja attiecīgi 7% un 1% pacientu. Šajā pacientu grupā par 3. vai 4. pakāpes plaušu tūsku un plaušu hipertensiju ziņoja 1% pacientu.

Pacientiem, kuriem attīstās simptomi, kas liecina par izsvīdumu pleiras dobumā, tādi kā, aizdusa vai sauss klepus, jāveic krūškurvja rentgenizmeklēšana. 3. vai 4. pakāpes izsvīduma pleirā gadījumā var būt nepieciešama torakocentēze un oksigenoterapija. Šķidrums aiztures blakusparādības parasti varēja kontrolēt ar balstterapiju, kas ietvēra diurētiskos līdzekļus un steroīdo līdzekļu īsu kursu (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Izsvīduma pleiras dobumā, aizdusas, klepus, izsvīduma perikardā un sastrēguma sirds mazspējas rašanās iespēja pacientiem no 65 gadu vecuma ir lielāka nekā gados jaunākiem pacientiem, tādēļ šādi pacienti rūpīgi jānovēro. Ziņots arī par hiltoraksa gadījumiem pacientiem, kuriem bija pleirāls izsvīdums (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pulmonāla arteriāla hipertensija (PAH)

Saistībā ar dasatiniba terapiju ir ziņots par PAH (prekapilāra pulmonāla arteriāla hipertensija, kas apstiprināta labās sirds puses katetrizācijā) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šajos gadījumos par PAH ziņots pēc dasatiniba terapijas uzsākšanas, tai skaitā vairāk nekā vienu gadu pēc terapijas uzsākšanas.

Pirms dasatiniba terapijas uzsākšanas jāpārbauda, vai pacientiem nepastāv kardiopulmonālas slimības pazīmes vai simptomi. Sākot ārstēšanu, visiem pacientiem ar sirds slimības simptomiem jāveic ehokardiogrāfija, un šis izmeklējums jāapsver pacientiem ar sirds vai plaušu slimības riska faktoriem. Pacienti, kuriem pēc terapijas uzsākšanas parādās aizdusa un nogurums, jāizmeklē attiecībā uz biežāk sastopamiem cēloņiem, tai skaitā izsvīdumu pleiras dobumā, plaušu tūsku, anēmiju vai plaušu infiltrāciju. Atbilstoši ieteikumiem par nehematoloģisku nevēlamu blakusparādību ārstēšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu) šis izmeklēšanas laikā dasatiniba deva jāsamazina vai terapija jāpārtrauc. Ja iemesls netiek atklāts, vai ja pēc devas samazināšanas vai terapijas pārtraukšanas stāvoklis neuzlabojas, jāapsver PAH diagnoze. Diagnostikā jāievēro standarta prakses vadlīnijas. Ja PAH diagnoze tiek apstiprināta, dasatiniba lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Novērošanai jābūt atbilstoši standarta prakses vadlīnijām. Pacientiem ar PAH, kuri lietojuši dasatinibu, pēc dasatiniba terapijas pārtraukšanas novēroja hemodinamisko un klīnisko rādītāju uzlabošanu.

QT intervāla pagarināšanās

In vitro dati liecina, ka dasatinibam piemīt sirds kambaru repolarizācijas (QT intervāla pagarināšanās) potenciāls (skatīt 5.3. apakšpunktu). III fāzes pētījumā pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē, kurā 258 pacientus ārstēja ar dasatinibu un 258 pacientus, kurus ārstēja ar imatinibu, pēc vismaz 60 mēnešus ilgas novērošanas par QTc intervāla pagarināšanos kā par nevēlamu blakusparādību ziņoja vienam pacientam katrā grupā (< 1%). QTcF izmaiņu mediāna salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija 3,0 ms

dasatiniba terapijas grupā un 8,2 ms imatiniba grupā. Vienam pacientam (< 1%) katrā grupā bija QTcF > 500 ms. II fāzes klīniskajos pētījumos 865 ar dasatinibu ārstētiem leikozes pacientiem QTc intervāla vidējās izmaiņas atbilstoši *Fridericia* metodei (QTcF), salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija 4-6 ms; 95% ticamības intervāla augšējā robeža visām vidējām izmaiņām, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija < 7 ms (skatīt 4.8. apakšpunktu).

No 2182 pacientiem ar rezistenci pret iepriekšēju imatiniba terapiju vai tās nepanesamību, kuri saņēma dasatinibu klīniskajos pētījumos, par QTc intervāla pagarināšanos kā nevēlamu blakusparādību ziņoja 15 (1%) pacientiem. Divdesmit vienam no šiem pacientiem (1%) QTcF bija > 500 ms.

Dasatinibs jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem ir vai var attīstīties QTc intervāla pagarināšanās. Tie ir pacienti ar hipokaliēmiju vai hipomagniēmiju, iedzimtu pagarināta QT intervāla sindromu, pacienti, kuri lieto antiaritmiskos līdzekļus vai citas zāles, kas var izraisīt QT intervāla pagarināšanos, un lielu kumulatīvu devu antraciklīnu terapiju. Hipokaliēmija vai hipomagniēmija jākorrigē pirms dasatiniba lietošanas.

Nevēlamas kardiālās blakusparādības

Dasatinibs tika pētīts randomizētā klīniskajā pētījumā 519 pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē, kurā tika iekļauti pacienti ar sirds slimību anamnēzē. Pacientiem, kuri lietoja dasatinibu, tika ziņots par šādām nevēlamām kardiālām blakusparādībām: sastrēguma sirds mazspēja/kardiāla disfunkcija, izsvīdums perikardā, aritmija, sirdsklauves, QT intervāla pagarināšanās un miokarda infarkts (tai skaitā letāls). Nevēlamas kardiālās blakusparādības biežāk bija pacientiem ar sirds slimības riska faktoriem vai sirds slimību anamnēzē. Pacienti ar sirds slimības riska faktoriem (piem., hipertensija, hiperlipidēmija, diabēts) vai sirds slimību anamnēzē (piem., iepriekšēja perkutāna koronārā intervence, dokumentēta koronāro artēriju slimība), rūpīgi jākontrolē, vai neatīstās sirds disfunkcijai raksturīgās klīniskās pazīmes vai simptomi, piemēram, sāpes krūtīs, elpas trūkums un diaforēze.

Ja rodas šīs klīniskās pazīmes vai simptomi, ārstiem ieteicams pārtraukt dasatiniba lietošanu un apsvērt nepieciešamību pēc alternatīvas HML specifiskas ārstēšanas. Pēc simptomu izzušanas un pirms dasatiniba terapijas atsākšanas jāveic funkcionāla izmeklēšana. Terapiju var atsākt, lietojot sākotnējo dasatiniba devu, ja novērotas vieglas/vidēji smagas blakusparādības (≤ 2. pakāpe), vai devu samazinot par vienu devas pakāpi, ja novērotas smagas (≥ 3. pakāpe) blakusparādības (skatīt 4.2. apakšpunktu). Turpinot ārstēšanu, pacienti periodiski jākontrolē.

Pacienti ar nekontrolētu vai nozīmīgu kardiovaskulāru slimību netika iekļauti klīniskajos pētījumos.

Trombotiskā mikroangiopātija (TMA)

Bcr-Abl tirozīnkināzes inhibitori bija saistīti ar trombotisko mikroangiopātiju (TMA), tai skaitā individuāli gadījuma ziņojumi par dasatinibu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam, kurš saņem dasatinibu, rodas ar TMA saistītas laboratoriskas vai klīniskas atrades, ārstēšana ar dasatinibu jāpārtrauc un jāveic rūpīga TMA novērtēšana, tai skaitā ADAMTS13 aktivitātes un anti-ADAMTS13 antivielu noteikšana. Ja anti-ADAMTS13 antivielu ir paaugstināta kopā ar zemu ADAMTS13 aktivitāti, ārstēšanu ar dasatinibu nedrīkst atsākt.

B hepatīta reaktivācija

Pēc BCR-ABL tirozīnkināzes inhibitoru lietošanas hroniskiem B hepatīta vīrusa nēsātājiem novēroja B hepatīta vīrusa reaktivāciju. Dažos gadījumos radās akūta aknu mazspēja vai fulminants hepatīts, kura dēļ bija nepieciešama aknu transplantācija, vai iznākums bija letāls.

Pirms uzsākt ārstēšanu ar dasatinibu, pacientiem jāveic HBV infekcijas tests. Pacientiem ar pozitīvu B hepatīta vīrusa seroloģiju (tai skaitā pacientiem ar aktīvu slimību) pirms ārstēšanas uzsākšanas un pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā BHV infekcijas tests ir pozitīvs, jākonsultējas ar aknu slimību un B hepatīta vīrusa ārstēšanas speciālistiem. Terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc terapijas beigām BHV nēsātāji, kuriem nepieciešama ārstēšana ar dasatinibu, rūpīgi jānovēro, vai nerodas aktīvas BHV infekcijas pazīmes un simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ietekme uz augšanu un attīstību pediatriem pacientiem

Dasatiniba pediatrikos pētījumos pediatriem pacientiem ar Ph+ HML-HF un rezistenci pret imatinibu/tā nepanesamību un terapiju nesaņēmušiem pediatriem pacientiem ar Ph+ HML-HF pēc vismaz divu gadu ilgas ārstēšanas par blakusparādībām, kas saistītas ar kaulu augšanu un attīstību, ziņots 6 (4,6%) pacientiem,

no kuriem vienam bija smagas intensitātes (3. pakāpes augšanas palēnināšanās). Šie 6 gadījumi ietvēra arī epifizes aizkavētu slēgšanos, osteopēniju, augšanas aizturi un ginekomastiju (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šos rezultātus grūti interpretēt tādu hronisku slimību kā HML kontekstā, un ir nepieciešama ilgtermiņa novērošana.

Dasatiniba pediatrikos pētījumos kombinācijā ar ķīmijterapiju pediatrikiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu Ph + ALL pēc maksimālās 2 gadu ilgas ārstēšanas par blakusparādībām, kas saistītas ar ārstēšanu, un attiecas uz kaulu augšanu un attīstību ziņots 1 (0,6%) pacientam. Šajā gadījumā bija 1. pakāpes osteopēnija.

Klīniskajos pētījumos pediatrikajiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar dasatinību, ir novērota augšanas aizture (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pediatrikajiem pacientiem ieteicama kaulu augšanas un attīstības kontrole.

Palīgvielas

Laktoze

Šīs zāles satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes- galaktozes malabsorbciju.

Izopropilspirts

Šīs zāles satur izopropilspirtu kā ražošanas procesa atlikumu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aktīvās vielas, kas var paaugstināt dasatiniba koncentrāciju plazmā

In vitro pētījumi liecina, ka dasatinibs ir CYP3A4 substrāts. Dasatiniba lietošana vienlaicīgi ar zālēm vai vielām, kas spēcīgi inhibē CYP3A4 (piemēram, ketokonazols, itrakonazols, eritromicīns, klaritromicīns, ritonavīrs, telitromicīns vai greipfrūtu sula) var pastiprināt dasatiniba iedarbību. Tādēļ pacientiem, kuri saņem dasatinību, nav ieteicams sistēmiski lietot spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pamatojoties uz *in vitro* eksperimentu rezultātiem, klīniski nozīmīgās koncentrācijās dasatiniba saistība ar plazmas proteīniem ir aptuveni 96%. Pētījumi, lai izvērtētu dasatiniba mijiedarbību ar citām ar proteīniem saistītām zālēm, nav veikti. Aizstāšanas potenciāls un tā klīniskā nozīme nav zināma.

Aktīvās vielas, kas var pazemināt dasatiniba koncentrāciju plazmā

Lietojot dasatinību 8 dienas vakaros vienlaicīgi ar 600 mg rifampicīna, kas ir spēcīgs CYP3A4 induktors, dasatiniba zemlīknes laukums (AUC) samazinājās par 82%. Citas zāles, kas inducē CYP3A4 aktivitāti (piem. deksametazons, fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls vai augu izcelsmes līdzekļi, kas satur *Hypericum perforatum* jeb asinszāli), var paaugstināt un pazemināt dasatiniba koncentrāciju plazmā. Tāpēc spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošana vienlaicīgi ar dasatinību nav ieteicama. Pacientiem, kuriem ir indicēts rifampicīns vai citi CYP3A4 induktori, jālieto alternatīvas zāles ar mazāku enzīmu indukcijas potenciālu. Deksametazona, vāju CYP3A4 induktoru vienlaicīga lietošana ar dasatinību ir atļauta; sagaidāms, ka dasatiniba AUC samazināsies aptuveni par 25%, vienlaicīgi lietojot deksametazonu, kas, visticamāk, nebūs klīniski nozīmīgi.

Histamīna-2 receptoru antagonisti un protonu sūkņa inhibitori

Ilgstoša kuņģa skābes sekrēcijas nomākšana ar H₂ receptora antagonistiem vai protonu sūkņa inhibitoriem (piem., famotidīnu un omeprazolu) var samazināt dasatiniba iedarbību. Vienas devas pētījumā veseliem indivīdiem famotidīna lietošana 10 stundas pirms dasatiniba vienas devas samazināja dasatiniba iedarbību par 61%. Pētījumā 14 veseliem indivīdiem vienas 100 mg dasatiniba devas lietošana 22 stundas pēc 40 mg omeprazola devas lietošanas 4 dienas samazināja dasatiniba AUC līdzsvara koncentrācijā par 43% un C_{max} par 42%. Pacientiem, kuri saņem terapiju ar dasatinību, H₂ receptora antagonistu vai protonu sūkņa inhibitoru vietā vēlams lietot antacīdus līdzekļus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Antacīdie līdzekļi

Neklīniskie dati pierādīja, ka dasatiniba šķīdība ir atkarīga no pH. Veseliem indivīdiem alumīnija hidroksīdu/magnija hidroksīdu saturošu antacīdu vienlaicīga lietošana ar dasatinību samazināja dasatiniba vienas devas AUC par 55% un C_{max} par 58%. Tomēr, ja antacīdus lietoja 2 stundas pirms dasatiniba vienas

devas, būtiskas dasatiniba koncentrācijas vai iedarbības izmaiņas nenovēroja. Tādēļ antacīdus var lietot vismaz 2 stundas pirms vai 2 stundas pēc dasatiniba (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aktīvās vielas, kuru koncentrāciju plazmā var izmainīt dasatinibs

Dasatiniba lietošana vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātu var palielināt CYP3A4 substrāta iedarbību. Pētījumā veseliem indivīdiem viena 100 mg dasatiniba deva paaugstināja simvastatīna (kas ir zināms CYP3A4 substrāts) AUC un C_{max} attiecīgi par 20% un 37%. Nevar izslēgt, ka pēc dasatiniba atkārtotām devām iedarbība ir izteiktāka. Tādēļ, lietojot dasatinibu vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitiskās darbības intervālu (piem., astemizols, terfenadīns, cisapriīds, pimoziīds, hinidīns, bepridils vai melnā rudzu grauda alkaloīdi [ergotamīns, dihidroergotamīns]), ir jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu). *In vitro* dati liecina, ka iespējams mijiedarbības risks ar CYP2C8 substrātiem, tādēļ kā, glitazoniem.

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Gan seksuāli aktīviem vīriešiem, gan sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā jāizmanto efektīvas kontracepcijas metodes.

Grūtniecība

Pamatojoties uz pieredzi cilvēkiem, dasatinibs, ja to lieto grūtniecības laikā, iespējams izraisa iedzimtus defektus, tai skaitā nervu caurulītes defektus, un kaitīgu farmakoloģisku ietekmi uz augli. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Dasatinibu grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar dasatinibu. Ja dasatinibu lieto grūtniecības laikā, paciente jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Informācija par dasatiniba ekskrēciju pienā cilvēkiem vai dzīvniekiem nav pietiekama/ir ierobežota. Fizikāli ķīmiskie un pieejamie farmakodinamiski toksikoloģiskie dati liecina par dasatiniba izdalīšanos mātes pienā, un tāpēc nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam. Ārstēšanas ar Dasatinib Accordpharma laikā bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem dasatiniba lietošana žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti neietekmēja (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem jāinformē attiecīgā vecuma vīrieši par dasatiniba iespējamo ietekmi uz fertilitāti, un šajā konsultācijā var apsvērt spermas uzglabāšanas iespējas.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dasatinibs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jābrīdina, ka ārstēšanas ar dasatinibu laikā iespējamas tādas nevēlamas blakusparādības kā reibonis vai neskaidra redze. Tāpēc, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Tālāk aprakstītie dati atspoguļo dasatiniba monoterapijas iedarbību visās klīniskajos pētījumos pārbaudītajās devās (N = 2 900), tai skaitā 324 pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē, 2388 pieaugušiem pacientiem ar HML progresējošā vai hroniskā fāzē ar rezistenci pret imatinibu vai tā nepanesamību, vai Ph + ALL un 188 pediātriskiem pacientiem.

2 712 pieaugušiem pacientiem ar HML hroniskā fāzē vai Ph+ ALL ārstēšanas ilguma mediāna bija 19,2 mēneši (robežās no 0 līdz 93,2 mēnešiem). Randomizētā pētījumā pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē ārstēšanas ilguma mediāna bija aptuveni 60 mēneši. 1618 pacientiem ar HML hroniskā fāzē terapijas ilguma mediāna bija 29 mēneši (robežās no 0 līdz 92,9 mēnešiem). 1094 pacientiem ar HML

vai Ph + ALL terapijas ilguma mediāna bija 6,2 mēneši (robežās no 0 līdz 93,2 mēnešiem). 188 pacientiem pediatrikos pētījumos, terapijas ilguma mediāna bija 26,3 mēneši (robežās no 0 līdz 99,6 mēnešiem). 130 pacientiem ar HML hroniskā fāzē ar dasatinibu ārstēto pediatriko pacientu apakšgrupā terapijas ilguma mediāna bija 42,3 mēneši (robežās no 0,1 līdz 99,6 mēnešiem).

Lielākai daļai ar dasatinibu ārstēto pacientu kādu laiku bija nevēlamas blakusparādības. Kopējā ar dasatinibu ārstēto 2712 pacientu populācijā 520 pacientiem (19%) bija nevēlamas blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc zāļu lietošana.

Dasatiniba kopējais drošuma profils pediatrikiem pacientiem ar Ph + HML-HF bija līdzīgs kā pieaugušo populācijā, neatkarīgi no zāļu formas, izņemot to, ka pediatrikā populācijā netika ziņots par izsvīdumu perikardā, izsvīdumu pleiras dobumā, plaušu tūsku vai pulmonālu hipertensiju. No 130 ar dasatinibu ārstēto pediatriko pacientu ar HML hroniskā fāzē 2 (1,5%) bija nevēlamas blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc ārstēšana.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Dasatiniba klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kas tika ārstēti ar dasatiniba monoterapiju, tika saņemti ziņojumi par šādām nevēlamām blakusparādībām, izņemot novirzes laboratoriskos izmeklējumos (5. tabula). Šīs blakusparādības ir sagrupētas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem pēcreģistrācijas perioda datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

5. tabula. Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Infekcijas un infestācijas	
<i>Ļoti bieži</i>	infekcija (tai skaitā bakteriāla, vīrusu, sēnīšu, nespecifiska)
<i>Bieži</i>	pneimonija (tai skaitā bakteriāla, vīrusu un sēnīšu), augšējo elpceļu infekcija/iekaisums, herpes vīrusu infekcija (tai skaitā citomegalovīrusa — CMV), enterokolīts, sepse (tai skaitā retāki gadījumi ar letālu iznākumu)
<i>Nav zināmi</i>	B hepatīta reaktivācija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	mielosupresija (tai skaitā anēmija, neitropēnija un trombocitopēnija)
<i>Bieži</i>	febrila neitropēnija
<i>Retāk</i>	limfadenopātija, limfopēnija
<i>Reti</i>	izolēta eritrocītu aplāzija
Imūnās sistēmas traucējumi	
<i>Retāk</i>	paaugstināta jutība (tai skaitā <i>erythema nodosum</i>)
<i>Reti</i>	anafilaktiskais šoks
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
<i>Retāk</i>	hipotireoze
<i>Reti</i>	hipertireoze, tireoidīts
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
<i>Bieži</i>	ēstgribas traucējumi ^a , hiperurikēmija
<i>Retāk</i>	audzēja sabrukšanas sindroms, dehidratācija, hipoalbuminēmija, hiperholesterinēmija
<i>Reti</i>	cukura diabēts
Psihiskie traucējumi	
<i>Bieži</i>	depresija, bezmiegs
<i>Retāk</i>	trauksme, apjukuma stāvoklis, garastāvokļa svārstības, pazemināts libido
Nervu sistēmas traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	galvassāpes
<i>Bieži</i>	neiropātija (tai skaitā perifēra neiropātija), reibonis, disgeizija, miegainība

<i>Retāk</i>	asiņošana CNS * ^b , sinkope, trīce, amnēzija, ķermeņa līdzsvara traucējumi
<i>Reti</i>	cerebrovaskulāri traucējumi, pārejoša išēmijas lēkme, krampji, redzes nerva neiīts, VII nerva paralīze, demence, ataksija
Acu bojājumi	
<i>Bieži</i>	redzes traucējumi (tai skaitā vizuālie traucējumi, neskaidra redze, samazināts redzes asums), sausa acs
<i>Retāk</i>	redzes traucējumi, konjunktivīts, fotofobija, pastiprināta asarošana
Ausu un labirinta bojājumi	
<i>Bieži</i>	troksnis ausīs
<i>Retāk</i>	dzirdes zudums, vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	
<i>Bieži</i>	sastrēguma sirds mazspēja/sirds disfunkcija* ^c , izsvīdums perikardā*, aritmija (tai skaitā tahikardija), sirdsklauves
<i>Retāk</i>	miokarda infarkts (tai skaitā ar letālu iznākumu)*, QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā*, perikardīts, ventrikulāra aritmija (tai skaitā ventrikulāra tahikardija), stenokardija, kardiomegālija, patoloģisks T zobs elektrokardiogrammā, paaugstināts troponīna līmenis
<i>Reti</i>	<i>cor pulmonale</i> , miokardīts, akūts koronārs sindroms, sirds apstāšanās, PR intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā, koronāro artēriju slimība, pleioperikardīts
<i>Nav zināmi</i>	priekškambaru fibrilācija/priekškambaru plandīšanās
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	asiņošana* ^d
<i>Bieži</i>	hipertensija, pietvīkums
<i>Retāk</i>	hipotensija, tromboflebīts, tromboze
<i>Reti</i>	dziļo vēnu tromboze, embolija, <i>livedo reticularis</i>
<i>Nav zināmi</i>	trombotiskā mikroangiopātija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
<i>Ļoti bieži</i>	izsvīdums pleiras dobumā*, elpas trūkums
<i>Bieži</i>	plaušu tūska*, pulmonāla hipertensija*, plaušu infiltrācija, pneimonīts, klepus
<i>Retāk</i>	pulmonāla arteriāla hipertensija, bronhu spazmas, astma, hilotorakss*
<i>Reti</i>	plaušu embolija, akūts respiratorā distresa sindroms
<i>Nav zināmi</i>	intersticiāla plaušu slimība
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā
<i>Bieži</i>	kuņģa-zarnu trakta asiņošana*, kolīts (tai skaitā neitropēniskis kolīts), gastrīts, gļotādas iekaisums (tai skaitā mukozijs/stomatīts), dispepsija, vēdera apjoma palielināšanās, aizcietējums, mutes dobuma mīksto audu slimības
<i>Retāk</i>	pankreatīts (tai skaitā akūts pankreatīts), čūla kuņģa-zarnu trakta augšējā daļā, ezofagīts, ascīts*, anāla fisūra, disfāģija, gastroezofageālā atvīļņa slimība
<i>Reti</i>	gastroenteropātija ar proteīnu zudumu, ileuss, anālās atveres fistula
<i>Nav zināmi</i>	letāla asiņošana no kuņģa-zarnu trakta*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
<i>Retāk</i>	hepatīts, holecistīts, holestāze
Ādas un zemādas audu bojājumi	
<i>Ļoti bieži</i>	izsitumi uz ādas ^e
<i>Bieži</i>	alopēcija, dermatīts (tai skaitā ekzēma), nieze, akne, sausa āda, nātrene, hiperhidroze
<i>Retāk</i>	neitrofila dermatoze, fotosensitivitāte, pigmentācijas traucējumi, panikulīts, ādas čūla, bullozi stāvokļi, nagu bojājumi, palmāri-plantāri eritrodisestēzijas sindroms, matu bojājumi

<i>Reti</i>	leikocitoklastisks vaskulīts, ādas fibroze
<i>Nav zināmi</i>	Stīvensa-Džonsona sindroms ^f
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
<i>Ļoti bieži</i>	skeleta-muskuļu sāpes ^g
<i>Bieži</i>	artralģija, mialģija, muskuļu vājums, kaulu un muskuļu stīvums, muskuļu spazmas
<i>Retāk</i>	rabdomiolīze, osteonekroze, muskuļu iekaisums, tendinīts, artrīts
<i>Reti</i>	epifizes aizkavēta slēgšanās, ^h augšanas aizture ^h
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
<i>Retāk</i>	nieru darbības traucējumi (tai skaitā nieru mazspēja), bieža urinācija, proteīnūrija
<i>Nav zināmi</i>	nefrotiskais sindroms
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā	
<i>Reti</i>	spontāns aborts
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
<i>Retāk</i>	ģinekomastija, menstruālā cikla traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
<i>Ļoti bieži</i>	perifēra tūska ⁱ , nogurums, paaugstināta temperatūra, sejas tūska ^j
<i>Bieži</i>	astēnija, sāpes, sāpes krūtīs, ģeneralizēta tūska ^{*k} , drebuļi
<i>Retāk</i>	savārgums, cita virspusēja tūska ^l
<i>Reti</i>	gaitas traucējumi
Izmeklējumi	
<i>Bieži</i>	ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās
<i>Retāk</i>	paaugstināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs, paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
<i>Bieži</i>	sasitums

^a Ietver samazinātu ēstgribu, pāragru sāta sajūtas rašanos un pastiprinātu ēstgribu.

^b Ietver asiņošanu centrālajā nervu sistēmā, hematomu galvas smadzenēs, asinsizplūdumu galvas smadzenēs, ekstradurālu hematomu, asinsizplūdumu galvaskausā, hemorāģisku insultu, subarahnoidālu asinsizplūdumu, subdurālu hematomu un subdurālu asinsizplūdumu.

^c Ietver nātrijurētiskā peptīda līmeņa paaugstināšanos galvas smadzenēs, sirds kambaru disfunkciju, kreisā kambara disfunkciju, labā kambara disfunkciju, sirds mazspēju, akūtu sirds mazspēju, hronisku sirds mazspēju, sastrēguma sirds mazspēju, kardiomiopātiju, sastrēguma kardiomiopātiju, diastolisko disfunkciju, samazinātu izsviedes frakciju un kambaru mazspēju, kreisā kambara mazspēju, labā kambara mazspēju un kambaru hipokinēziju.

^d Neietver kuņģa-zarnu trakta asiņošanu un asiņošanu CNS; par šīm nevēlamām blakusparādībām ziņots attiecīgi kuņģa-zarnu trakta traucējumu grupā un nervu sistēmas traucējumu grupā.

^e Ietver zāļu izraisītus izsitumus, eritēmu, *erythema multiforme*, eritrozi, eksfoliatīvus izsitumus, ģeneralizētu eritēmu, izsitumus uz dzimumorgāniem, karstuma izraisītus izsitumus, milia, miliāriju, pustulozu psoriāzi, izsitumus, eritematozus izsitumus, folikulārus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, makulozozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, papulozus izsitumus, niezošus izsitumus, pustulozus izsitumus, vezikulārus izsitumus, ādas eksfoliāciju, ādas kairinājumu, toksiskus ādas izsitumus, vezikulozu nātreni un vaskulītiskus izsitumus.

^f Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par atsevišķiem Stīvensa-Džonsona sindroma gadījumiem. Nav noteikts, vai šīs ar ādu un gļotādu saistītās blakusparādības ir tieši saistītas ar dasatinība lietošanu vai ar vienlaicīgi lietotām zālēm.

^g Terapijas pārtraukšanas periodā vai pēc tam ziņots par skeleta muskuļu sāpēm.

^h Pediātriskajos pētījumos biežums ziņots kā "bieži".

ⁱ Kāju tūska, lokāla tūska un perifēra tūska.

^j Konjunktīvas tūska, acu tūska, acu uztūkums, plakstiņu tūska, sejas tūska, lūpu tūska, makulas tūska, mutes tūska, orbitāla tūska, periorbitāla tūska un sejas uztūkums.

^k Šķidrums pārslodze, šķidrums aizture, kuņģa-zarnu trakta tūska, ģeneralizēta tūska, perifērā tūska, tūska, sirds slimības izraisīta tūska, perinefroza infiltrācija, tūska pēc procedūrām un iekšējo orgānu tūska.

^l Dzimumorgānu pietūkums, tūska incīzijas vietā, dzimumorgānu tūska, dzimumlocekļa tūska, dzimumlocekļa pietūkums, sēklinieku maisiņa tūska, ādas uztūkums, sēklinieku maisiņa pietūkums un vulvas un maksts pietūkums.

* Sīkāku informāciju skatīt apakšpunktā „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Mielosupresija

Ārstēšana ar dasatinibu ir saistīta ar anēmiju, neitropēniju un trombocitopēniju. Tās agrīnāk un biežāk radās pacientiem ar HML progresējošā fāzē vai Ph+ ALL nekā pacientiem ar HML hroniskā fāzē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Asiņošana

Pacientiem, kuri lietoja dasatinibu, tika ziņots par zāļu izraisītām asiņošanām – no petehijām un deguna asiņošanas līdz 3. vai 4. pakāpes kuņģa-zarnu trakta asiņošanai un asiņošanai CNS (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Šķidrums aizture

Dažādas nevēlamas blakusparādības, tādas kā, izsvīdums pleiras dobumā, ascīts, plaušu tūska un izsvīdums perikardā kopā ar virspusēju tūsku vai bez tās var kopīgi raksturot ar vienu terminu – “šķidrums aizture”. Pētījumā pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē pēc vismaz 60 mēnešus ilgas novērošanas, ar dasatiniba lietošanu saistītas šķidrums aiztures blakusparādības bija izsvīdums pleiras dobumā (28%), virspusēja tūska (14%), plaušu hipertensija (5%), ģeneralizēta tūska (4%) un izsvīdums perikardā (4%). Par sastrēguma sirds mazspēju, sirdsdarbības traucējumiem un plaušu tūsku ziņots < 2% pacientu.

Ar dasatiniba lietošanu saistītā izsvīduma pleiras dobumā (visas smaguma pakāpes) kumulatīvais rādītājs laika gaitā bija 10% pēc 12 mēnešiem, 14% pēc 24 mēnešiem, 19% pēc 36 mēnešiem, 24% pēc 48 mēnešiem un 28% pēc 60 mēnešiem. Kopumā 46 ar dasatinibu ārstētajiem pacientiem bija izsvīduma pleiras dobumā recidīvs. Septiņpadsmit pacientiem bija 2 atsevišķas blakusparādības, 6 pacientiem bija 3 atsevišķas blakusparādības, 18 pacientiem bija 4–8 atsevišķas blakusparādības, un 5 pacientiem bija vairāk nekā 8 atsevišķas izsvīduma pleiras dobumā epizodes.

Laika mediāna līdz pirmajai ar dasatiniba lietošanu saistītajai 1. vai 2. pakāpes izsvīduma pleiras dobumā epizodei bija 114 nedēļas (robežās no 4 līdz 299 nedēļām). Ar dasatiniba lietošanu saistīts smags (3. vai 4. pakāpes) izsvīdums pleirā bija mazāk nekā 10% pacientu. Laika mediāna līdz pirmajai ar dasatiniba lietošanu saistītajai ≥ 3. pakāpes izsvīduma pleiras dobumā epizodei bija 175 nedēļas (robežās no 114 līdz 274 nedēļām). Ar dasatiniba lietošanu saistītu visu smaguma pakāpju izsvīduma pleiras dobumā ilguma mediāna bija 283 dienas (~ 40 nedēļas).

Izsvīdums pleiras dobumā parasti bija pārejošs, un to bija iespējams novērst, pārtraucot ārstēšanu ar dasatinibu un lietojot diurētiskos līdzekļus vai izmantojot citus piemērotus atbalstošas aprūpes pasākumus (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). No 73 pacientiem, kuriem pēc ārstēšanas ar dasatinibu radās izsvīdums pleiras dobumā, 45 pacientiem (62%) tika pārtraukta zāļu lietošana, un 30 pacientiem (41%) tika samazināta tā deva. Turklāt 34 pacienti (47%) saņēma diurētiskos līdzekļus, 23 pacienti (32%) saņēma kortikosteroīdus, un 20 pacienti (27%) saņēma gan kortikosteroīdus, gan diurētiskos līdzekļus. Deviņiem pacientiem (12%) tika izdarīta terapeitiska torakocentēze.

Sešiem procentiem ar dasatinibu ārstēto pacientu zāļu lietošanas izraisīta izsvīduma pleiras dobumā dēļ tā lietošana tika pārtraukta. Izsvīdumam pleiras dobumā nebija nevēlamas ietekmes uz atbildes reakcijas rašanos. Dasatiniba terapijas grupā no pacientiem, kuriem bija izsvīdums pleiras dobumā, 96% sasniedza cCCyR, 82% sasniedza MMR, un 50% sasniedza MR4.5, neskatoties uz dasatiniba lietošanas pārtraukšanu uz laiku vai devas pielāgošanu.

Sīkāku informāciju par pacientiem ar HML hroniskā vai progresējošā fāzē vai Ph+ ALL, skatīt 4.4. apakšpunktā.

Ziņots arī par hilotoraksa gadījumiem pacientiem, kuriem bija pleirāls izsvīdums. Dažos gadījumos hilotorakss izzuda pēc dasatiniba lietošanas izbeigšanas, pārtraukšanas vai devas samazināšanas, bet vairumā gadījumu bija nepieciešama arī papildu ārstēšana.

Pulmonāla arteriāla hipertensija (PAH)

Saistībā ar dasatiniba terapiju ir ziņots par PAH (prekapilāra pulmonāla arteriāla hipertensija, kas apstiprināta labās sirds puses katetrizācijā). Šajos gadījumos par PAH ziņots pēc dasatiniba terapijas uzsākšanas, tai skaitā vairāk nekā vienu gadu pēc terapijas uzsākšanas. Pacienti, kuriem dasatiniba terapijas laikā ziņots par PAH, bieži vienlaicīgi lietoja citas zāles vai arī viņiem papildus ļaundabīgajai pamatslimībai bija vēl citas slimības. Pacientiem ar PAH pēc dasatiniba lietošanas pārtraukšanas novēroja hemodinamisko un klīnisko rādītāju uzlabošanu.

QT intervāla pagarināšanās

III fāzes pētījumā pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē pēc vismaz 12 mēnešus ilgas novērošanas vienam pacientam (< 1%) dasatiniba grupā novēroja QTcF > 500 ms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēc vismaz 60 mēnešus ilgas novērošanas par jauniem QTcF > 500 ms gadījumiem vairs netika ziņots nevienam pacientam.

Piecos II fāzes klīniskajos pētījumos pacientiem ar rezistenci pret iepriekšēju imatiniba terapiju vai tās nepanesamību 865 pacientiem, kuri lietoja dasatinibu 70 mg divas reizes dienā, tika pierakstīta un centralizēti analizēta EKG – atkārtoti sākotnējā stāvoklī un iepriekš noteiktos laika punktos ārstēšanas laikā. QT intervāls tika koriģēts atbilstoši sirdsdarbības frekvencei pēc Federika metodes. Astotajā dienā visos laika punktos pēc devas ievadīšanas QTcF intervāla vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija 4-6 ms ar attiecīgo 95% ticamības intervāla augšējo robežu < 7 ms Piecpadsmit pacientiem (1%) no 2182 pacientiem ar rezistenci pret iepriekšēju imatiniba terapiju vai tās nepanesamību, kuri klīniskajos pētījumos lietoja dasatinibu, par QTc intervāla pagarināšanos kā nevēlamu blakusparādību ziņoja 15 (1%) pacientiem. Divdesmit vienam pacientam (1%) QTcF bija > 500 ms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamas kardiālas blakusparādības

Pacienti, kuriem pastāv sirds slimību riska faktori vai sirds slimība anamnēzē, rūpīgi jākontrolē, vai neparādās sirds disfunkcijai raksturīgas pazīmes vai simptomi, un šie pacienti atbilstoši jāizmeklē un jāārstē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

B hepatīta reaktivācija

Saistībā ar Bcr-Abl TKI ziņots par B hepatīta vīrusa reaktivāciju. Dažos gadījumos radās akūta aknu mazspēja vai fulminants hepatīts, kura dēļ bija nepieciešama aknu transplantācija, vai iznākums bija letāls (skatīt 4.4. apakšpunktu).

III fāzes devas optimizācijas pētījumā pacientiem ar HML hroniskā fāzē un rezistenci pret iepriekšēju imatiniba terapiju vai tās nepanesamību (ārstēšanas ilguma mediāna 30 mēneši) izsvīduma pleiras dobumā un sastrēguma sirds mazspējas/sirds disfunkcijas sastopamība bija mazāka pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma dasatinibu 100 mg vienu reizi dienā, nekā pacientiem, kuri ārstēšanās saņēma dasatiniba 70 mg divas reizes dienā.

Par mielosupresiju arī ziņots retāk pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma 100 mg vienu reizi dienā (skatīt zemāk „Novirzes laboratoriskajos izmeklējumos”). Ārstēšanas ilguma mediāna grupā, kas saņēma 100 mg vienu reizi dienā saņēma, bija 37 mēneši (robežās no 1 līdz 91 mēnesim). Atsevišķu nevēlamo blakusparādību, par kurām ziņoja pēc ieteicamās 100 mg sākumdevas lietošanas vienu reizi dienā, kumulatīvie rādītāji ir norādīti 6.a tabulā.

6a. tabula. Atsevišķas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņoja 3. fāzes devu optimizācijas pētījumā (HML hroniskā fāzē ar rezistenci pret imatinibu vai tā nepanesību)^a

	Vismaz 2 gadus ilga novērošana		Vismaz 5 gadus ilga novērošana		Vismaz 7 gadus ilga novērošana	
	Visas pakāpes	(3./4. pakāpe)	Visas pakāpes	(3./4. pakāpe)	Visas pakāpes	(3./4. pakāpe)
Vēlamais termins	Procenti (%) pacientu					
Caureja	27	2	28	2	28	2
Šķidrums aizture	34	4	42	6	48	7
Virspusēja tūska	18	0	21	0	22	0
Izsvīdums pleiras dobumā	18	2	24	4	28	5
Ģeneralizēta tūska	3	0	4	0	4	0
Izsvīdums perikardā	2	1	2	1	3	1
Pulmonāla hipertensija	0	0	0	0	2	1
Asiņošana	11	1	11	1	12	1
Asiņošana kuņģa- zarnu traktā	2	1	2	1	2	1

^a 3. fāzes devu optimizācijas pētījuma rezultāti ieteicamās sākumdevas – 100 mg vienu reizi dienā – populācijā (n=165).

III fāzes devu optimizācijas pētījumā pacientiem ar HML progresējošā fāzē un Ph+ ALL ārstēšanas ilguma mediāna HML akcelerācijas fāzē bija 14 mēneši, HML mieloīdo blastu fāzē – 3 mēneši, HML limfoīdo blastu fāzē – 4 mēneši un Ph+ ALL gadījumā – 3 mēneši. Atsevišķas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņoja pēc ieteicamās 140 mg sākumdevas lietošanas vienu reizi dienā, ir aprakstītas 6.b tabulā. Tika pētīta arī devu shēma 70 mg dasatiniba divas reizes dienā. Salīdzinot ar shēmu 70 mg divas reizes dienā, devu shēmai 140 mg vienu reizi dienā bija ar salīdzināma efektivitāte, bet labvēlīgāks drošuma profils.

6b. tabula. Atsevišķas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots III fāzes devu optimizācijas pētījumā: HML progresējošā fāzē un Ph+ ALL^a

Vēlamais termins	140 mg vienu reizi dienā n = 304	
	Visas pakāpes	3.-4. pakāpe
	Procenti (%) pacientu	
Caureja	28	3
Šķidrums aizture	33	7
Virspusēja tūska	15	< 1
Izsvīdums pleiras dobumā	20	6
Ģeneralizēta tūska	2	0
Sastrēguma sirds mazspēja/sirds disfunkcija ^b	1	0
Izsvīdums perikardā	2	1
Pulmonāla hipertensija	1	1
Asiņošana	23	8
Asiņošana kuņģa-zarnu traktā	8	6

^a 3. fāzes devu optimizācijas pētījuma rezultāti ieteicamās 100 mg vienu reizi dienā sākumdevas populācijā (n=304) 2 gadus ilgas novērošanas beigās.

^b Ietver sirds kambaru disfunkciju, sirds mazspēju, sastrēguma sirds mazspēju, kardiomiopātiju, sastrēguma kardiomiopātiju, diastolisko disfunkciju, samazinātu izsviedes frakciju un sirds kambaru mazspēju.

Turklāt tika veikti divi pētījumi kopumā 161 pediatriks pacients ar Ph + ALL, kuros dasatinibu lietoja kombinācijā ar ķīmijterapiju. Pivotalā pētījumā 106 pediatriksie pacienti saņēma dasatinibu kombinācijā ar ķīmijterapiju, lietojot nepārtrauktu devu shēmu. Atbalstošajā pētījumā no 55 pediatriksiem pacientiem 35 saņēma dasatinibu kombinācijā ar ķīmijterapiju, lietojot pārtrauktu devu shēmu (divas terapijas nedēļas, kam sekoja vienas vai divas nedēļas pārtraukums) un 20 saņēma dasatinibu kombinācijā ar ķīmijterapiju, lietojot nepārtrauktu devu shēmu. No 126 pediatriksiem pacientiem ar Ph + ALL, kuri tika ārstēti ar dasatinibu,

lietojot nepārtrauktu devu shēmu, terapijas ilguma mediāna bija 23,6 mēneši (robežās no 1,4 līdz 33 mēnešiem).

No 126 pediatriem pacientiem ar Ph + ALL, kuri lietoja nepārtrauktu devu shēmu, 2 (1,6%) novēroja nevēlamas blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc ārstēšana. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots šajos divos pediatrikos pētījumos ar $\geq 10\%$ biežumu pacientiem ar nepārtrauktu devu shēmu, ir norādītas 7. tabulā. Jāatzīmē, ka šajā grupā 7 (5,6%) pacientiem tika ziņots par izsvīdumu pleiras dobumā, un tādēļ tas nav iekļauts tabulā.

7. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots $\geq 10\%$ pediatriem pacientiem ar Ph+ ALL, kas ārstēti ar dasatinība nepārtrauktu devu shēmu kombinācijā ar ķīmijterapiju (N=126)^a

Nevēlamās blakusparādības	Procenti (%) pacientu	
	Visas pakāpes	3.-4. pakāpe
Febrila neitropēnija	27,0	26,2
Slikta dūša	20,6	5,6
Vemšana	20,6	4,8
Sāpes vēderā	14,3	3,2
Caureja	12,7	4,8
Drudzis	12,7	5,6
Galvassāpes	11,1	4,8
Samazināta ēstgriba	10,3	4,8
Nogurums	10,3	0

^a Pivotalā pētījumā no kopumā 106 pacientiem 24 pacienti saņēma pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai vismaz vienu reizi, no kuriem 8 saņēma tikai pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Novirzes laboratoriskajos izmeklējumos

Hematoloģiskie izmeklējumi

III fāzes pētījumā pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē, kuri lietoja dasatinību, pēc vismaz 12 mēnešus ilgas novērošanas tika ziņots par šādām 3. vai 4. pakāpes novirzēm laboratoriskajos izmeklējumos: neitropēnija (21%), trombocitopēnija (19%) un anēmija (10%). Pēc vismaz 60 mēnešus ilgas novērošanas neitropēnijas, trombocitopēnijas un anēmijas kumulatīvais rādītājs bija attiecīgi 29%, 22% un 13%.

Pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē, kuri ārstēti ar dasatinību un kuriem attīstījās 3. vai 4. pakāpes mielosupresija, blakusparādība parasti izzuda pēc terapijas īslaicīgas pārtraukšanas un/vai devas samazināšanas; pēc vismaz 12 mēnešus ilgas novērošanas terapija pilnīgi bija jāpārtrauc 1,6% pacientu. Pēc vismaz 60 mēnešus ilgas novērošanas terapijas pilnīgas pārtraukšanas kumulatīvais rādītājs 3. vai 4. pakāpes mielosupresijas dēļ bija 2,3%.

Pacientiem ar HML un rezistenci pret iepriekšēju imatinība terapiju vai tās nepanesamību sistemātiska atradne bija citopēnijas (trombocitopēnija, neitropēnija un anēmija). Taču citopēnijas rašanās bija arī nepārpotami atkarīga no slimības stadijas. 3. un 4. pakāpes hematoloģisko noviržu sastopamības biežums ir norādīts 8. tabulā.

8. tabula: CTC 3. un 4. pakāpes novirzes hematoloģiskajos laboratoriskajos izmeklējumos klīniskos pētījumos pacientiem ar rezistenci pret iepriekšēju imatiniba terapiju vai tā nepanesamību^a

	Hroniskā fāze (n= 165) ^b	Akcelerācijas fāze (n= 157) ^c	Mieloīdo blastu fāze (n= 74) ^c	Limfoīdo blastu fāze Ph+ ALL (n= 168) ^c
Procenti (%) pacientu				
Hematoloģiskie rādītāji				
Neitropēnija	36	58	77	76
Trombocitopēnija	23	63	78	74
Anēmija	13	47	74	44

^a 3. fāzes devu optimizācijas pētījuma rezultāti pēc 2 gadu novērošanas.

^b Pētījuma CA180-034 rezultāti pēc ieteicamās 100 mg sākumdevas lietošanas vienu reizi dienā.

^c Pētījuma CA180-035 rezultāti pēc ieteicamās 140 mg sākumdevas lietošanas vienu reizi dienā. CTC pakāpes: neitropēnija (3. pakāpe $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$, 4. pakāpe $< 0,5 \times 10^9/l$); trombocitopēnija (3. pakāpe $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, 4. pakāpe $< 25 \times 10^9/l$); anēmija (hemoglobīns 3. pakāpe $\geq 65 - < 80$ g/l, 4. pakāpe < 65 g/l).

Pacientiem, kuri ārstēti ar 100 mg vienu reizi dienā, 3. un 4. pakāpes citopēniju kumulatīvais rādītājs pēc 2 un pēc 5 gadiem bija līdzīgs: neitropēnija (35%, salīdzinot ar 36%), trombocitopēnija (23%, salīdzinot ar 24%) un anēmija (13%, salīdzinot ar 13%).

Pacienti, kuriem bija 3. vai 4. pakāpes mielosupresija, parasti atlaba pēc terapijas īslaicīgas pārtraukšanas un/vai devas samazināšanas, bet terapija bija pilnīgi jāpārtrauc 5% pacientu. Lielākā daļa pacientu turpināja ārstēšanos bez turpmākās mielosupresijas pazīmēm.

Bioķīmiskie rādītāji

Pētījumā pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē pēc vismaz 12 mēnešus ilgas novērošanas par 3. vai 4. pakāpes hipofosfatēmiju ziņots 4% pacientu dasatiniba grupā, un par 3. vai 4. pakāpes transamināžu, kreatinīna vai bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanos ziņots $\leq 1\%$ pacientu. Pēc vismaz 60 mēnešus ilgas novērošanas 3. vai 4. pakāpes hipofosfatēmijas kumulatīvais rādītājs bija 7%, 3. vai 4. pakāpes kreatinīna un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās kumulatīvais rādītājs bija 1%, bet 3. vai 4. pakāpes transamināžu līmeņa paaugstināšanās kumulatīvais rādītājs vēl arvien bija 1%. Šo bioķīmisko laboratorisko rādītāju noviržu dēļ terapija netika pārtraukta nevienam pacientam dasatiniba grupā.

2 gadus ilga novērošana

Par 3. vai 4. pakāpes transamināžu vai bilirubīna līmeņu paaugstināšanos ziņoja 1% HML pacientu hroniskā fāzē (ar rezistenci pret imatinibu vai tā nepanesamību), bet biežāk (1–7%) par šādu paaugstināšanos ziņoja pacientiem ar HML progresējošā fāzē un Ph+ ALL. To parasti kontrolēja, samazinot devu samazinot vai pārtraucot terapiju. III fāzes devas optimizācijas pētījumā pacientiem ar HML hroniskā fāzē par 3. vai 4. pakāpes transamināžu vai bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanos ziņoja $\leq 1\%$ pacientu, un četrās ārstēšanas grupās sastopamība bija vienādi zema. III fāzes devas optimizācijas pētījumā pacientiem ar HML progresējošā fāzē un Ph+ ALL par 3. vai 4. pakāpes transamināžu vai bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanos ziņoja no 1% līdz 5% pacientu visās ārstēšanas grupās.

Aptuveni 5% ar dasatinibu ārstēto pacientu, kuriem sākotnēji bija normāls kalcija līmenis, novēroja 3. vai 4. pakāpes pārejošu hipokalcēmiju kādu periodu pētījuma laikā. Parasti pazeminātais kalcija līmenis nebija saistīts ar klīniskajiem simptomiem. Pacientiem, kuriem attīstījās 3. vai 4. pakāpes hipokalcēmija, bieži to novērsa, papildus lietojot kalciju iekšķīgi. Par 3. vai 4. pakāpes hipokalcēmiju, hipokaliēmiju un hipofosfatēmiju ziņoja pacientiem visās HML stadijās, bet lielāks ziņojumu skaits bija par pacientiem ar HML mieloīdo un limfoīdo blastu fāzē un Ph+ALL. Par 3. vai 4. pakāpes kreatinīna koncentrācijas paaugstināšanos ziņoja $< 1\%$ pacientu ar HML hroniskā fāzē, un biežums palielinājās no 1 līdz 4% pacientu ar HML progresējošā fāzē.

Pediatriiskā populācija

Dasatiniba drošuma profils, lietojot to monoterapijas veidā pediatriem pacientiem ar Ph + HML- HF, bija salīdzināms ar drošuma profilu pieaugušajiem. Dasatiniba drošuma profils, lietojot kombinācijā ar ķīmijterapiju pediatriem pacientiem ar Ph + ALL, atbilst jau zināmam dasatiniba drošuma profilam pieaugušajiem un paredzamai ķīmijterapijas ietekmei, izņemot zemāku izsvīduma pleiras dobumā rādītāju pediatriem pacientiem, salīdzinot ar pieaugušajiem.

Pediatriiskajos HML pētījumos laboratorisko rādītāju izmaiņas bija saskaņā ar zināmo laboratorisko rādītāju profilu pieaugušajiem.

Pediatriiskajos ALL pētījumos laboratorisko rādītāju izmaiņas bija saskaņā ar zināmo laboratorisko rādītāju profilu pieaugušajiem, ņemot vērā to, ka akūtas leikozes pacienti saņem pamatķīmijterapijas shēmu.

Īpašas pacientu grupas

Lai gan dasatiniba drošuma profils gados vecākiem pacientiem bija līdzīgs jaunāku pacientu drošuma profilam, 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar lielāku varbūtību var attīstīties bieži aprakstītās ziņotās blakusparādības, piemēram, nogurums, izsvīdums pleiras dobumā, aizdusa, klepus, asiņošana kuņģa-zarnu trakta lejasdaļā un ēstgribas traucējumi, kā arī ar lielāku varbūtību var rasties retāk ziņotas blakusparādības, piemēram, vēdera uzpūšanās, reibonis, izsvīdums perikardā, sastrēguma sirds mazspēja un ķermeņa masas samazināšanās, tādēļ šādi pacienti rūpīgi jānovēro (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju*.

4.9. Pārdozēšana

Dasatiniba pārdozēšana klīniskajos pētījumos ir notikusi tikai atsevišķos gadījumos. Diviem pacientiem tika ziņots par lielāko pārdozēšanu – vienu nedēļu ilgu 280 mg dienā lietošanu, un abiem pacientiem būtiski samazinājās trombocītu skaits. Tā kā dasatiniba lietošana ir saistīta ar 3. vai 4. pakāpes mielosupresiju (skatīt 4.4. apakšpunktu), pacienti, kuri ir lietojuši lielāku devu nekā ieteicamā, rūpīgi jānovēro, vai viņiem neattīstās mielosupresija, un jānozīmē atbilstoša balstterapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EA02

Farmakodinamika

Dasatinibs inhibē BCR-ABL kināzes un SRC saimes kināžu, kā arī daudzu citu selektīvo onkogēnisko kināžu, tai skaitā c-KIT, efrīna (EPH) receptoru kināzes un PDGFβ receptora, aktivitāti. Dasatinibs ir spēcīgs, subnanomolārs BCR-ABL kināzes inhibitors ar spēju iedarboties 0,6-0,8 nM. Tas saistās gan ar neaktīvu, gan aktīvu BCR-ABL enzīma formu.

Darbības mehānisms

In vitro, dasatinibs ir aktīvs leikēmisko šūnu līnijās, kas pārstāv pret imatinibu jutīgos un rezistentos slimības variantus. Šie neklīniskie pētījumi liecina, ka dasatinibs var pārvarēt rezistenci pret imatinibu, ko izraisījusi BCR-ABL pārmērīga ekspresija, mutācijas BCR-ABL kināzes domēnā, ar SRC saimes kināzēm (LYC, HCK) saistīto alternatīvo signālceļu aktivācija un multirezistences gēna pārmērīga ekspresija. Bez tam dasatinibs subnanomolārās koncentrācijās inhibē SRC saimes kināzes.

In vivo atsevišķos eksperimentos, izmantojot HML peļu modeļus, dasatinibs novērsa hroniskas HML progresēšanu līdz blastu fāzei un pagarināja dzīvildzi pelēm, kurām dažādos orgānos, tai skaitā CNS, bija implantētas no pacientiem iegūtas HML šūnu līnijas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

I fāzes klīniskajā pētījumā hematoloģisku un citogēnētisku atbildes reakciju novēroja visās HML fāzēs un Ph+ ALL pirmajiem 84 pacientiem, kuri ārstēti un novēroti līdz 27 mēnešiem. Visās HML fāzēs un Ph+ ALL gadījumā atbildes reakcija bija ilgstoša.

Četri vienas grupas, nekontrolēti, atklāti II fāzes klīniskie pētījumi tika veikti, lai noteiktu dasatiniba drošumu un efektivitāti pacientiem ar HML hroniskā, akcelerācijas vai mieloīdo blastu fāzē, kuriem bija rezistence pret imatinibu vai tā nepanesamība. Viens randomizēts, nesalīdzinošs pētījums veikts pacientiem ar HML hroniskā fāzē, kuriem sākotnējā terapija ar 400mg vai 600 mg imatiniba bija neveiksmīga. Sākotnējā deva bija 70 mg dasatiniba divas reizes dienā. Aktivitātes paaugstināšanai vai toksicitātes kontrolēšanai bija atļauta devas mainīšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lai salīdzinātu vienu reizi dienā un divas reizes dienā lietota dasatiniba efektivitāti, tika veikti divi randomizēti, atklāti III fāzes pētījumi. Turklāt pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē tika veikts viens atklāts, randomizēts, salīdzinošs III fāzes pētījums.

Dasatiniba efektivitāti pamato hematoloģiskas un citoģenētiskas atbildes reakcijas rādītāji.

Atbildes reakcijas ilgums un aprēķinātie dzīvildzes rādītāji sniedz papildu pierādījumu par dasatiniba klīnisko ieguvumu.

Klīniskajos pētījumos kopā tika vērtēti 2712 pacienti, no tiem 23% bija ≥ 65 gadus veci un 5% bija ≥ 75 gadus veci.

HML hroniskā fāzē - pirmreizēji diagnosticēta

Pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē tika veikts starptautisks, atklāts, daudzcentru, randomizēts, salīdzinošs III fāzes pētījums. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu dasatiniba 100 mg vienu reizi dienā, vai imatinibu 400 mg vienu reizi dienā. Primārais mērķa kritērijs bija apstiprinātas pilnīgas citoģenētiskās atbildes reakcijas (cCCyR) rādītājs 12 mēnešu laikā. Sekundārie mērķa kritēriji bija cCCyR ilgums (atbildes reakcijas ilgums), laiks līdz cCCyR, nozīmīgas molekulārās atbildes reakcijas (MMR) rādītājs, laiks līdz MMR, dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) un kopējā dzīvildze (OS). Citi svarīgi efektivitātes kritēriji bija CCyR un pilnīgas molekulārās atbildes reakcijas (CMR) rādītāji. Pētījums turpinās.

Ārstēšanas grupā kopumā randomizēja 519 pacientus: 259 – dasatiniba grupā un 260 – imatiniba grupā. Abas terapijas grupas sākotnējā stāvoklī bija līdzīgas, vērtējot pēc pacientu vecuma (vecuma mediāna bija 46 gadi dasatiniba grupā un 49 gadi imatiniba grupā, un attiecīgi 10% un 11% pacientu bija vecumā no 65 gadiem), dzimuma (attiecīgi 44% un 37% sievietes) un rases (europeīdi – attiecīgi 51% un 55%; aziāti – 42% un 37%).. Sākotnējā stāvoklī *Hasford* novērtējuma punktu skaits dasatiniba grupā un imatiniba grupā bija līdzīgs (zems risks attiecīgi 33% un 34%; vidēji augsts risks attiecīgi 48% un 47%; augsts risks attiecīgi 19% un 19%).

Vismaz 12 mēnešu novērošanas laikā 85% dasatiniba grupā randomizēto pacientu un 81% imatiniba grupā randomizēto pacientu joprojām saņēma pirmās izvēles ārstēšanu. Slimības progresēšanas dēļ 12 mēnešu laikā terapiju pārtrauca 3% pacientu dasatiniba grupā un 5% pacientu imatiniba grupā.

Vismaz 60 mēnešu novērošanas laikā 60% dasatiniba grupā randomizēto pacientu un 63% imatiniba grupā randomizēto pacientu joprojām saņēma pirmās izvēles ārstēšanu. Slimības progresēšanas dēļ 60 mēnešu laikā terapiju pārtrauca 11% ar dasatiniba ārstēto pacientu un 14% ar imatinibu ārstēto pacientu.

Efektivitātes rādītāji norādīti 9. tabulā. Pirmo 12 ārstēšanas mēnešu laikā cCCyR panāca statistiski ticami lielākam pacientu īpatsvaram dasatiniba grupā salīdzinājumā ar imatiniba grupu. Dasatiniba efektivitāte konsekventi tika apstiprināta dažādās apakšgrupās, tai skaitā pēc vecuma, dzimuma un *Hasford* novērtējuma punktu skaita sākotnējā stāvoklī.

9. tabula. 3. fāzes pētījumā iegūtie efektivitātes rezultāti pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē

	Dasatinib Accordpharma n= 259	Imatinibs n= 260	p vērtība
	Atbildes reakcijas	rādītājs (95% TI)	
Citoģenētiskā atbildes reakcija 12 mēnešu laikā			
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 mēnešu laikā			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	—
CCyR ^b	87,3%	82,3%	—
36 mēnešu laikā			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	—
CCyR ^b	88,0%	83,5%	—
48 mēnešu laikā			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	—
CCyR ^b	87,6%	83,8%	—
60 mēnešu laikā			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	—
CCyR ^b	88,0%	83,8%	—
Nozīmīga molekulārā atbildes reakcija^c			
12 mēneši	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p< 0,00003*
24 mēneši	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8 - 56,2)	—
36 mēneši	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	—
48 mēneši	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	—
60 mēneši	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0,0021
	Riska attiecība (RA)		
	12 mēnešu laikā (99,99% TI)		
Laiks līdz cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Laiks līdz MMR	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
cCCyR ilgums	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
	24 mēnešu laikā (95% TI)		
Laiks līdz cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		—
Laiks līdz MMR	1,69 (1,34-2,12)		—
cCCyR ilgums	0,77 (0,55-1,10)		—
	36 mēnešu laikā (95% TI)		
Laiks līdz cCCyR	1,48 (1,22-1,80)		—
Laiks līdz MMR	1,59 (1,28-1,99)		—
cCCyR ilgums	0,77 (0,53-1,11)		—
	48 mēnešu laikā (95% TI)		
Laiks līdz cCCyR	1,45 (1,20-1,77)		—
Laiks līdz MMR	1,55 (1,26-1,91)		—
cCCyR ilgums	0,81 (0,56-1,17)		—
	60 mēnešu laikā (95% TI)		
Laiks līdz cCCyR	1,46 (1,20-1,77)		p=0,0001
Laiks līdz MMR	1,54 (1,25-1,89)		p<0,0001
cCCyR ilgums	0,79 (0,55-1,13)		p=0,1983

^a Apstiprināta pilnīga citoģenētiskā atbildes reakcija (*confirmed complete cytogenetic response*, cCCyR) tiek definēta kā atbildes reakcija, kas konstatēta divās secīgās pārbaudēs (vismaz ar 28 dienu intervālu).

^b Apstiprināta pilnīga citoģenētiskā atbildes reakcija (*confirmed complete cytogenetic response*, CCyR) pamatojas uz vienu kaulu smadzeņu citoģenētisku izmeklēšanu.

^c Nozīmīga molekulārā atbildes reakcija (jebkurā laikā) bija definēta kā BCR-ABL attiecība $\leq 0,1\%$, kas noteikta perifēro asiņu paraugā ar PQ-PCR un standartizēta pēc starptautiskās skalas. Šie ir kumulatīvie rādītāji, kas atspoguļo minimālo novērošanas laiku norādītajā periodā.

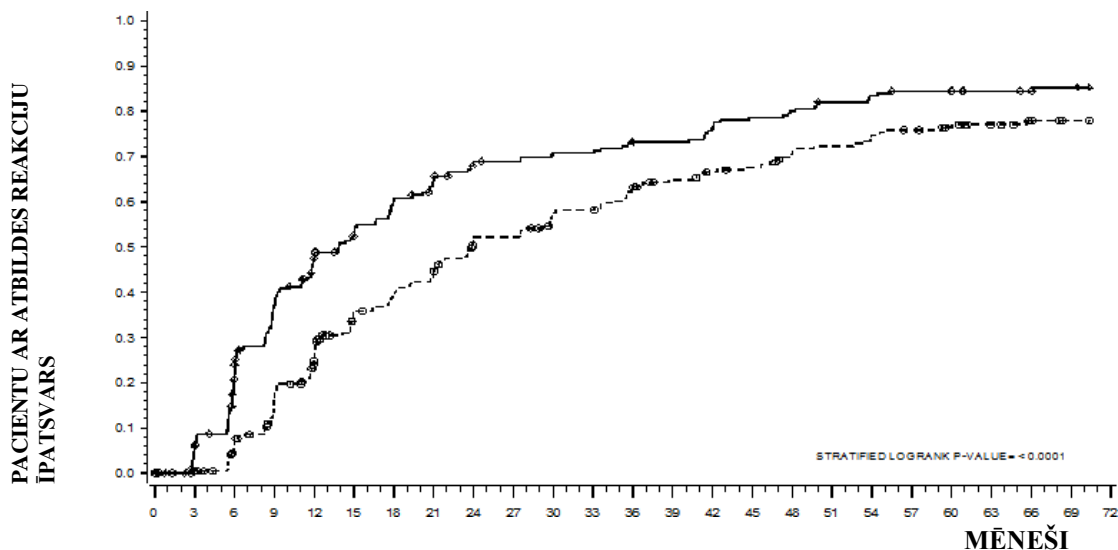
* Koriģēts pēc *Hasford* novērtējuma punktu skaita, un norādīta statistiskā ticamība atbilstoši iepriekš definētam nominālam ticamības līmenim.

TI = ticamības intervāls.

Pēc 60 mēnešu novērošanas laika mediāna līdz cCCyR pacientiem ar apstiprinātu CCyR bija 3,1 mēneši dasatiniba grupā un 5,8 mēneši imatiniba grupā. Laika mediāna līdz MMR pēc 60 mēnešu novērošanas pacientiem ar MMR bija 9,3 mēneši dasatiniba grupā un 15,0 mēneši imatiniba grupā. Šie rezultāti atbilst tiem, kas novēroti pēc 12, 24 un 36 mēnešiem.

1. attēlā ir grafiski parādīts laiks līdz MMR. Ar dasatinību ārstētajiem pacientiem laiks līdz MMR vienmēr bija īsāks nekā ar imatinību ārstētajiem pacientiem.

1. attēls. Kaplana-Meijera laika aprēķins līdz nozīmīgai molekulārajai atbildes reakcijai (MMR)



— Dasatinibs
 ◆◆◆ Cenzētie

----- Imatinibs
 ○○○ Cenzētie

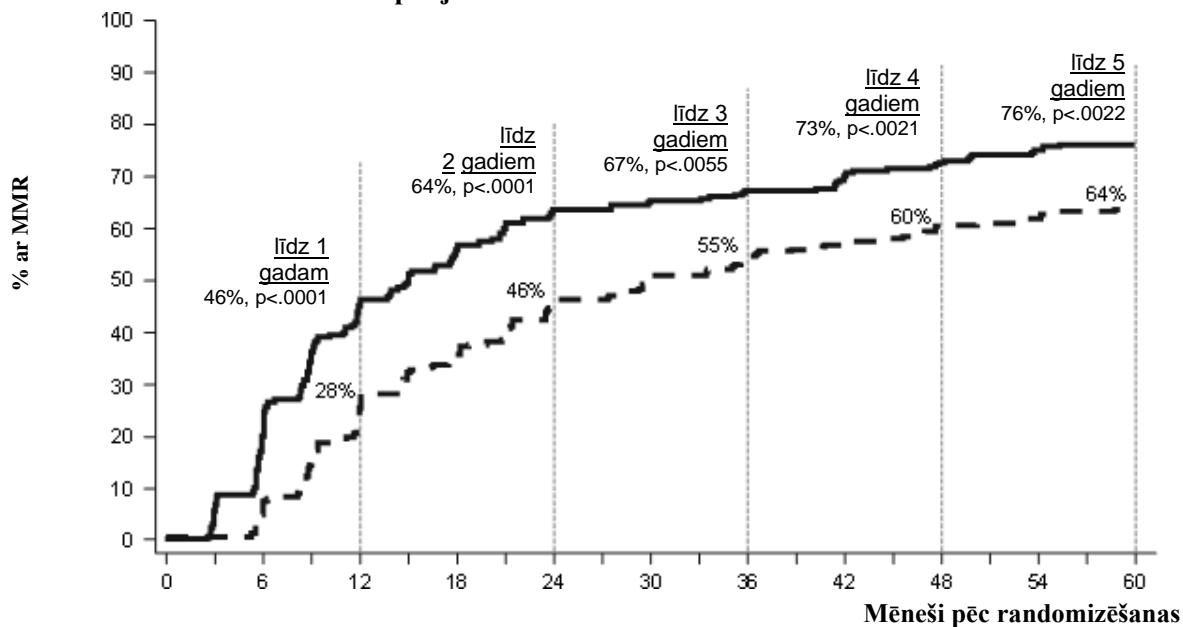
Grupa PACIENTU AR ATBILDES REAKCIJU SKAITS/RANDOMIZĒTO SKAITS Riska attiecība (95% TI)

Dasatinibs	198/259	
Imatinibs	167/260	
Dasatinibs salīdzinājumā ar imatinību		1,54 (1,25 - 1,89)

cCCyR rādītāji dasatiniba grupā un imatiniba grupā attiecīgi 3 mēnešu (54% un 30%), 6 mēnešu (70% un 56%), 9 mēnešu (75% un 63%), 24 mēnešu (80% un 74%), 36 mēnešu (83% un 77%), 48 mēnešu (83% un 79%) un 60 mēnešu (83% un 79%) laikā bija atbilstoši primārajam mērķa kritērijam. MMR rādītāji dasatiniba grupā un imatiniba grupā attiecīgi 3 mēnešu (8% un 0,4%), 6 mēnešu (27% un 8%), 9 mēnešu (39% un 18%), 12 mēnešu (46% un 28%), 24 mēnešu (64% un 46%), 36 mēnešu (67% un 55%), 48 mēnešu (73% un 60%) un 60 mēnešu (76% un 64%) laikā arī bija atbilstoši primārajam mērķa kritērijam.

2. attēlā ir grafiski parādīti MMR rādītāji noteiktos laika punktos. Ar dasatinību ārstētajiem pacientiem MMR rādītāji vienmēr bija lielāki nekā ar imatinību ārstētajiem pacientiem.

2. attēls. MMR rādītāji laika gaitā - visi randomizētie pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē 3. fāzes pētījumā

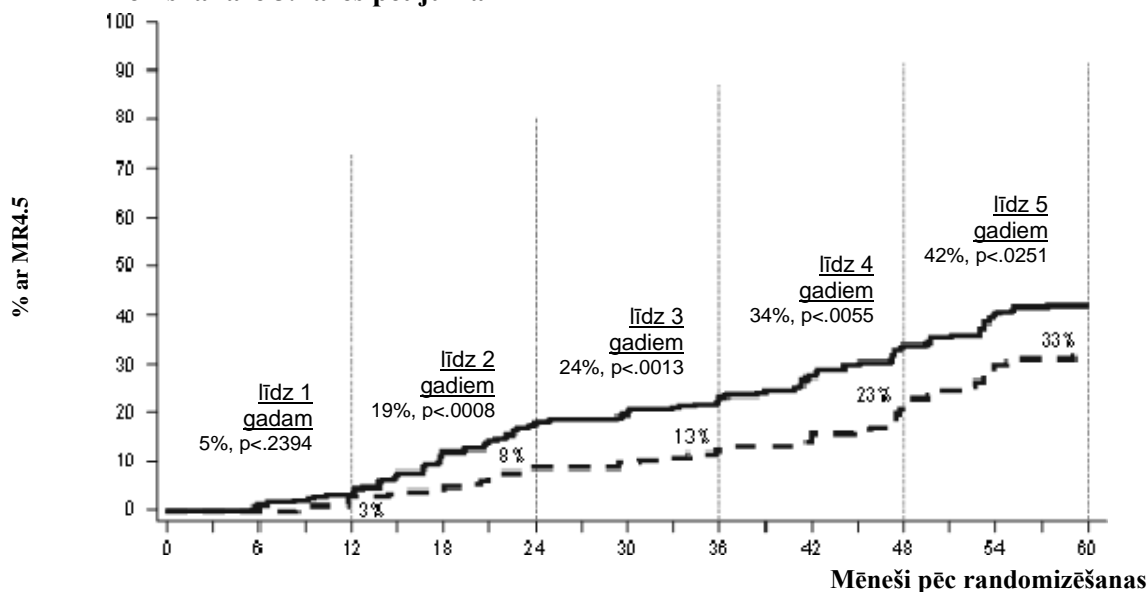


_____	Dasatinibs 100 mg vienreiz dienā	<u>N</u>
-----	Imatinibs 400 mg vienreiz dienā	259
		260

Pacientu īpatsvars, kuri sasniedza BCR-ABL attiecību $\leq 0,01\%$ (4-log samazinājums) jebkurā brīdī, dasatiniba grupā bija lielāks nekā imatiniba grupā (54,1%, salīdzinot ar 45%). Pacientu īpatsvars, kuri sasniedza BCR-ABL attiecību $\leq 0,0032\%$ (4,5-log samazinājums) jebkurā brīdī, dasatiniba grupā bija lielāks nekā imatiniba grupā (44%, salīdzinot ar 34%).

3. attēlā ir grafiski parādīti MR4.5 rādītāji laika gaitā. Ar dasatinibu ārstētajiem pacientiem MR4.5 rādītāji vienmēr bija lielāki nekā ar imatinibu ārstētajiem pacientiem.

3. attēls. MR4.5 rādītāji laika gaitā - visi randomizētie pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē 3. fāzes pētījumā



_____	Dasatinibs 100 mg vienreiz dienā	<u>N</u>
-----	Imatinibs 400 mg vienreiz dienā	259
		260

MMR rādītājs jebkurā laikā visās riska grupās pēc *Hasford* novērtējuma punktu skaita dasatiniba grupā bija lielāks nekā imatiniba grupā (attiecīgi – mazs risks: 90% un 69%; vidējs risks: 71% un 65%; liels risks: 67% un 54%).

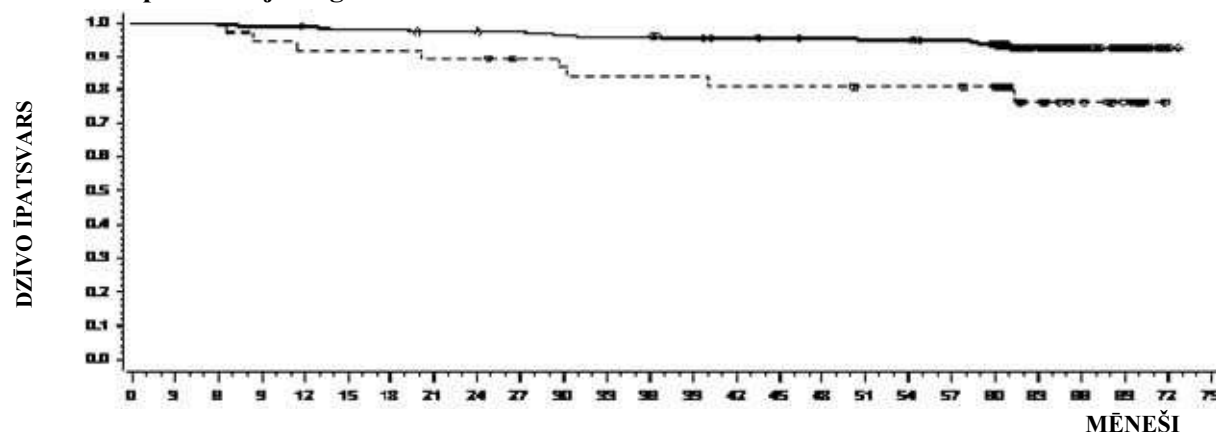
Papildanalīzē vairāk ar dasatinibu ārstēto pacientu (84%) sasniedza agrīnu molekulāro atbildes reakciju (definētu kā BCR-ABL līmenis $\leq 10\%$ pēc 3 mēnešiem), salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar imatinibu (64%). Pacientiem, kuri sasniedza agrīnu molekulāro atbildes reakciju, bija mazāks transformācijas risks, lielāks dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS) rādītājs un vispārējās dzīvildzes rādītājs (OS), kā redzams 10. tabulā.

10. tabula. Dasatiniba grupas pacienti ar BCR-ABL $\leq 10\%$ un $> 10\%$ pēc 3 mēnešiem

Dasatinibs N = 235	Pacienti ar BCR-ABL $\leq 10\%$ pēc 3 mēnešiem	Pacienti ar BCR-ABL $> 10\%$ pēc 3 mēnešiem
Pacientu skaits (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformācija pēc 60 mēnešiem, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
PFS rādītājs pēc 60 mēnešiem (95% TI)	92,0% (89,6, 95,2)	73,8% (52,0, 86,8)
OS rādītājs pēc 60 mēnešiem (95% TI)	93,8% (89,3, 96,4)	80,6% (63,5, 90,2)

4. attēlā ir grafiski parādīts kopējās dzīvildzes rādītājs noteiktos laika punktos. Ar dasatinibu ārstētajiem pacientiem, kuri pēc 3 mēnešiem bija sasnieguši BCR-ABL $\leq 10\%$, OS rādītājs vienmēr bija ievērojami lielāks nekā pacientiem, kuri šādu BCR-ABL līmeni nebija sasnieguši.

4. attēls. Kopējās dzīvildzes atskaites laika punktu datu līknes pēc 3 mēnešiem atkarībā no BCR-ABL līmeņa ($\leq 10\%$ vai $> 10\%$) 3. fāzes pētījumā ar dasatinibu ārstētiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē



Riskam pakļautie pacienti

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

— $\leq 10\%$

----- $> 10\%$

◆◆◆ Cenzētie

○○○ Cenzētie

GRUPA	NĀVES GADĪJUMU SKAITS/Pacientu skaits	MEDIĀNA (95% TI)	RISKA ATTIECĪBA (95% CI)
$\leq 10\%$	14/198	.(. - .)	
$> 10\%$	8/37	.(. - .)	0,29 (0,12 - 0,69)

Slimības progresēšana tika definēta kā leikocītu skaita palielināšanās, neskatoties uz atbilstošu ārstēšanu, CHR zudums, daļēja CyR vai CCyR, progresēšana līdz akcelerācijas vai blastu fāzei, vai nāve. Aprēķinātais 60 mēnešu PFS rādītājs bija 88,9% (TI: 84% - 92,4%) gan dasatiniba, gan imatiniba grupā. Pēc 60 mēnešiem

transformācija akcelerācijas vai blastu fāzē dasatiniba grupā bija mazākam skaitam pacientu (n = 8; 3%), salīdzinot ar imatiniba grupu (n = 15; 5,8%). Aprēķinātie 60 mēnešu dzīvildzes rādītāji dasatiniba un imatiniba grupā bija attiecīgi 90,9% (TI: 86,6% - 93,8%) un 89,6% (TI: 85,2% - 92,8%). Atšķirības OS (RA 1,01; 95% TI 0,58-1,73, p = 0,9800) un PFS (RA 1,00; 95% TI 0,58-1,72, p = 0,9998) dasatiniba un imatiniba grupā neatšķiras.

Pacientiem, kuriem tika ziņots par slimības progresēšanu vai dasatiniba vai imatiniba terapijas pārtraukšanu, asins paraugos, ja tie bija pieejami, tika veikta BCR-ABL sekvenēšana. Abās terapijas grupās novēroja līdzīgus mutāciju rādītājus. Pacientiem dasatiniba grupā noteiktās mutācijas bija T315I, F317I/L un V299L. Imatiniba terapijas grupā tika noteikts atšķirīgs mutāciju spektrs.

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, dasatinibs, domājams, nav aktīvs pret T315I mutāciju.

HML hroniskā fāzē - iepriekšējās imatiniba terapijas rezistence vai nepanesamība

Pacientiem ar rezistenci pret imatinibu vai tā nepanesību tika veikti divi klīniskie pētījumi; primārais efektivitātes mērķa kritērijs šajos pētījumos bija nozīmīga citoģenētiskā atbildes reakcija (*major cytogenetic response*, MCyR).

1. pētījums

Pacientiem, kuriem sākotnējā terapija ar 400 mg vai 600 mg imatiniba bija neveiksmīga, tika veikts atklāts, randomizēts, nesalīdzinošs daudzcentru pētījums. Pacienti tika randomizēti (2:1) dasatiniba (70 mg divas reizes dienā) vai imatiniba (400 mg divas reizes dienā) grupā. Ja pacientam tika pierādīta slimības progresēšana vai terapijas nepanesība, ko nebija iespējams mazināt, mainot devu, bija atļauta pāreja uz alternatīvu terapiju. Primārais mērķa kritērijs bija MCyR pēc 12 nedēļām. Rezultāti ir pieejami par 150 pacientiem: 101 pacients bija randomizēts dasatiniba grupā un 49 imatiniba grupā (visi ar rezistenci pret imatinibu). Laika mediāna no diagnozes līdz randomizācijai bija 64 mēneši dasatiniba grupā un 52 mēneši imatiniba grupā. Visi pacienti bija iepriekš intensīvi ārstēti. Iepriekšēja pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija (*complete haematologic response*, CHR) uz imatinibu bija panākta 93% no visas pacientu populācijas. Iepriekšēja MCyR uz imatinibu bija panākta 28% un 29% pacientu attiecīgi dasatiniba un imatiniba grupā.

Ārstēšanas ilguma mediāna bija 23 mēneši dasatiniba grupā (44% pacientu pašlaik ārstēti > 24 mēnešus) un 3 mēneši imatiniba grupā (10% pacientu pašlaik ārstēti > 24 mēnešus). 93% pacientu dasatiniba grupā un 82% pacientu imatiniba grupā CHR tika panākta pirms terapijas nomaiņas.

Pēc 3 mēnešiem MCyR konstatēta biežāk dasatiniba grupā (36%) nekā imatiniba grupā (29%). Sevišķi nozīmīgi, ka 22% pacientu tika ziņots par pilnīgu citoģenētisku atbildes reakciju (CCyR) dasatiniba grupā, bet imatiniba grupā CCyR tika panākta tikai 8%. Pēc ilgākas ārstēšanas un novērošanas perioda (mediāna 24 mēneši), MCyR tika panākta 53% pacientu, kurus ārstēja ar dasatinibu (CCyR tika panākta 44%) un 33% pacientu, kurus ārstēja ar imatinibu (CCyR tika panākta 18%) pirms terapijas maiņas. Pacientu vidū, kuri tika ārstēti ar imatinibu 400 mg pirms pētījuma uzsākšanas, 61% pacientu dasatiniba grupā un 50% pacientu imatiniba grupā tika panākta MCyR.

Pamatojoties uz Kaplana-Meijera aprēķiniem, to pacientu īpatsvars, kuriem MCyR saglabājās 1 gadu bija 92% (95% TI: [85%-100%]) pacientu, kuri tika ārstēti ar dasatinibu (CCyR 97%, 95% TI: [92%-100%]), un 74% (95% TI: [49%-100%]) pacientu, kuri tika ārstēti ar imatinibu (CCyR 100%). To pacientu īpatsvars, kuriem MCyR saglabājās 18 mēnešus bija 90% (95% TI: [82%-98%]) pacientu, kuri tika ārstēti ar dasatinibu (CCyR 94%, 95% TI: [87%-100%]), un 74% (95% TI: [49%-100%]) pacientu, kuri tika ārstēti ar imatinibu (CCyR 100%).

Pamatojoties uz Kaplana-Meijera aprēķiniem, to pacientu īpatsvars, kuriem dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) saglabājās vienu gadu bija 91% (95% TI: [85%-97%]) dasatiniba grupā un 73% (95% TI: [54%-91%]) imatiniba grupā. Pacientu īpatsvars, kuriem PFS pēc diviem gadiem bija 86% (95% TI: [78%-93%]) dasatiniba grupā un 65% (95% TI: [43%-87%]) imatiniba grupā.

Kopā 43% pacientu dasatiniba grupā un 82% pacientu imatiniba grupā ārstēšana bija neveiksmīga, ko definēja kā slimības progresēšanu vai pāriešanu uz citu terapiju (atbildes reakcijas trūkums, pētāmo zāļu nepanesamība u.c.).

Nozīmīgas molekulāras atbildes reakcijas (definēta kā BCR-ABL/kontroles transkripti $\leq 0,1\%$, nosakot ar RQ-PCR perifēro asiņu paraugos) rādītājs pirms terapijas maiņas bija 29% dasatiniba grupā un 12% imatiniba grupā.

2. pētījums

Atklāts, vienas grupas, daudzcentru pētījums veikts pacientiem ar rezistenci pret imatinibu vai tā nepanesamību (t.i., pacientiem, kuriem ārstēšanas ar imatinibu laikā novēroja nozīmīgu toksicitāti, kuras dēļ turpmākā ārstēšana nebija iespējama).

Kopā 387 pacienti (288 ar rezistenci un 99 ar nepanesamību) saņēma dasatinibu 70 mg divas reizes dienā. Laika mediāna no diagnozes līdz ārstēšanas sākumam bija 61 mēnesis. Lielākā daļa pacientu (53%) iepriekš bija saņēmuši terapiju ar imatinibu ilgāk nekā 3 gadus. Lielākā daļa pacientu ar rezistenci (72%) bija saņēmuši > 600 mg imatiniba. Papildus imatinibam 35% pacientu iepriekš bija saņēmuši citotoksisku ķīmijterapiju, 65% bija iepriekš saņēmuši interferonu un 10% bija iepriekš saņēmuši cilmes šūnu transplantātu. Trīsdesmit astoņiem procentiem pacientu sākotnēji bija mutācijas, par kurām zināms, ka tās izraisa rezistenci pret imatinibu. Ārstēšanas ar dasatinibu ilguma mediāna bija 24 mēneši, 51% pacientu pašlaik ārstēti > 24 mēnešus. Efektivitātes rezultāti apkopoti 11. tabulā. MCyR tika panākta 55% pacientu ar rezistenci pret imatinibu un 82% pacientu ar imatiniba nepanesamību. Pēc vismaz 24 mēnešus ilgas novērošanas tikai 21 no 240 pacientiem, kuriem tika panākta MCyR, slimība progresēja un netika panākta MCyR ilguma mediāna.

Pamatojoties uz Kaplana-Meijera aprēķiniem, 95% (95% TI: [92%-98%]) pacientu MCyR saglabājās 1 gadu un 88% (95% TI: [83%-93%]) pacientu MCyR saglabājās 2 gadus. To pacientu īpatsvars, kuriem CCyR saglabājās 1 gadu bija 97% (95% TI: [94%-99%]) un to pacientu īpatsvars, kuriem CCyR saglabājās 2 gadus bija 90% (95% TI: [86%-95%]). Četrdesmit diviem procentiem pacientu ar rezistenci pret imatinibu, kuriem iepriekš nebija MCyR uz imatinibu (n= 188), tika panākta MCyR ar dasatinibu.

Tika novērotas 45 dažādas BCR-ABL mutācijas 38% pētījumā iesaistīto pacientu. Pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija jeb MCyR tika panākta pacientiem ar dažādām BCR-ABL mutācijām, kas saistītas ar rezistenci pret imatinibu, izņemot mutāciju T315I. MCyR rādītāji pēc 2 gadiem bija līdzīgi neatkarīgi no tā, vai pacientiem sākotnējā stāvoklī bija kāda BCR-ABL mutācija, P-cilpas mutācija, vai arī nebija mutāciju (attiecīgi 63%, 61% un 62%).

Pacientiem ar rezistenci pret imatinibu aprēķinātais PFS rādītājs bija 88% (95% TI: [84%-92%]) pēc 1 gada un 75% (95% TI: [69%-81%]) pēc 2 gadiem. Pacientiem ar imatiniba nepanesamību aprēķinātais PFS rādītājs bija 98% (95% TI: [95%-100%]) pēc 1 gada un 94% (95% TI: [88%-99%]) pēc 2 gadiem.

Nozīmīgas molekulāras atbildes reakcijas rādītājs pēc 24 mēnešiem bija 45% (35% pacientu ar rezistenci pret imatinibu un 74% pacientiem ar imatiniba nepanesamību).

HML akcelerācijas fāze

Pacientiem ar rezistenci pret imatinibu vai tā nepanesību tika veikts atklāts, vienas grupas, daudzcentru pētījums. Kopā 174 pacienti (161 ar rezistenci un 13 ar nepanesamību) saņēma dasatinibu 70 mg divas reizes dienā. Laika mediāna no diagnozes noteikšanas līdz ārstēšanas sākumam bija 82 mēneši.

Ārstēšanas ar dasatinibu ilguma mediāna bija 14 mēneši, 31% pacientu pašlaik ārstēti 24 mēnešus.

Nozīmīgas molekulāras atbildes reakcijas rādītājs (novērtēts 41 pacientam ar CCyR) pēc 24 mēnešiem bija 46%. Papildu efektivitātes rezultāti apkopoti 11. tabulā.

HML mieloīdo blastu fāze

Pacientiem ar rezistenci pret imatinibu vai tā nepanesību tika veikts atklāts, vienas grupas, daudzcentru pētījums atklāts, vienas grupas, daudzcentru pētījums. Kopā 109 pacienti (99 ar rezistenci un 10 ar imatiniba nepanesamību) saņēma dasatinibu 70 mg divas reizes dienā. Laika mediāna no diagnozes līdz ārstēšanas sākumam bija 48 mēneši. Ārstēšanas ar dasatinibu ilguma mediāna bija 3,5 mēneši, 12% pacientu pašlaik ārstēti 24 mēnešus. Nozīmīgas molekulāras atbildes reakcijas rādītājs (novērtēts 19 pacientiem ar CCyR) pēc 24 mēnešiem bija 68%. Papildu efektivitātes rezultāti apkopoti 11. tabulā.

HML limfoīdo blastu fāze un Ph+ ALL

Pacientiem ar HML limfoīdo blastu fāzē vai Ph+ ALL un rezistenci pret iepriekšēju terapiju ar imatinibu vai tā nepanesību tika veikts atklāts, vienas grupas, daudzcentru pētījums. Kopā 48 pacienti ar HML limfoīdo

blastu fāzē (42 ar rezistenci un 6 ar imatiniba nepanesamību) saņēma dasatinibu 70 mg divas reizes dienā. Laika mediāna no diagnozes noteikšanas līdz ārstēšanas sākumam bija 28 mēneši. Ārstēšanas ar dasatinibu ilguma mediāna bija 3 mēneši, 2% pacientu pašlaik ārstēti > 24 mēnešus. Nozīmīgas molekulāras atbildes reakcijas rādītājs (visi 22 ārstētie pacienti ar CCyR) pēc 24 mēnešiem bija 50%. Bez tam 46 pacienti ar Ph+ ALL saņēma dasatinibu 70 mg divas reizes dienā (44 ar rezistenci un 2 ar imatiniba nepanesamību). Laika mediāna no diagnozes noteikšanas līdz ārstēšanas sākumam bija 18 mēneši. Ārstēšanas ar dasatinibu ilguma mediāna bija 3 mēneši, 7% pacientu pašlaik ārstēti 24 mēnešus. Nozīmīgas molekulāras atbildes reakcijas rādītājs (visi 25 ārstētie pacienti ar CCyR) pēc 24 mēnešiem bija 52%. Papildu efektivitātes rezultāti apkopoti 11. tabulā. Jāatzīmē, ka nozīmīga hematoloģiskā atbildes reakcija (MaHR) tika panākta ātri (lielākai daļai pacientu ar HML limfoīdo blastu fāzē 35 dienu laikā pēc dasatiniba pirmās devas, bet pacientiem ar Ph+ ALL - 55 dienu laikā).

11. tabula. Efektivitāte II fāzes, vienas grupas dasatiniba klīniskos pētījumos^a

	Hroniskā (n= 387)	Akcelerācijas (n= 174)	Mieloīdo blastu (n= 109)	Limfoīdo blastu (n= 48)	Ph+ ALL (n= 46)
Hematoloģiskās atbildes reakcijas rādītājs^b (%)					
MaHR (95% TI)	n/a	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
CHR (95% TI)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% TI)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
MaHR ilgums (%; Kaplana-Meijera aprēķini)					
1 gads	n/a	79% (71-87)	71% (55 - 87)	29% (3 - 56)	32% (8 - 56)
2 gadi	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Citoģenētiskā atbildes reakcija^c (%)					
MCyR (95% TI)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95% TI)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31 - 61)	54% (39 - 69)
Dzīvildze (%; Kaplana-Meijera aprēķini)					
Bez slimības progresēšanas					
1 gads	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 gadi	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Kopējā					
1 gads	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20 - 51)
2 gadi	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Tabulā aprakstītie dati ir no pētījumiem, kuros sākumdeva ir 70 mg divas reizes dienā. Informāciju par ieteicamo sākumdevu skatīt 4.2. apakšpunktā.

^a Skaitļi treknrakstā ir primāro mērķa kritēriju rezultāti.

^b Hematoloģiskās atbildes reakcijas kritēriji (visas atbildes reakcijas apstiprinātas pēc 4 nedēļām): nozīmīga hematoloģiska atbildes reakcija: (*major haematologic response*, MaHR) = pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija (CHR) + nav leikozes pazīmju (NEL).

CHR (hroniska HML): leikocīti ≤ iestādē pieņemtā NAR, trombocīti < 450 000/mm³, nav blastu vai promielocītu perifērajās asinīs, < 5% mielocīti un metamielocīti perifērajās asinīs, bazofīlie leikocīti perifērajās asinīs < 20%, un nav ekstramedulāru patoloģiju.

CHR (progresējusi HML/Ph+ ALL): leikocīti ≤ iestādē pieņemtā NAR, ANS ≥ 1,000/mm³, trombocīti ≥ 100 000/mm³, nav blastu vai promielocītu perifērajās asinīs, kaulu smadzeņu blasti ≤ 5%, < 5% mielocīti un metamielocīti perifērajās asinīs, bazofīlie leikocīti perifērajās asinīs < 20%, un nav ekstramedulāru patoloģiju.

NEL: tādi paši kritēriji kā CHR gadījumā, bet ANS $\geq 500/\text{mm}^3$ un $< 1\,000/\text{mm}^3$ vai trombocīti $\geq 20\,000/\text{mm}^3$ un $\leq 100\,000/\text{mm}^3$.

^c Citoģenētiskās atbildes reakcijas kritēriji: pilnīga (0% Ph+ metafāzes) vai daļēja (> 0%-35%). MCyR (0%-35%) apvieno abas - pilnīgo un daļējo atbildes reakciju.

n/a = nav piemērojams; TI = ticamības intervāls; NAR = normas augšējā robeža.

Rezultāti pacientiem ar kaulu smadzeņu transplantāciju pēc dasatiniba terapijas pilnībā nav izvērtēti.

III fāzes klīniskie pētījumi pacientiem ar HML hroniskā, akcelerācijas vai mieloīdo blastu fāzē un pacientiem ar Ph+ ALL ar rezistenci pret imatinibu vai tā nepanesamību

Lai salīdzinātu dasatiniba efektivitāti, lietojot to vienu reizi dienā un divas reizes dienā, tika veikti divi randomizēti, atklāti pētījumi.

Turpmāk aprakstītie rezultāti pamatojas uz vismaz 2 un 7 gadus ilgu novērošanu pēc dasatiniba terapijas uzsākšanas.

1. pētījums

HML hroniskas fāzes pētījumā primārais mērķa kritērijs bija MCyR pacientiem ar rezistenci pret imatinibu. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija MCyR atkarībā no kopējās dienas devas pacientiem ar rezistenci pret imatinibu. Citi sekundārie mērķa kritēriji bija MCyR ilgums, PFS un kopējā dzīvildze. Kopumā 670 pacienti, 497 no tiem ar rezistenci pret imatinibu, tika randomizēti šādās dasatiniba grupās: 100 mg vienu reizi dienā, 140 mg vienu reizi dienā, 50 mg divas reizes dienā vai 70 mg divas reizes dienā. Pēc vismaz 5 gadus ilgas novērošanas visu pacientu (n=205), kuri joprojām tika ārstēti, ārstēšanas ilguma mediāna bija 59 mēneši (robežās no 28 līdz 66 mēnešiem). Pēc 7 gadiem visu novēroto pacientu ārstēšanas ilguma mediāna bija 29,8 mēneši (robežās no < 1 līdz 92,9 mēnešiem).

Efektivitāte tika panākta visās dasatiniba ārstēšanas grupās, kurās zāles lietoja vienu reizi dienā, apliecinot pēc primārā efektivitātes mērķa kritērija salīdzināmu efektivitāti (līdzvērtīgu) ārstēšanas shēmai, kurā zāles tika lietotas divas reizes dienā (MCyR atšķirība 1,9%, 95% ticamības intervāls [6,8% - 10,6%]). Tomēr shēmai, kurā dasatinibu lietoja 100 mg vienu reizi dienā, bija labāks drošums un panesamība. Efektivitātes rezultāti ir norādīti 12. un 13. tabulā.

12. tabula. Dasatiniba efektivitāte III fāzes devas optimizācijas pētījumā: HML hroniskā fāzē ar rezistenci pret imatinibu vai tā nepanesību (2 gadu rezultāti)

Visi pacienti	n=167
Pacienti ar rezistenci pret imatinibu	n=124
Hematoloģiskās atbildes reakcijas rādītājs^b (%) (95% TI)	
CHR	92% (86-95)
Citoģenētiskās atbildes reakcijas rādītājs^c (%) (95% TI)	
MCyR	
Visi pacienti	63% (56-71)
Pacienti ar rezistenci pret imatinibu	59% (50-68)
CCyR	
Visi pacienti	50% (42-58)
Pacienti ar rezistenci pret imatinibu	44% (35-53)
Nozīmīga molekulāra atbildes reakcija pacientiem, kuri sasnieguši CCyR^d (%) (95% TI)	
Visi pacienti	69% (58-79)
Pacienti ar rezistenci pret imatinibu	72% (58-83)

^a Ziņotie rezultāti pēc 100 mg ieteicamās sākumdevas lietošanas vienu reizi dienā.

^b Hematoloģiskās atbildes reakcijas kritēriji (visas atbildes reakcijas apstiprinātas pēc 4 nedēļām): pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija jeb CHR (HML) - leukocīti \leq iestādē pieņemtā NAR, trombocīti $< 450\,000/\text{mm}^3$, perifērajās asinīs nav blastu vai promielocītu, perifērajās asinīs $< 5\%$ mielocīti + metamielocīti, perifērajās asinīs $< 20\%$ bazofilo leukocītu un nav ekstramedulāru patoloģiju.

- ^c Citoģenētiskās atbildes reakcijas kritēriji: pilnīga (0% Ph+ metafāžu) vai daļēja (> 0–35%). MCyR (0–35%) – pilnīga + daļēja atbildes reakcija.
- ^d Nozīmīgas molekulāras atbildes reakcijas kritēriji: definēta kā BCR-ABL/kontroles transkripti ≤ 0,1% perifēro asiņu paraugos, nosakot ar RQ-PCR.

13. tabula. Dasatiniba ilgtermiņa efektivitāte 3. fāzes devas optimizācijas pētījumā: pacienti ar HML hroniskā fāzē ar rezistenci pret imatinibu vai tā nepanesamību^a

	Minimālais novērošanas ilgums			
	1 gads	2 gadi	5 gadi	7 gadi
Nozīmīga molekulāra atbildes reakcija				
Visi pacienti	NN	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Pacienti ar rezistenci pret imatinibu	NN	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
pacienti				
Pacienti ar imatiniba nepanesamību	NN	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas^b				
Visi pacienti	90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Pacienti ar rezistenci pret imatinibu	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Pacienti ar imatiniba nepanesamību	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
Kopējā dzīvildze				
Visi pacienti	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Pacienti ar rezistenci pret imatinibu	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Pacienti ar imatiniba nepanesamību	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

^a Ziņotie rezultāti pēc 100 mg ieteicamās sākumdevas lietošanas vienu reizi dienā.

^b Slimības progresēšana bija definēta kā leukocītu skaita palielināšanās, CHR vai MCyR zudums, Ph+ metafāžu skaita palielināšanās par ≥ 30%, apstiprināta AP/BP slimība vai nāve. PFS tika analizēta ārstēšanai paredzētajā populācijā, un pacienti tika novēroti līdz dažādiem notikumiem, tai skaitā cita veida terapijas uzsākšanai.

Pamatojoties uz Kaplana-Meijera aprēķiniem, MCyR 18 mēnešus saglabājās 93% (95% TI: [88%-98%]) pacientu, kuri ārstēti ar 100 mg dasatiniba vienu reizi dienā.

Efektivitāte tika noteikta arī pacientiem ar imatiniba nepanesamību. Šajā pacientu populācijā, kas saņēma 100 mg vienu reizi dienā, MCyR tika panākta 77% un CCyR 67%.

2. pētījums

Pētījumā HML progresējošā fāzē un Ph+ ALL primārais mērķa kritērijs bija MaHR. Kopumā 611 pacienti tika randomizēti šādās dasatiniba grupās: 140 mg vienu reizi dienā vai 70 mg divas reizes dienā. Ārstēšanas ilguma mediāna bija aptuveni 6 mēneši (robežās no 0,03 līdz 31 mēnesim).

Novērtējot primāro mērķa kritēriju, ārstēšanas shēmai, kurā zāles lietoja vienu reizi dienā, efektivitāte bija salīdzināma (līdzvērtīga) ar ārstēšanas shēmu, kurā zāles lietoja divas reizes dienā (MaHR atšķirība 0,8%, 95% ticamības intervāls [-7,1% - 8,7%]). Tomēr shēmai, kurā dasatinibu lietoja 140 mg vienu reizi dienā, bija labāks drošums un panesamība.

Atbildes reakcijas rādītāji ir norādīti 14. tabulā.

14. tabula. Dasatiniba efektivitāte III fāzes devas optimizācijas pētījumā: HML progresējošā fāzē un Ph+ ALL (2 gadu rezultāti)^a

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

^a Ziņotie rezultāti pēc ieteicamās 140 mg sākumdevas lietošanas vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

^b Hematoloģiskās atbildes reakcijas kritēriji (visas atbildes reakcijas apstiprinātas pēc 4 nedēļām): MaHR (nozīmīga hematoloģiskā atbilde reakcija) = pilna hematoloģiskā atbildes reakcija (CHR) + nav pierādījumu par leikozi (NEL).

CHR (pilna hematoloģiskā atbildes reakcija):leikocīti \leq iestādē pieņemtā NAR, ANS \geq 1,000/mm³, trombocīti \geq 100 000/mm³, nav blastu vai promielocītu perifērajās asinīs, kaulu smadzenēs blasti \leq 5%, perifērajās asinīs mielocīti plus metamielocīti $<$ 5%, bazofīlie leikocīti perifērajās asinīs $<$ 20% un slimība nav ekstramedulāru patoloģiju.

NEL: tie paši kritēriji, kas CHR, bet ANS \geq 500/mm³ un $<$ 1 000/mm³ vai trombocīti \geq 20 000/mm³ un \leq 100 000/mm³.

^c MCyR ietver gan pilnīgu (0% Ph+ metafāzēs), gan daļēju ($>$ 0%-35%) atbildes reakciju.

TI = ticamības intervāls; NAR = normas augšējā robeža.

Pacientiem ar HML akcelerācijas fāzē, kuri tika ārstēti ar 140 mg vienu reizi dienā, MaHR ilguma mediāna un kopējās dzīvildzes mediāna netika sasniegta, un PFS mediāna bija 25 mēneši.

Pacientiem ar HML mieloīdo blastu fāzē, kuri tika ārstēti ar 140 mg vienu reizi dienā, MaHR ilguma mediāna bija 8 mēneši, PFS mediāna bija 4 mēneši un kopējās dzīvildzes mediāna bija 8 mēneši.

Pacientiem ar HML limfoīdo blastu fāzē, kuri tika ārstēti ar 140 mg vienu reizi dienā, MaHR ilguma mediāna bija 5 mēneši, PFS mediāna bija 5 mēneši un vidējā kopējā dzīvildze bija 11 mēneši.

Pacientiem ar Ph+ ALL, kuri tika ārstēti ar 140 mg vienu reizi dienā, MaHR ilguma mediāna bija 5 mēneši, PFS mediāna bija 4 mēneši un kopējās dzīvildzes mediāna bija 7 mēneši.

Pediātriskā populācija

Pediātriskie pacienti ar HML

No 130 pacientiem ar HML hroniskā fāzē (HML-HF), kas tika ārstēti divos pediātriskos pētījumos, I fāzes, atklātā, nerandomizētā, devas diapazona pētījumā un II fāzes, atklātā, nerandomizētā pētījumā 84 pacientiem (tikai no II fāzes pētījuma) tika pirmreizēji diagnosticēta HML hroniskā fāzē un 46 pacientiem (17 no I fāzes pētījuma un 29 no II fāzes pētījuma) bija rezistence pret iepriekšējo terapiju ar imatinibu vai tā nepanesamība. Deviņdesmit septiņi no 130 pediātriskiem pacientiem ar HML hroniskā fāzē tika ārstēti ar dasatiniba tabletēm 60 mg/m² vienu reizi dienā (maksimālā deva 100 mg vienu reizi dienā pacientiem ar lielu KVL). Pacienti tika ārstēti līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Galvenie efektivitātes mērķa kritēriji bija: pilnīga citoģenētiskā atbildes reakcija (CCyR), nozīmīga citoģenētiskā atbildes reakcija (MCyR) un nozīmīga molekulārā atbildes reakcija (MMR). Efektivitātes rezultāti apkopoti 15. tabulā.

15. tabula. Dasatiniba efektivitāte pediatriem ar HML hroniskā fāzē

Kumulatīvā atbildes reakcija laika gaitā atbilstoši minimālajam novērošanas periodam

	3 mēneši	6 mēneši	12 mēneši	24 mēneši
CCyR				
(95% TI)				
Pirmreizēji diagnosticēti (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)
Iepriekš lietots imatinibs (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% TI)				
Pirmreizēji diagnosticēti (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)
Iepriekš lietots imatinibs (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% TI)				
Pirmreizēji diagnosticēti (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)
Iepriekš lietots imatinibs (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 fāzes pediātriskā pētījuma pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē, kuri saņēma iekšķīgi lietojamu tablešu zāļu formu.

^b I fāzes un II fāzes pediātrisko pētījumu pacienti ar HML hroniskā fāzē ar rezistenci pret imatinibu vai tā nepanesamību, kuri saņēma iekšķīgi lietojamu tablešu zāļu formu.

I fāzes pediātriskā pētījumā pēc vismaz 7 gadus ilga novērošanas perioda, 17 pacientiem ar HML hroniskā fāzē ar rezistenci pret imatinibu vai tā nepanesamību PFS ilguma mediāna bija 53,6 mēneši, bet OS rādītājs bija 82,4%.

II fāzes pediātriskā pētījumā pacientiem, kuri saņēma tablešu zāļu formu, aprēķinātais 24 mēnešu PFS rādītājs 51 pacientam ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē bija 94,0% (82,6; 98,0) un 81,7% (61,4; 92,0) 29 pacientiem ar HML hroniskā fāzē ar rezistenci pret imatinibu/tā nepanesamību. Pēc 24 mēnešu ilga novērošanas perioda, OS pirmreizēji diagnosticētiem pacientiem ar rezistenci pret imatinibu vai tā nepanesamību bija 100% un 96,6%.

II fāzes pediātriskā pētījumā 1 nesē diagnosticētam pacientam un 2 pacientiem ar rezistenci pret imatinibu vai tā nepanesamību HML progresēja līdz blastu fāzei.

33 pediātriskie pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē saņēma dasatiniba pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai, lietojot 72 mg/m² devu. Šai devai ir par 30% mazāka iedarbība, salīdzinot ar ieteicamo devu (skatīt dasatiniba pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai zāļu apraksta 5.2. apakšpunktu). Šiem pacientiem 12 mēnešu laikā CCyR un MMR bija CCyR: 87,9% [95% TI: (71,8-96,6)] un MMR: 45,5% [95% TI: (28,1-63,6)].

Ar dasatinibu ārstētiem pediatriem pacientiem ar HML hroniskā fāzē, kuri iepriekš saņēma imatinibu, ārstēšanas beigās konstatētās mutācijas bija T315A, E255K un F317L. Tomēr E255K un F317L tika konstatētas arī pirms ārstēšanas. Pirmreizēji diagnosticētiem pacientiem ar HML hroniskā fāzē ārstēšanas beigās mutācijas netika konstatētas.

Pediatrie pacienti ar ALL

Dasatiniba efektivitāte kombinācijā ar ķīmijterapiju tika novērtēta pivotālā pētījumā pediatriem pacientiem, kas vecāki par vienu gadu, ar nesen diagnosticētu Ph + ALL.

Šajā daudzcentru, vēsturiski kontrolētā 2. fāzes pētījumā dasatinibs, kas pievienots standarta ķīmijterapijai 106 pediatrie pacienti ar nesen diagnosticētu Ph + ALL, no kuriem 104 pacientiem bija apstiprināts Ph + ALL, saņēma 60 mg/m² dasatiniba devu dienā nepārtrauktā devu shēmā līdz 24 mēnešiem kombinācijā ar ķīmijterapiju. Astoņdesmit divi pacienti saņēma tikai dasatiniba tabletes, un 24 pacienti saņēma dasatiniba pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai vismaz vienu reizi, no kuriem 8 saņēma tikai dasatiniba pulveri iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai. Fona ķīmijterapijas shēma bija tāda pati kā AIEOP-BFM ALL 2000 pētījumā izmantotais (ķīmijterapijas standarts vairāku līdzekļu ķīmijterapijas protokols). Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija 3 gadu dzīvildze bez notikumiem (*event-free survival* – EFS), kas bija 65,5% (55,5; 73,7).

Minimālās reziduālās slimības (MRD) negativitātes rādītājs, ko izvērtēja ar Ig/TCR pārkārtošanos, līdz konsolidācijas beigām visiem ārstētiem pacientiem bija 71,7%. Kad šis rādītājs pamatojās uz 85 pacientiem ar izvērtējamu Ig/TCR novērtējumu, aprēķins bija 89,4%. MRD negativitātes rādītāji indukcijas un konsolidācijas beigās, mērot ar plūsmas citometriju, bija attiecīgi 66,0% un 84,0%.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Dasatiniba farmakokinētika vērtēta 229 veseliem pieaugušajiem un 84 pacientiem.

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas pacientiem dasatinibs ātri uzsūcas, sasniedzot maksimālo koncentrāciju 0,5-3 stundās. Pēc iekšķīgas lietošanas vidējā iedarbība (AUC_{0-∞}) palielinās aptuveni proporcionāli devu palielinājumam devu robežās no 25 mg līdz 120 mg divas reizes dienā. Dasatiniba kopējais vidējais terminālais eliminācijas pusperiods pacientiem ir aptuveni 5-6 stundas.

Dati veseliem indivīdiem, kuri saņēma vienu 100 mg devu dasatiniba 30 minūtes pēc maltītes ar augstu tauku saturu, liecināja par dasatiniba AUC palielināšanos vidēji par 14%. Maltīte ar zemu tauku saturu 30 minūtes pirms dasatiniba palielināja dasatiniba AUC vidēji par 21%. Novērotā ēdiena ietekme neatspoguļo klīniski nozīmīgas iedarbības izmaiņas. Lielākas dasatiniba iedarbības variācijas novēro tad, ja to lieto tukšā dūšā (variācijas koeficients 47%), nekā tad, ja to lieto pēc maltītes ar zemu tauku saturu (variācijas koeficients 39%) vai pēc maltītes ar augstu tauku saturu (variācijas koeficients 32%).

Pamatojoties uz pacientu populācijas FK analīzi, dasatiniba iedarbības variācijas galvenokārt nosaka biopieejamības atšķirības katrā konkrētā gadījumā (variācijas koeficients 44%) un, mazākā mērā, individuālas biopieejamības atšķirības un individuālas klirensa atšķirības (variācijas koeficients attiecīgi 30% un 32%). Nejaugas iedarbības atšķirības katrā konkrētā gadījumā neietekmē zāļu kopējo iedarbību un efektivitāti vai drošumu.

Izkliede

Pacientiem ir liels dasatiniba šķietamais izklijes tilpums (2505 l), variācijas koeficients (CV% 93%), kas norāda uz to, ka zāles plaši izplatās ekstravaskulārā telpā. Pamatojoties uz *in vitro* eksperimentu rezultātiem, klīniski nozīmīgās koncentrācijās dasatiniba saistība ar plazmas proteīniem bija aptuveni 96%.

Biotransformācija

Dasatinibs tiek plaši metabolizēts cilvēka organismā, iesaistoties daudziem enzīmiem metabolītu veidošanā. Veseliem indivīdiem, kuri saņēma 100 mg [¹⁴C]-iezīmēta dasatiniba, neizmainīts dasatinibs bija 29% no plazmā cirkulējošā radioaktīvā izotopa. Koncentrācija plazmā un *in vitro* mērītā aktivitāte norāda, ka

dasatiniba metabolītiem nevarētu būt liela nozīme novērotajā zāļu farmakoloģiskajā darbībā. CYP3A4 ir galvenais enzīms, kas nodrošina dasatiniba metabolismu.

Eliminācija

Dasatiniba vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ir no 3 līdz 5 stundām. Vidējais šķietamais perorālais klīrens ir 363,8 l/h (CV% 81,3%).

Eliminācija galvenokārt ir ar fēcēm, pamatā metabolītu veidā. Pēc vienreizējas perorālas [¹⁴C]-iezīmētas dasatiniba devas aptuveni 89% devas tika eliminēts 10 dienās, attiecīgi 4% un 85% radioaktīvā izotopa tika konstatēts urīnā un fēcēs. Dasatinibs neizmainītā veidā bija attiecīgi 0,1% un 19% no devas urīnā un fēcēs, pārējā devas daļa kā metabolīti.

Aknu un nieru darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekme uz vienas devas dasatiniba farmakokinētiku tika novērtēta 8 pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, kuri saņēma 50 mg devu, un 5 pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, kuri saņēma 20 mg devu, salīdzinot ar atbilstošu skaitu veselo indivīdu, kuri saņēma 70 mg dasatiniba devu. Dasatiniba vidējā C_{max} un AUC, koriģējot pēc 70 mg devas, samazinājās par 47% un 8% pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem vidējā C_{max} un AUC, koriģējot pēc 70 mg devas, samazinājās attiecīgi par 43% un 28%, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Dasatinibs un tā metabolīti minimāli tiek izvadīti caur nierēm.

Pediatrikā populācija

Dasatiniba farmakokinētika tika vērtēta 104 pediatrikiem pacientiem ar leikozi vai norobežotu audzēju (72, kuri saņēma tablešu zāļu formu, un 32 pacientiem, kuri saņēma dasatiniba pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai).

Pediatrikā farmakokinētikas pētījumā devas standartizēta dasatiniba iedarbība (C_{avg} , C_{min} un C_{max}), izrādījās līdzīga 21 pacientam ar HML- HF un 16 pacientiem ar Ph + ALL.

Dasatiniba tablešu zāļu formas farmakokinētika tika novērtēta 72 bērniem ar recidivējošu vai refraktāru leikozi vai norobežotu audzēju perorālās devās robežās no 60 līdz 120 mg/m² vienu reizi dienā un no 50 līdz 110 mg/m² divas reizes dienā. Divu pētījumu dati tika apvienoti un liecināja, ka dasatinibs ātri uzsūcas. Vidējais T_{max} tika novērots no 0,5 līdz 6 stundām, un vidējais eliminācijas pusperiods bija no 2 līdz 5 stundām visos devu līmeņos un vecuma grupās. Dasatiniba FK pierādīja devu proporcionalitāti ar devu saistītu iedarbības palielināšanos pediatrikiem pacientiem. Nebija nozīmīgas dasatiniba FK atšķirības starp bērniem un pusaudžiem. Devas standartizētā dasatiniba C_{max} , AUC (0-T) un AUC (INF) ģeometriskie vidējie rādītāji izrādījās līdzīgi bērniem un pusaudžiem, lietojot dažādas devas. Pamatojoties uz PFK simulācijas modeli, paredzams, ka pakāpeniskas dozēšanas ieteikumi atbilstoši ķermeņa masai, kas tabletei aprakstīti 4.2. apakšpunktā, ļauj sasniegt līdzīgu iedarbību kā 60 mg/m² tabletes devai. Šie dati jāņem vērā, ja pacienti pāriet no tablešu lietošanas uz dasatiniba pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai vai otrādi.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Dasatiniba drošuma profils novērtēts neklīniskajos standartpētījumos *in vitro* un *in vivo* ar pelēm, žurkām, pērtiķiem un trušiem.

Galvenā toksiskā iedarbība bija kuņģa un zarnu traktā, asinsrades un limfātiskajā sistēmā. Kuņģa un zarnu trakta toksicitāte bija devu ierobežojoša žurkām un pērtiķiem, jo zarnas pastāvīgi bija mērķa orgāns. Žurkām minimāli vai mēreni samazinājās eritrocītu rādītāji, ko pavadīja izmaiņas kaulu smadzenēs; līdzīgas izmaiņas novēroja pērtiķiem, taču to sastopamība bija mazāka. Limfoīdā toksicitāte žurkām ietvēra limfmezglu, liesas un aizkrūts dziedzera limfoīdo mazspēju un limfoīdo orgānu masas samazināšanos. Izmaiņas kuņģa un zarnu traktā, asinsrades un limfātiskajā sistēmā bija atgriezeniskas pēc terapijas pārtraukšanas.

Izmaiņas nierēs pērtiķiem, kuri zāles saņēma 9 mēnešus, aprobežojās ar nieru pamatmineralizācijas pastiprināšanos. Ādas hemorāģijas novēroja akūtā, vienreizējas iekšķīgi lietotas devas pētījumā ar pērtiķiem, bet to nenovēroja atkārtotu devu pētījumos ar pērtiķiem un žurkām. Žurkām dasatinibs nomāca trombocītu agregāciju *in vitro* un pagarināja kutikulas asiņošanas laiku *in vivo*, bet neizraisīja spontānu asiņošanu.

Dasatiniba aktivitāte *in vitro* hERG un Purkinje šķiedrās liecināja par iespējamu sirds kambaru repolarizācijas (QT intervāla) pagarināšanos. Tomēr *in vivo* vienreizējas devas pētījumā telemetrijā pie samaņas esošiem pērtiķiem nenovēroja QT intervāla vai EKG līknes formas izmaiņas.

Dasatinibs nebija mutagēns *in vitro* bakteriālo šūnu testos (*Ames* testā) un nebija genotoksisks *in vivo* žurku mikrokodolu pētījumā. Dasatinībam bija klastogēna iedarbība *in vitro* uz Ķīnas kāmiņu olnīcu šūnu dalīšanās.

Dasatinibs neietekmēja tēviņu un mātišu fertilitāti standarta fertilitātes un agrīnās embrionālās attīstības pētījumā ar žurkām, bet inducēja embrioletalitāti gadījumos, kad devas bija līdzīgas cilvēkiem klīniski izmantojamām devām. Embriofetālās attīstības pētījumos dasatinibs līdzīgi inducēja embrioletalitāti un ar to saistītu metiena samazināšanos žurkām, kā arī augļa skeleta izmaiņas žurkām un trušiem. Šāda ietekme bija devās, kas neizraisīja toksicitāti mātītei, tādējādi norādot, ka dasatinibs var iedarboties selektīvi toksiski uz reproduktīvo sistēmu, sākot no implantācijas līdz pat organoģenēzes beigām.

Pelēm dasatinibs ierosināja imūnsupresiju, kas bija devas atkarīga, un to efektīvi varēja kontrolēt, samazinot devu un/vai mainot dozēšanas shēmu. Dasatinībam bija fototoksisks potenciāls *in vitro neutral red uptake* fototoksicitātes testā peļu fibroblastos. Dasatinibs netika uzskatīts par fototoksisku *in vivo* pēc vienreizējas perorālas devas ievadīšanas bezspalvu peļu mātītēm, ja iedarbība 3 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem pēc ieteicamās terapeitiskās devas lietošanas (pamatojoties uz AUC).

Divus gadus ilgā kancerogēnēzes pētījumā žurkām lietoja perorālas dasatiniba devas 0,3, 1 un 3 mg/kg dienā. Lietojot lielāko devu, iedarbība plazmā (AUC) kopumā bija līdzvērtīga iedarbībai, ko novēro cilvēkam, lietojot ieteicamās sākumdevas no 100 līdz 140 mg dienā. Novēroja statistiski nozīmīgu dzemdes un dzemdes kakla plakanšūnu vēža un papilomu kombinētās sastopamības palielināšanos lielu devu saņēmušajām mātītēm un prostatas adenomas sastopamības palielināšanos mazu devu saņēmušajiem tēviņiem. Žurku kancerogēnēzes pētījumā iegūto datu nozīme cilvēkam nav zināma.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Hidroksiopropilceluloze

Mikrokristāliskā celuloze

Metakrilskābe - metakrilāta kopolimērs (1:2)

Talks

Kroskarmelozes nātrijs sāls

Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Vidējas virknes triglicerīdi

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

12 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Dasatinib Accordpharma 20 mg, 50 mg un 70 mg apvalkotās tabletes

Al/Al blisteri (blisteri vai perforēti dozējamo vienību blisteri).

Kartona kastīte, kas satur 56 vai 60 apvalkotās tabletes blisteros.

Kartona kastīte, kas satur 56 x 1 vai 60 x 1 apvalkotās tabletes perforētos dozējamo vienību blisteros.

Dasatinib Accordpharma 80 mg, 100 mg, 140 mg apvalkotās tabletes

Al/Al blisteri (blisteri vai perforēti dozējamo vienību blisteri).

Kartona kastīte, kas satur 30 vai 56 apvalkotās tabletes blisteros.

Kartona kastīte, kas satur 30 x 1 vai 56 x 1 apvalkotās tabletes perforētos dozējamo vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Rīkojoties ar tabletēm, kuras netīšām ir sadrupušas vai salauztas, ieteicams izmantot lateksa vai nitrila cimdus, lai minimizētu risku iedarbībai uz ādu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Dasatinib Accordpharma 20 mg apvalkotās tabletes

EU/1/21/1541/001

EU/1/21/1541/002

EU/1/21/1541/003

EU/1/21/1541/004

Dasatinib Accordpharma 50 mg apvalkotās tabletes

EU/1/21/1541/005

EU/1/21/1541/006

EU/1/21/1541/007

EU/1/21/1541/008

Dasatinib Accordpharma 70 mg apvalkotās tabletes

EU/1/21/1541/009

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

Dasatinib Accordpharma 80 mg apvalkotās tabletes

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

Dasatinib Accordpharma 100 mg apvalkotās tabletes

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

Dasatinib Accordpharma 140 mg apvalkotās tabletes

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās atļaujas izsniegšanas datums: 2022. gada 24. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

▪ Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

▪ Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE BLISTERU IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dasatinib Accordpharma 20 mg apvalkotās tabletes
dasatinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg dasatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: satur laktozes monohidrātu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
56 x 1 apvalkotās tabletes
60 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dasatinib Accordpharma 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dasatinib Accordpharma 20 mg tabletes
dasatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE BLISTERU IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dasatinib Accordpharma 50 mg apvalkotās tabletes
dasatinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg dasatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: satur laktozes monohidrātu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
56 x 1 apvalkotās tabletes
60 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dasatinib Accordpharma 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dasatinib Accordpharma 50 mg tabletes
dasatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE BLISTERU IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dasatinib Accordpharma 70 mg apvalkotās tabletes
dasatinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 70 mg dasatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: satur laktozes monohidrātu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
56 x 1 apvalkotās tabletes
60 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dasatinib Accordpharma 70 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dasatinib Accordpharma 70 mg tabletes
dasatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE BLISTERU IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dasatinib Accordpharma 80 mg apvalkotās tabletes
dasatinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg dasatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: satur laktozes monohidrātu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
30 x 1 apvalkotās tabletes
56 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dasatinib Accordpharma 80 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dasatinib Accordpharma 80 mg tabletes
dasatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE BLISTERU IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dasatinib Accordpharma 100 mg apvalkotās tabletes
dasatinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg dasatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: satur laktozes monohidrātu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
30 x 1 apvalkotās tabletes
56 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dasatinib Accordpharma 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dasatinib Accordpharma 100 mg tabletes
dasatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE BLISTERU IEPAKOJUMAM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dasatinib Accordpharma 140 mg apvalkotās tabletes
dasatinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 140 mg dasatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: satur laktozes monohidrātu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
30 x 1 apvalkotās tabletes
56 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dasatinib Accordpharma 140 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dasatinib Accordpharma 140 mg tabletes
dasatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Dasatinib Accordpharma 20 mg apvalkotās tabletes
Dasatinib Accordpharma 50 mg apvalkotās tabletes
Dasatinib Accordpharma 70 mg apvalkotās tabletes
Dasatinib Accordpharma 80 mg apvalkotās tabletes
Dasatinib Accordpharma 100 mg apvalkotās tabletes
Dasatinib Accordpharma 140 mg apvalkotās tabletes
Dasatinib

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Dasatinib Accordpharma un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Dasatinib Accordpharma lietošanas
3. Kā lietot Dasatinib Accordpharma
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Dasatinib Accordpharma
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Dasatinib Accordpharma un kādam nolūkam tās lieto

Dasatinib Accordpharma satur aktīvo vielu dasatinibu. Šīs zāles lieto hroniskas mieloleikozes (HML) ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem vismaz no 1 gada vecuma. Leikoze ir balto asins šūnu vēzis. Baltās asins šūnas parasti palīdz organismam cīnīties ar infekciju. Cilvēkiem ar HML baltās asins šūnas, ko sauc par granulocītiem, sāk augt nekontrolēti. Dasatinib Accordpharma kavē šo leikozes šūnu augšanu.

Dasatinib Accordpharma lieto arī Filadelfijas hromosomas pozitīvas (Ph+) akūtas limfoleikozes (ALL) ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem vismaz no viena gada vecuma, un limfoīdo blastu hroniskas mieloleikozes (HML) ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav uzlabošanās pēc iepriekšējās terapijas. Cilvēkiem ar ALL baltās asins šūnas, ko sauc par limfocītiem, vairojas pārāk ātri un dzīvo pārāk ilgi. Dasatinib Accordpharma kavē šo leikozes šūnu augšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Dasatinib Accordpharma darbību vai to, kāpēc šīs zāles tika Jums parakstītas, jautājiet ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Dasatinib Accordpharma lietošanas

Nelietojiet Dasatinib Accordpharma šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret dasatinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja Jūs varētu būt alerģisks, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Dasatinib Accordpharma lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jūs lietojat **zāles asins šķidrināšanai** vai zāles asins recekļu novēršanai (skatīt „Citas zāles un Dasatinib Accordpharma”);
- ja Jums ir vai kādreiz bija aknu vai sirds slimības;

- ja Jums parādās **apgrūtināta elpošana, sāpes krūškurvī vai klepus** Dasatinib Accordpharma lietošanas laikā: tas var liecināt par šķidrums uzkrāšanos plaušās vai krūškurvī (kas varētu būt biežāk pacientiem, vecākiem par 65 gadiem) vai par izmaiņām plaušu asinsvados;
- ja Jums kādreiz ir bijusi vai šobrīd varētu būt B hepatīta vīrusa infekcija. Tas ir tādēļ, ka Dasatinib Accordpharma var izraisīt B hepatīta atkārtēšanos, kas dažos gadījumos var izraisīt nāvi. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts rūpīgi izmeklēs pacientus, vai viņiem nav šīs infekcijas pazīmju;
- ja Jums, lietojot Dasatinib Accordpharma, rodas zilumi, asiņošana, drudzis, nogurums un apjukums, sazinieties ar ārstu. Tās var būt asinsvadu bojājumu, ko sauc par trombotisko mikroangiopātiju (TMA) pazīmes.

Ārsts regulāri kontrolēs Jūsu stāvokli, vai Dasatinib Accordpharma ir vēlamā iedarbība. Dasatinib Accordpharma lietošanas laikā Jums regulāri veiks arī asins analīzes.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem, kas jaunāki par vienu gadu. Dasatinib Accordpharma lietošanas pieredze šajā vecuma grupā ir ierobežota. Bērniem, kuri lieto Dasatinib Accordpharma, rūpīgi kontrolēs kaulu augšanu un attīstību.

Citas zāles un Dasatinib Accordpharma

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Dasatinib Accordpharma galvenokārt pārveidojas aknās. Noteiktas zāles, lietojot kopā ar dasatinibu, var ietekmēt Dasatinib Accordpharma iedarbību.

Kopā ar Dasatinib Accordpharma nedrīkst lietot šādas zāles:

- ketokonazols, itrakonazols – tās ir **pretsēnīšu** zāles;
- eritromicīns, klaritromicīns, telitromicīns – tās ir **antibiotikas**;
- ritonavīrs - tās ir **pretvīrusu zāles**;
- fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls - tās ir zāles **epilepsijas** ārstēšanai;
- rifampicīns - tās ir zāles **tuberkulozes** ārstēšanai;
- famotidīns, omeprazols - tās ir zāles, kas **bloķē kuņģa skābes izdalīšanos**;
- asinszāle (zināma arī kā *Hypericum perforatum*) – augu valsts līdzeklis, ko var iegādāties bez receptes **depresijas** un citu stāvokļu ārstēšanai.

Nelietojiet zāles, kas neitralizē kuņģa skābi (**antacīdie līdzekļi**, tādi kā, alumīnija hidroksīds vai magnija hidroksīds), **2 stundas pirms vai 2 stundas pēc Dasatinib Accordpharma lietošanas.**

Pastāstiet ārstam, ja lietojat zāles **asins šķidrināšanai** vai asins recekļu novēršanai.

Dasatinib Accordpharma kopā ar uzturu un dzērienu

Nelietojiet Dasatinib Accordpharma kopā ar greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, **nekavējoties pastāstiet to ārstam.** **Dasatinib Accordpharma nedrīkst lietot grūtniecības laikā**, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ārsts pārrunās ar Jums iespējamo risku, kas saistīts ar Dasatinib Accordpharma lietošanu grūtniecības laikā. Gan vīriešiem, gan sievietēm Dasatinib Accordpharma lietošanas laikā ir ieteicams lietot efektīvu kontracepciju.

Informējiet ārstu, ja barojat bērnu ar krūti. Dasatinib Accordpharma lietošanas laikā Jums jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ievērojiet īpašu piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, ja Jums ir blakusparādības, piemēram, reibonis un neskaidra redze.

Dasatinib Accordpharma satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesamība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Dasatinib Accordpharma satur izopropilspirtu

Šīs zāles satur izopropilspirtu kā ražošanas procesa atlikumu.

3. Kā lietot Dasatinib Accordpharma

Dasatinib Accordpharma parakstīs Jums tikai ārsts, kuram ir pieredze leikozes ārstēšanā. Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Dasatinib Accordpharma ir paredzēts pieaugušajiem un bērniem vismaz no 1 gada vecuma.

Ieteicamā sākotnējā deva pieaugušiem pacientiem ar HML hroniskajā fāzē ir 100 mg vienu reizi dienā.

Ieteicamā sākotnējā deva pieaugušiem pacientiem ar HML akcelerācijas fāzē vai blastu krīzē vai Ph+ ALL ir 140 mg vienu reizi dienā.

Devu bērniem ar HML hroniskā fāzē vai Ph+ ALL nosaka, pamatojoties uz ķermeņa masu. Dasatinib Accordpharma lieto iekšķīgi vienu reizi dienā vai nu Dasatinib Accordpharma tablešu veidā, vai dasatiniba pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai veidā. Dasatinib Accordpharma tabletes nav ieteicamas pacientiem, kuri sver mazāk nekā 10 kg. Pacientiem, kuri sver mazāk nekā 10 kg un kuri nevar norīt tabletes, jālieto pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Pārejot no vienas zāļu formas uz otru (t.i., tabletēm un iekšķīgi lietojamu suspensiju), var mainīties zāļu deva, tādēļ Jums nevajadzētu mainīt zāļu formu.

Ārsts izlems par pareizo zāļu formu un devu, ņemot vērā Jūsu ķermeņa masu, jebkuras blakusparādības un atbildes reakciju uz ārstēšanu. Sākotnējā Dasatinib Accordpharma deva bērniem tiek aprēķināta, ņemot vērā ķermeņa masu, kā parādīts zemāk:

Ķermeņa masa (kg)^a	Dienas deva (mg)
no 10 līdz mazāk nekā 20 kg	40 mg
no 20 līdz mazāk nekā 30 kg	60 mg
no 30 līdz mazāk nekā 45 kg	70 mg
vismaz 45 kg	100 mg

^a Tablete nav ieteicama pacientiem, kuri sver mazāk nekā 10 kg; šiem pacientiem jālieto pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Bērniem līdz 1 gada vecumam nevar sniegt ieteikumus par Dasatinib Accordpharmadevu.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanu, ārsts var ieteikt lielāku vai mazāku devu, vai pat uz neilgu laiku pārtraukt ārstēšanu. Lielāku vai mazāku devu iegūšanai var būt nepieciešams lietot dažāda stipruma tablešu kombinācijas.

Kā lietot Dasatinib Accordpharma

Lietojiet tabletes katru dienu vienā un tajā pašā laikā. Norijiet tabletes veselas. **Nesasmalciniet, nedaliet un nekošļājiet tās.** Nelietojiet izšķīdušas tabletes. Jūs nevarat būt pārliecināti, ka saņemsiet nepieciešamo devu, ja Jūs sasmalcināsiet, sadalīsiet, sakošļāsiet vai izšķīdināsiet tabletes. Dasatinib Accordpharma tabletes var lietot ēšanas laikā vai starp ēdienreizēm.

Īpaši norādījumi par rīkošanos ar Dasatinib Accordpharma

Maz ticams, ka Dasatinib Accordpharma tabletes sadrups. Tomēr, ja tā notiek, personām, izņemot pacientus, rīkojoties ar Dasatinib Accordpharma, jālieto cimdi.

Cik ilgi lietot Dasatinib Accordpharma

Lietojiet Dasatinib Accordpharma katru dienu, kamēr ārsts liks pārtraukt. Pārliedzieties, ka esat lietojis Dasatinib Accordpharma tik ilgi, cik to parakstījis ārsts.

Ja esat lietojis Dasatinib Accordpharma vairāk nekā noteikts

Ja nejausi esat lietojis parāk daudz tablešu, **nekavējoties** informējiet ārstu. Jums var būt nepieciešama ārsta uzraudzība.

Ja esat aizmirsis lietot Dasatinib Accordpharma

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti. Lietojiet nākošo devu paredzētajā laikā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

- **Visas turpmāk minētās var būt nopietnu blakusparādību pazīmes:**
- ja Jums ir sāpes krūškurvī, apgrūtināta elpošana, klepus un ģībonis;
- ja Jums parādās **negaidīta asiņošana vai zilumi** bez savainojuma;
- ja Jūs ievērojat asinis vemjot, fēcēs vai urīnā, vai ja fēces ir melnā krāsā;
- ja Jums parādās **infekcijas pazīmes**, piemēram, drudzis, izteikti drebuļi;
- ja Jums ir drudzis, iekaisusi mutes vai rīkles gļotāda, ādas un/vai gļotādas pārklājas ar pūslīšiem vai lobās.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja novērojat kādu no iepriekš minētajām pazīmēm.

Ļoti biežas blakusparādības (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- **Infekcijas** (tajā skaitā bakteriālas, vīrusu un sēnīšu).
- **Sirds un plaušas:** elpas trūkums.
- **Greimošanas traucējumi:** caureja, nelabums (slikta dūša, vemšana).
- **Āda, mati, acis, vispārēji:** izsitumi uz ādas, drudzis, sejas, plaukstu, pēdu pietūkums, galvassāpes, nogurums vai nespēks, asiņošana.
- **Sāpes:** sāpes muskuļos (terapijas laikā vai pēc tās pārtraukšanas), sāpes vēderā.
- **Izmeklējumi var liecināt par:** samazinātu trombocītu skaitu, samazinātu balto asins šūnu skaitu (neitropēnija), anēmiju, šķidrumu telpā ap plaušām.

Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- **Infekcijas:** pneimonija, *herpes* vīrusa infekcija (tajā skaitā citomegalovīrusa — CMV), augšējo elpceļu infekcija, nopietna asins vai audu infekcija (tajā skaitā retāk novēroti gadījumi ar letālu iznākumu).
- **Sirds un plaušas:** sirdsklauves, neregulāra sirdsdarbība, sastrēguma sirds mazspēja, sirds muskuļa vājums, paaugstināts asinsspiediens, paaugstināts asinsspiediens plaušās, klepus.
- **Greimošanas traucējumi:** ēstgribas traucējumi, garšas traucējumi, vēdera uzpūšanās vai apjoma palielināšanās, resnās zarnas iekaisums, aizcietējums, grēmas, čūlas mutē, ķermeņa masas palielināšanās, ķermeņa masas samazināšanās, gastrīts.
- **Āda, mati, acis, vispārēji:** ādas tirpšana, ādas nieze, sausa āda, pinnes, ādas iekaisums, pastāvīga dzīkstēšana ausīs, matu izkrišana, pastiprināta svīšana, redzes traucējumi (tajā skaitā neskaidra redze un traucēta redze), sausā acs, zemādas asinsizplūdums, depresija, bezmiegs, pietūkums, reibonis, sasitums (zilumu veidošanās), anoreksija, miegainība, vispārēja tūska.
- **Sāpes:** sāpes locītavās, muskuļu vājums, sāpes krūškurvī, sāpes ap plaukstām un pēdām, drebuļi, muskuļu un locītavu stīvums, muskuļu spazmas.
- **Izmeklējumi var liecināt par:** šķidrumu telpā ap sirdi, šķidrumu plaušās, aritmiju, neitropēniju ar drudzi, asiņošanu kuņģa-zarnu traktā, augstu urīnskābes līmeni asinīs.

Retākas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- **Sirds un plaušas:** sirdslēkme (tai skaitā ar letālu iznākumu), sirds (saistaudu apvalka) apvalka iekaisums, neregulāra sirdsdarbība, sāpes krūškurvī, jo sirds netiek pietiekami apgādāta ar asinīm (stenokardija), zems asinsspiediens, elpceļu sašaurināšanās, kas var apgrūtināt elpošanu, astma, paaugstināts asinsspiediens plaušu artērijās (asinsvados).

- **Greimošanas traucējumi:** aizkuņģa dziedzera iekaisums, peptiska čūla, barības vada iekaisums, vēdera pietūkums, ādas ap anālo kanālu plīsumi, apgrūtināta rīšana, žultspūšļa iekaisums, žultsvadu nosprostojums, kuņģa-barības vada atvilkis (stāvoklis, kad kuņģa skābe un pārējais saturs nonāk atpakaļ rīklē).
- **Āda, mati, acis, vispārēji:** alergiska reakcija, tajā skaitā jutīgi, sarkani mezgli ādā (mezglainā eritēma), trauksme, apjukums, garastāvokļa svārstības, samazināta dzimumtieksme, gēbšana, trīce, acs iekaisums, kas izraisa apsārtumu un sāpes, ādas slimība, kurai raksturīgi sāpīgi, sarkani, labi norobežoti plankumi, kā arī pēkšņš drudzis un palielināts leukocītu skaits (neitrofilā dermatoze), dzirdes zudums, jutība pret gaismu, redzes traucējumi, pastiprināta asarošana, ādas krāsas izmaiņas, zemādas taukaudu iekaisums, ādas čūla, pūšļu veidošanās ādā, nagu bojājumi, matu bojājumi, plauktu-pēdu sindroms, nieru mazspēja, bieža urinēšana, krūšu palielināšanās vīriešiem, menstruālā cikla traucējumi, vispārējs vājums un diskomforts, vājāka vairogdziedzera darbība, līdzsvara traucējumi staigājot, osteonekroze (slimība, kad kaulaudu apasiņošanas samazināšanās var izraisīt kaulaudu zudumu un bojāeju), artrīts, ādas tūska jebkurā ķermeņa daļā.
- **Sāpes:** vēnas iekaisums, kas var izraisīt apsārtumu, jutību un pietūkumu, cīpslas iekaisums.
- **Galvas smadzenes:** atmiņas zudums.
- **Izmeklējumi var liecināt par:** patoloģiskiem asins analīžu rezultātiem un iespējamiem nieru darbības traucējumiem, ko izraisa audzēja sabrukšanas atliekvielas (audzēja līzes sindroms), zemu albumīna līmeni asinīs, mazu limfocītu (balto asins šūnu veids) skaitu asinīs, augstu holesterīna līmeni asinīs, limfmezglu tūska, asiņošanu galvas smadzenēs, neregulāru sirds elektrisko aktivitāti, palielinātu sirdi, aknu iekaisumu, olbaltumvielām urīnā, paaugstinātu kreatīna fosfokināzes (enzīms, kas atrodas galvenokārt sirdī, smadzenēs un skeleta muskuļos) līmeni, paaugstinātu troponīna līmeni (troponīns ir enzīms, kas galvenokārt atrodas sirdī un skeleta muskuļos), paaugstinātu gamma-glutamīltransferāzes līmeni (gamma glutamīltransferāze ir enzīms, kas galvenokārt atrodas aknās), pienaina izskata šķidrumu ap plaušām (hilotoraksu).

Retas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- **Sirds un plaušas:** paplašināts sirds labais kambaris, sirds muskuļa iekaisums, dažādas izpausmes, kuras izraisa sirds muskuļa apasiņošanas traucējumi (akūts koronārs sindroms), sirds apstāšanās (sirds sūknēto asiņu plūsmas apstāšanās), sirds vainagartēriju slimība, sirds un plaušu apvalku audu iekaisums, asins trombu veidošanās, asins trombu veidošanās plaušās.
- **Greimošanas traucējumi:** neaizstājama uzturvielu, piemēram, olbaltumu, zudums no greimošanas sistēmas, zarnas nosprostojums, anālās atveres fistula (patoloģisks kanāls starp anālo atveri un ādu ap to), nieru darbības traucējumi, diabēts.
- **Āda, mati, acis, vispārēji:** krampji, redzes nerva iekaisums, kas var izraisīt pilnīgu vai daļēju redzes zudumu, zilganvioleti plankumi uz ādas, patoloģiski pastiprināta vairogdziedzera aktivitāte, vairogdziedzera iekaisums, ataksija (muskuļu koordinācijas traucējumi), iešanas traucējumi, spontāns aborts, ādas asinsvadu iekaisums, ādas fibroze.
- **Galvas smadzenes:** insults, īslaicīga neiroloģisku traucējumu epizode, ko izraisa apasiņošanas traucējumi, sejas nerva paralīze, demence.
- **Imūnā sistēma:** smagas alergiskas reakcijas.
- **Skeleta-muskuļu sistēma un saistaudi:** aizkavēta kaulu noapaļoto galu, kas veido locītavas (epifīzes) slēgšanās; lēnāka vai kavētā augšana.

Citas blakusparādības, par kurām ziņots un kuru biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- plaušu iekaisums;
- kuņģa vai zarnu asiņošana, kas var būt letāla;
- B hepatīta infekcijas atkārtotāšanās (reaktivācija), ja iepriekš bijis B hepatīts (aknu infekcija);
- drudzis, pūslīši uz ādas un čūlu veidošanās gļotādās;
- nieru slimība ar tādiem simptomiem kā tūska un novirzes laboratorisko testu rezultātos, piemēram, olbaltumvielas urīnā un zems olbaltumvielu līmenis asinīs;
- asinsvadu bojājumi, kas pazīstami kā trombotiska mikroangiopātija (TMA), tai skaitā samazināts sarkano asins šūnu skaits, samazināts trombocītu skaits un asins recekļu veidošanās.

Ārstēšanas laikā ārsts pārbaudīs, vai Jums nav parādījušās kādas no šīm blakusparādībām.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju*. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Dasatinib Accordpharma

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera vai kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija Ko Dasatinib Accordpharma satur

- Aktīvā viela ir dasatinibs. Katra apvalkotā tablete satur 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg vai 140 mg dasatiniba.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - *tabletes kodols*: laktozes monohidrāts (skatīt 2. sadaļu "Dasatinib Accordpharma satur laktozi"); hidroksipropilceluloze; mikrokristāliskā celuloze; metakrilskābe - metakrilāta kopolimērs (1:2); talks; kroskarmelozes nātrija sāls; magnija stearāts;
 - *apvalks*: hipromeloze (E464); titāna dioksīds (E171); vidējas virknes triglicerīdi.

Dasatinib Accordpharma ārējais izskats un iepakojums

Dasatinib Accordpharma 20 mg: apvalkotā tablete ir balta vai gandrīz balta, apaļa apvalkotā tablete, 5,6 mm diametrā, ar uzrakstu "DAS" vienā pusē un "20" otrā pusē.

Dasatinib Accordpharma 50 mg: apvalkotā tablete ir balta vai gandrīz balta, ovāla apvalkotā tablete 5,7 x 10,6 mm, ar uzrakstu "DAS" vienā pusē un "50" otrā pusē.

Dasatinib Accordpharma 70 mg: apvalkotā tablete ir balta vai gandrīz balta, apaļa apvalkotā tablete, 8,7 mm diametrā, ar uzrakstu "DAS" vienā pusē un "70" otrā pusē.

Dasatinib Accordpharma 80 mg: apvalkotā tablete ir balta vai gandrīz balta, trīsstūrveida apvalkotā tablete, 9,9 x 10,2 mm, ar uzrakstu "DAS" vienā pusē un "80" otrā pusē.

Dasatinib Accordpharma 100 mg: apvalkotā tablete ir balta vai gandrīz balta, ovāla apvalkotā tablete, 7,1 x 14,5 mm, ar uzrakstu "DAS" vienā pusē un "100" otrā pusē.

Dasatinib Accordpharma 140 mg: apvalkotā tablete ir balta vai gandrīz balta, apaļa apvalkotā tablete, 11 mm diametrā, ar uzrakstu "DAS" vienā pusē un "140" otrā pusē.

Dasatinib Accordpharma 20 mg, 50 mg vai 70 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas kartona kastītēs, kas satur 56 vai 60 apvalkotās tabletes, un kartona kastītēs, kas satur 56 x 1 vai 60 x 1 apvalkotās tabletes perforētos dozējumu vienību blisteros.

Dasatinib Accordpharma 80 mg, 100 mg vai 140 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas kartona kastītēs, kas satur 30 vai 56 apvalkotās tabletes, un kartona kastītēs, kas satur 30 x 1 vai 56 x 1 apvalkotās tabletes perforētos dozējumu vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.