

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Dasatinib Accord 20 mg filmuhúðaðar töflur
Dasatinib Accord 50 mg filmuhúðaðar töflur
Dasatinib Accord 70 mg filmuhúðaðar töflur
Dasatinib Accord 80 mg filmuhúðaðar töflur
Dasatinib Accord 100 mg filmuhúðaðar töflur
Dasatinib Accord 140 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Dasatinib Accord 20 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg dasatinib.

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 27 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Dasatinib Accord 50 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg dasatinib.

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 67,5 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Dasatinib Accord 70 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 70 mg dasatinib.

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 94,5 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Dasatinib Accord 80 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg dasatinib.

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 108 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Dasatinib Accord 100 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg dasatinib.

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 135,0 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Dasatinib Accord 140 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 140 mg dasatinib.

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 189 mg af laktósa (sem einhýdrati).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Dasatinib Accord 20 mg filmuhúðaðar töflur
Hvítar til beinhvítar, kringlóttar húðaðar töflur, 5,6 mm í þvermál, með „DAS“ greypt í aðra hliðina og

„20“ í hina.

Dasatinib Accord 50 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar til beinhvítar sporöskjulaga, 5,7 x 10,6 mm húðaðar töflur með „DAS“ greipt í aðra hliðina og „50“ í hina.

Dasatinib Accord 70 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar til beinhvítar, kringlóttar húðaðar töflur, 8,7 mm í þvermál, með „DAS“ greipt í aðra hliðina og „70“ í hina.

Dasatinib Accord 80 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar til beinhvítar, 9,9 x 10,2 mm þríhyrningslaga, húðaðar töflur með „DAS“ greipt í aðra hliðina og „80“ í hina.

Dasatinib Accord 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar til beinhvítar, sporöskjulaga, 7,1 x 14,5 mm húðaðar töflur með „DAS“ greipt í aðra hliðina og „100“ í hina.

Dasatinib Accord 140 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar til beinhvítar, kringlóttar húðaðar töflur, 11 mm í þvermál með „DAS“ greipt í aðra hliðina og „140“ í hina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Dasatinib Accord er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með:

- Ph+ brátt eitilfrumukrabbamein (acute lymphoblastic leukaemia (ALL)), sem eru ónæmir fyrir eða þola ekki fyrri meðferð.

Dasatinib Accord er ætlað til meðferðar hjá börnum með:

- nýlega greint Ph+ brátt eitilfrumukrabbamein (acute lymphoblastic leukaemia (ALL)) ásamt krabbameinslyfjameðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í greiningu og meðferð sjúklinga með hvítblæði á að hefja meðferðina.

Skammtar

Fullorðnir sjúklingar

Ráðlagður upphafsskammtur fyrir Ph+ ALL er 140 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.4).

Börn (Ph+ ALL)

Skammtar fyrir börn og unglinga byggjast á líkamsþyngd (sjá töflu 1). Dasatinib er gefið til inntöku einu sinni á dag sem Dasatinib Accord filmuhúðaðar töflur eða dasatinib mixtúrduft, dreifa. Skammtinn á að endurreikna á 3 mánaða fresti miðað við breytingar á líkamsþyngd eða oftar ef þörf krefur. Töflurnar eru ekki ætlaðar sjúklingum sem vega minna en 10 kg; hjá þeim sjúklingum á að nota mixtúru. Skammtaaukning eða -lækkun byggist á svörun sjúklings og hversu vel hann þolir lyfið. Reynsla af meðferð með Dasatinib Accord hjá börnum yngri en 1 árs er ekki fyrir hendi.

Dasatinib Accord filmuhúðaðar töflur og dasatinib mixtúrduft, dreifa eru ekki jafngild. Sjúklingar sem geta gleypst töflur og vilja skipta úr dasatinib mixtúru í Dasatinib Accord töflur eða sjúklingar sem geta ekki gleypst töflur og sem vilja skipta úr töflum í mixtúru geta gert það svo framarlega sem réttum skammtaleiðbeiningum fyrir lyfjaformið sé fylgt.

Ráðlagður upphafsdagsskammtur fyrir Dasatinib Accord töflur hjá börnum er í töflu 1.

Tafla 1: Skammtar Dasatinib Accord taflna hjá börnum með Ph+ ALL

Líkamsþyngd (kg) ^a	Dagsskammtur (mg)
10 til innan við 20 kg	40 mg
20 til innan við 30 kg	60 mg
30 til innan við 45 kg	70 mg
a.m.k. 45 kg	100 mg

^a Töflur eru ekki ráðlagðar hjá sjúklingum sem vega minna en 10 kg, hjá þeim sjúklingum á að nota mixtúru.

Meðferðarlengd

Í klínískum rannsóknum var meðferð með dasatinibi hjá fullorðnum með Ph+ ALL haldið áfram þar til sjúkdómurinn tók að versna eða sjúklingurinn þoldi meðferðina ekki lengur. Áhrif þess að stöðva meðferð eftir að litninga- eða sameindasvörun [þ.m.t. fullkominni litningasvörun (cytogenetic response (CcyR)), meiriháttar sameindasvörun (major molecular response (MMR)) og MR4,5] er náð, á langtímahorfur sjúkdómsins, hafa ekki verið könnuð.

Í klínískum rannsóknum var gjöf dasatinibs samfelld hjá börnum með Ph+ ALL, þar sem því var bætt við röð hefðbundinna krabbameinslyfja, í að hámarki tvö ár. Hjá sjúklingum sem fengu stofnfrumuígræðslu í kjölfarið má gefa dasatinib í eitt ár til viðbótar eftir ígræðslu. Til þess að fá ráðlagðan skammt er Dasatinib Accord fánlegt sem 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg og 140 mg filmuhúðaðar töflur. Skammtaaukning eða -lækkun byggist á svörun sjúklings og hversu vel hann þolir lyfið.

Skammtaaukning

Í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum með Ph+ ALL voru skammtar auknir í 180 mg einu sinni á dag (Ph+ ALL) hjá sjúklingum sem sýndu hvorki blóðgildasvörun (hematological response) né litningasvörun (cytogenetic response) við ráðlagðan upphafsskammt.

Ekki er mælt með skammtaaukningu hjá börnum með Ph+ ALL þar sem Dasatinib Accord er gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð hjá þessum sjúklingum.

Breyting á skömmtum vegna aukaverkana

Mergbæling

Í klínískum rannsóknum var tekist á við mergbælingu með skammtahléi, skammtalækkun eða meðferðinni var hætt. Blóðgjöf (blóðflögur eða rauð blóðkorn) var beitt eftir því sem við á. Vaxtarþættir blóðfrumna (hematopoietic growth factors) voru gefnir sjúklingum með viðvarandi mergbælingu. Leiðbeiningar um skammtaödlögum hjá fullorðnum eru teknar saman í töflu 2 og hjá börnum með Ph+ CML-CP í töflu 4. Leiðbeiningar fyrir börn með Ph+ ALL sem fá einnig krabbameinslyfjameðferð eru í sérstakri efnisgrein á eftir töflunum.

Tafla 2: Skammtabreytingar við daufkyrningafæð og blóðflagnafæð hjá fullorðnum sjúklingum

Ph+ ALL hjá fullorðnum (upphafsskammtur 140 mg einu sinni á dag)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l og/eða blóðflögur < 10 x 10 ⁹ /l	1. Kannið hvort frumufæð tengist hvítblæði (mergskoðun eða vefjasýni). 2. Ef frumufæð tengist ekki hvítblæði, skal hætta meðferðinni þar til ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l og blóðflögur ≥ 20 x 10⁹/l. Síðan skal hefja meðferð aftur með upphaflegum byrjunarskammti. 3. Ef frumufæð tekur sig upp aftur, skal endurtaka lið 1 og halda áfram með minni skammt þ.e. 100 mg einu sinni á dag (í annarri lotu) eða 80 mg einu sinni á dag (í þriðju lotu). 4. Ef frumufæð tengist hvítblæði skal hugsanlega auka skammt í 180 mg einu sinni á dag.
---	---	--

ANC = heildar daufkyrningafjöldi

Hjá börnum með Ph+ ALL er skammtaaðlögun ekki ráðlögð ef 1. til 4. stigs eitruverkanir á blóðmynd koma fram. Ef daufkyrningafæð og/eða blóðflagnafæð verða til þess að meira en 14 daga töf verður á næstu fjöllyfjagjöf á að gera hlé á meðferð með dasatiníbi og hefja síðan meðferð á ný á sama skammtabili um leið og næsta fjöllyfjagjöf hefst. Ef daufkyrningafæð og/eða blóðflagnafæð er viðvarandi og næstu fjöllyfjagjöf er seinkað um 7 daga til viðbótar á að meta beinmerg með tilliti til frumumagns og hlutfalls kímfrumna. Ef frumumagn í merg er <10% á að gera hlé á meðferð með dasatiníbi þangað til ANC >500/μl (0,5 x 10⁹/l), þá má hefja meðferð á ný með fullum skammti. Ef frumumagn í merg er >10% má íhuga hvort hefja elgi meðferð með dasatiníbi á ný.

Aukaverkanir sem ekki tengjast blóðmynd

Ef meðalalvarleg aukaverkun af 2. gráðu, sem tengist ekki blóðmynd, kemur fram við notkun dasatiníbs, skal gera hlé á meðferð þar til aukaverkunin er horfin eða ástandið orðið eins og við upphaf meðferðar. Hefja skal meðferð að nýju með sama skammti þegar aukaverkun kemur fram í fyrsta skipti en minnka skammt ef um endurtekna aukaverkun er að ræða. Ef alvarleg aukaverkun af 3. eða 4. gráðu sem ekki tengist blóðmynd kemur fram við notkun dasatiníbs verður að gera hlé á meðferð þar til búið er að yfirvinna aukaverkunina. Þá má hefja meðferð að nýju með minni skammti eins og við á eftir alvarleika aukaverkunarinnar. Fyrir sjúklinga með Ph+ ALL sem fá 140 mg einu sinni á dag er ráðlagt að minnka skammt í 100 mg einu sinni á dag og ef þörf krefur skal minnka skammt enn frekar úr 100 mg í 50 mg einu sinni á dag. Hjá börnum með Ph+ ALL með aukaverkanir sem ekki tengjast blóðmynd á að minnka skammta um eitt skammtaþrep ef nauðsyn krefur samkvæmt leiðbeiningum um skammtaminnkun fyrir aukaverkanir á blóðmynd sem lýst er hér á undan.

Vökvasöfnun í brjóstholi

Ef vökvasöfnun í brjóstholi greinist skal gera hlé á dasatiníbgjöf þar til sjúklingur hefur verið skoðaður, er einkennalaus eða er eins og við upphaf meðferðar. Íhuga skal meðferð með þvagræsilyfjum eða barksterum eða hvorutveggja samtímis ef aukaverkunin hefur ekki lagast á u.þ.b. tæpri viku (sjá kafla 4.4 og 4.8). Þegar búið er að yfirvinna aukaverkun sem kemur fram í fyrstu meðferðarlotu skal íhuga að hefja meðferð að nýju með sama skammti af dasatiníbi. Þegar búið er að yfirvinna aukaverkun sem kemur fram í næstu meðferðarlotu, skal hefja meðferð að nýju með dasatiníbi með næstu skammtastærð fyrir neðan. Þegar búið er að yfirvinna alvarlega aukaverkun (af 3. eða 4. gráðu) er hægt að hefja meðferð að nýju með minni skammti eins og við á eftir alvarleika aukaverkunarinnar.

Minnkun skammta við samhliðanotkun öflugra CYP3A4 hemla

Forðast á notkun öflugra CYP3A4 hemla og greipaldinsafa samhliða Dasatinib Accord (sjá kafla 4.5). Ef hægt er ætti að velja aðra meðferð samhliða sem er án eða með lágmarksensímhómlun. Ef

nauðsynlegt er að gefa Dasatinib Accord ásamt öflugum CYP3A4 hemli á að íhuga að minnka skammta í:

- 40 mg daglega fyrir sjúklinga sem fá Dasatinib Accord 140 mg töflu daglega.
- 20 mg daglega fyrir sjúklinga sem fá Dasatinib Accord 100 mg töflu daglega.
- 20 mg daglega fyrir sjúklinga sem fá Dasatinib Accord 70 mg töflu daglega.

Hjá sjúklingum sem fá Dasatinib Accord 60 mg eða 40 mg daglega á að íhuga hlé á skömmtum Dasatinib Accord þar til notkun CYP3A4 hemils er hætt eða skipta í minni skammt með mixtúru (sjá samantekt á eiginleikum dasatinib mixtúrudufti, dreifu). Gera á ráð fyrir u.þ.b. einnar viku útskolunartímabili eftir að notkun hemils er hætt áður en notkun Dasatinib Accord er hafin á ný.

Gert er ráð fyrir að minnkaðir skammtar Dasatinib Accord aðlagi flatarmál undir kúrfu (AUC) að því bili sem var án CYP3A4 hemla; þó eru klínískar upplýsingar ekki fyrirbyggjandi við þessa skammtaaðlögun hjá sjúklingum sem fá öfluga CYP3A4 hemla. Ef Dasatinib Accord þolist ekki eftir að skammtar hafa verið minnkaðir á að hætta notkun öfluga CYP3A4 hemilsins eða gera hlé á notkun Dasatinib Accord þar til notkun hemilsins hefur verið hætt. Gera á ráð fyrir u.þ.b. einnar viku útskolunartímabili eftir að notkun hemilsins er hætt áður en skammtur Dasatinib Accord er aukinn.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Enginn marktækur aldurstengdur munur á lyfjahvörfum hefur komið fram hjá þessum sjúklingum í klínískum rannsóknum. Engar sértækar ráðleggingar um skammta eru nauðsynlegar fyrir aldraða.

Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar með vægt skerta, meðalskerta eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi geta fengið ráðlagðan upphafsskammt. Samt sem áður á að nota Dasatinib Accord með varúð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á dasatinibi hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Þar sem úthreinsun dasatinibs og umbrotsefna þess er < 4% er ekki gert ráð fyrir minnkaðri heildarúthreinsun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Lyfjagjöf

Gefa á Dasatinib Accord til inntöku.

Filmuhúðuðu töflurnar má hyorki mylja, brjóta né tryggja til að viðhalda samræmingu í skömmtun og minnka hættuna á snertingu lyfsins við húð, þær á að gleypa heilar. Ekki á að sundra filmuhúðuðum töflum í vökva þar sem útsetning hjá sjúklingum sem fá sundraða töflu er minni en hjá þeim sem gleypa heila töflu. Dasatinib mixtúra er einnig fánleg fyrir börn með Ph+ ALL sem geta ekki gleypst töflur. Dasatinib Accord má taka með mat eða án og á alltaf að taka á sama tíma sólarhrings, annaðhvort að morgni eða að kvöldi (sjá kafla 5.2). Dasatinib Accord á ekki að taka með greipaldini eða greipaldinsafa (sjá kafla 4.5).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Klínískt mikilvægar milliverkanir

Dasatinib er hvarfefni og hemill fyrir cytochrome P450 (CYP) 3A4. Því eru milliverkanir við lyf sem gefin eru samtímis og umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 eða breyta virkni þess hugsanlegar (sjá kafla 4.5).

Samhliðanotkun dasatinibs og lyfja eða efna sem eru öflugir CYP3A4 hemlar (t.d. ketoconazol, itraconazol, erythromycin, clarithromycin, ritonavir, telithromycin, greipaldinsafi) getur aukið útsetningu fyrir dasatinibi. Því er ekki mælt með samhliðanotkun dasatinibs og öflugra CYP3A4

hemla (sjá kafla 4.5).

Samhliðanotkun dasatinibs og lyfja sem hvetja CYP3A4 (t.d. dexamethason, phenytoin, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital eða náttúrulyfja sem innihalda *Hypericum perforatum*, einnig þekkt sem jóhannesarjurt) getur dregið marktækt úr útsetningu fyrir dasatinibi, sem hugsanlega eykur hættu á meðferðarbresti. Því ætti að velja önnur lyf, sem ekki eru eins öflugir CYP3A4 hvatar samhliðanotkun dasatinibs (sjá kafla 4.5).

Samhliðanotkun dasatinibs og hvarfefna CYP3A4 getur aukið útsetningu fyrir hvarfefnum CYP3A4. Því þarf að gæta varúðar þegar dasatinib er gefið samhliða hvarfefnum CYP3A4 með þröngt skammtabil, eins og astemizol, terfenadin, cisaprið, pimozið, kinidin, bepridil eða ergotalkalóíða (ergotamin, dihydroergotamin) (sjá kafla 4.5).

Samhliðanotkun dasatinibs og histamín-2 (H2) viðtakablokka (t.d. famotidin), prótónpumpuhemla (t.d. omeprazol) eða álhýdroxíð/magnesíumhýdroxíð getur dregið úr útsetningu fyrir dasatinibi. Því er ekki mælt með notkun H2-blokka og prótónpumpuhemla, og lyf sem innihalda álhýdroxíð/magnesíumhýdroxíð á að gefa minnst 2 klst. fyrir eða 2 klst. eftir gjöf dasatinibs (sjá kafla 4.5).

Sérstakir hópar

Samkvæmt niðurstöðum byggðum á rannsókn á lyfjahvörfum með stökum skammti geta sjúklingar með vægt skerta, meðalskerta eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi fengið ráðlagðan upphafsskammt (sjá kafla 5.2). Vegna takmarkana í þessari klínísku rannsókn er ráðlagt að gæta varúðar þegar dasatinib er gefið sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Mikilvægar aukaverkanir

Mergbæling

Meðferð með dasatinibi tengist blóðleysi, dauftyfningafæð og blóðflagnafæð. Þetta kemur fyrir og oftast fram hjá sjúklingum með langt gengið CML eða Ph+ ALL en hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa. Hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið CML eða Ph+ ALL sem fá dasatinib sem einlyfjameðferð, þarf að gera heildar blóðkornatalningu vikulega fyrstu 2 mánuðina og síðan á mánaðarfresti eða samkvæmt klínísku ástandi. Hjá fullorðnum sjúklingum og börnum með CML í stöðugum fasa þarf að gera heildar blóðkornatalningu á tveggja vikna fresti í 12 vikur, síðan á þriggja mánaða fresti eða þegar klínískar viðbendingar gefa tilefni til. Hjá börnum með Ph+ ALL sem fá dasatinib ásamt krabbameinslyfjameðferð á að gera heildar blóðkornatalningu fyrir hverja lotu krabbameinslyfja og eins og við á klínískt. Meðan á upprætingarmeðferð með krabbameinslyfjum stendur á að gera heildar blóðkornatalningu á 2 daga fresti fram að bata (sjá kafla 4.2 og 4.8). Mergbæling gengur yfirleitt til baka og yfirleitt með því að hætta meðferð með dasatinib tímabundið eða með því að minnka skammta.

Blæðingar

Hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa (n=548) kom 3. eða 4. gráðu blæðing fram hjá 5 sjúklingum (1%) sem fengu dasatinib. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með langt gengið CML sem fengu ráðlagðan skammt af dasatinibi (n=304) komu alvarlegar blæðingar í miðtaugakerfi fram hjá 1% sjúklinga. Eitt tilvik var banvænt og tengdist almennum viðmiðum varðandi eituhlíf (common toxicity criteria (CTC)) blóðflagnafæðar af 4. gráðu. Blæðingar frá meltingarvegi af 3. eða 4. gráðu komu fram hjá 6% sjúklinga með langt gengið CML og yfirleitt var meðferðarhlé nauðsynlegt sem og blóðgjöf. Aðrar 3. eða 4. gráðu blæðingar komu fram hjá 2% sjúklinga með langt gengið CML. Yfirleitt tengdust þessar aukaverkanir með blæðingum blóðflagnafæð af 3. eða 4. gráðu (sjá kafla 4.8). Auk þess bendir *in vitro* og *in vivo* greining á blóðflögum til þess að dasatinib hafi tímabundin áhrif á virkni blóðflagna.

Gæta skal varúðar ef sjúklingar þurfa að taka lyf sem hamla starfsemi blóðflagna eða segavarnalyf.

Vökvasöfnun

Dasatinib tengist vökvasöfnun. Í III. stigs klínískri rannsókn á sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa var greint frá 3. eða 4. gráðu vökvasöfnun hjá 13 sjúklingum (5%) í dasatinib-hópnum

og hjá tveimur sjúklingum (1%) í imatinib-hópunum, eftir a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni (sjá kafla 4.8). Meðal allra sjúklinga með CML í stöðugum fasa sem fengu meðferð með dasatinibi kom alvarleg vökvasöfnun fram hjá 32 sjúklingum (6%) sem fengu ráðlagða skammta af dasatinibi (n=548). Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með langt gengið CML eða Ph+ ALL sem fengu dasatinib í ráðlögðum skömmtum (n=304) var greint frá 3. eða 4. gráðu vökvasöfnun hjá 8% sjúklinga, m.a. var greint frá 3. eða 4. gráðu vökvasöfnun í brjóstholi hjá 7% og í gollurshúsi hjá 1%. Hjá þessum sjúklingum var greint frá 3. eða 4. gráðu lungnabjúg hjá 1% sjúklinga og lungnaháþrýstingi hjá 1% sjúklinga.

Sjúklinga með einkenni sem benda til vökvasöfnunar í brjóstholi eins og mæði eða þurran hósta á að meta með lungnamynd. Við 3. eða 4. gráðu vökvasöfnun í brjóstholi getur brjóstholásátunga verið nauðsynleg eða súrefnismeðferð. Yfirleitt er ráðin bót á aukaverkunum vegna vökvasöfnunar með stuðningsaðgerðum eins og þvagræsingu og stuttum meðferðarlotum með sterum (sjá kafla 4.2 og 4.8). Meiri líkur eru á vökvasöfnun í brjóstholi, mæði, hósta, vökvasöfnun í gollurshúsi og hjartabilun hjá sjúklingum 65 ára og eldri heldur en hjá þeim sem eru yngri og því skal fylgjast náið með þeim. Einnig hefur verið greint frá iðrakirnibrjósti (chylothorax) hjá sjúklingum með vökvasöfnun í brjóstholi (sjá kafla 4.8).

Lungnaháþrýstingur

Greint hefur verið frá lungnaháþrýstingi (for-háraða (pre-capillary) lungnaháþrýstingi staðfestum með hægri hjartapræðingu) í tengslum við dasatinib meðferð (sjá kafla 4.8). Í þessum tilvikum var greint frá lungnaháþrýstingi eftir að dasatinib meðferð var hafin, m.a. eftir metra en árs meðferð.

Sjúklinga á að meta með tilliti til einkenna undirliggjandi hjarta- og lungnasjúkdóms áður en dasatinib meðferð er hafin. Gera á hjartaómskoðun við upphaf meðferðar hjá sjúklingum með einkenni hjartasjúkdóms og hugsanlega hjá sjúklingum með áhættuþætti varðandi hjarta- og lungnasjúkdóm. Ef mæði og þreyta koma fram eftir að meðferð er hafin á að meta sjúklingana með tilliti til algengra orsaka m.a. fleiðrúvökva, lungnabjúgs, blóðleysis eða íferðar í lungum. Í samræmi við leiðbeiningar um meðhöndlun aukaverkana sem tengjast ekki blóðmynd (sjá kafla 4.2) á að minnka skammt dasatinibs eða gera hlé á meðferð meðan á matinu stendur. Ef engin skýring finnst eða ef bati lætur á sér standa þótt skammtar hafi verið minnkaðir eða hlé gert á meðferð þarf að íhuga sjúkdómsgreininguna lungnaháþrýsting. Rannsóknir gerðar til greiningar eiga að vera í samræmi við hefðbundnar verklagsreglur. Við staðfestingu á lungnaháþrýstingi á að hætta meðferð með dasatinibi fyrir fullt og allt. Eftirfylgni á að vera í samræmi við hefðbundnar verklagsreglur. Batamerki varðandi blóðflæði og klíníska þætti hafa sést hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting sem fengu dasatinib, eftir að meðferð með dasatinubi hafði verið hætt.

Lenging á QT bili

Niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum benda til að dasatinib geti hugsanlega lengt endurskautun í slegli (QT bil) (sjá kafla 5.3). Hjá 258 sjúklingum sem fengu dasatinib og 258 sjúklingum sem fengu imatinib, með a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni, í III. stigs rannsókn á sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa var greint frá lengingu á QTc bili sem aukaverkun hjá einum sjúklingi (<1%) í hvorum hóp. Breyting (miðgildi) á QTcF miðað við upphafsgildi var 3,0 msek hjá sjúklingum sem fengu dasatinib samanborið við 8,2 msek hjá sjúklingum sem fengu imatinib. Hjá einum sjúklingi (<1%) í hvorum hóp var QTcF > 500 msek. Hjá 865 sjúklingum með hvítblæði sem fengu dasatinib í II. stigs klínískum rannsóknum varð meðaltalsbreyting á QTc bili miðað við upphafsgildi, út frá Fridericia aðferð (QTcF) 4-6 msek. 95% bil milli vikmarka fyrir allar meðaltalsbreytingar miðað við upphafsgildi var < 7 msek. (sjá kafla 4.8). Af þeim 2.182 sjúklingum sem voru ónæmir fyrir eða þöldu ekki fyrri meðferð með imatinibi og fengu dasatinib í klínískum rannsóknum var greint frá QTc lengingu sem aukaverkun hjá 15 (1%). Hjá 21 þessara sjúklinga (1%) var QTcF > 500 msek.

Gæta skal varúðar þegar dasatinib er gefið sjúklingum sem eru með eða geta fengið lengingu á QTc. Þetta gildir m.a. um sjúklinga með kalíum- eða magnesíumskort, sjúklinga með meðfædda lengingu á QTc, sjúklinga sem taka lyf við hjartsláttaróreglu eða önnur lyf sem valda QT lengingu og sjúklinga með háan heildarskammt eftir háskammta antracyclin meðferð. Áður en dasatinib er gefið á að leiðrétta kalíum- eða magnesíumskort.

Aukaverkanir á hjarta

Dasatinib var rannsakað í slembivalds klínískri rannsókn með 519 sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa og í þeim hópi voru sjúklingar með sögu um hjartasjúkdóm. Greint var frá hjartabilun/truflun á hjartastarfsemi, vökvæðun í gollurshúsi, hjartsláttaróreglu, hjartsláttarónotum, QT lengingu og hjartadrepum (þ.m.t. banvænu) hjá sjúklingum sem fengu dasatinib. Aukaverkanir á hjarta voru algengari hjá sjúklingum með áhættuþætti eða sögu um hjartasjúkdóm. Fylgjast á náið með sjúklingum með áhættuþætti (t.d. háþrýsting, blóðfituhækkun, sykursýki) eða sögu um hjartasjúkdóm (t.d. kransæðavíkkun, staðfestur kransæðasjúkdómur) með tilliti til klínískra einkenna truflaðrar hjartastarfsemi t.d. brjóstverkur, mæði og svitamyndun.

Við þessi klínísku teikn eða einkennum er læknum ráðlagt að gera hlé á gjöf dasatinibs og hugleiða nauðsyn þess að hefja aðra CML-sértæka meðferð. Þegar einkennin hafa gengið til baka skal meta virkni áður en byrjað er aftur á meðferð með dasatinibi. Halda má meðferðinni áfram með upphaflegum dasatinib skammti ef aukaverkanirnar voru vægar/í meðallagi alvarlegar (≤ 2 . gráðu) en byrja með næsta skammt fyrir neðan ef aukaverkanirnar voru alvarlegar (≥ 3 . gráðu) (sjá kafla 4.2). Fylgjast skal reglulega með sjúklingum sem halda áfram meðferð.

Sjúklingar með ómeðhöndlaða eða greinilega hjarta- og æðasjúkdóma tóku ekki þátt í klínísku rannsóknunum.

Segaöræðakvilla

BCR-ABL týrosínkínasahemlar hafa verið tengdir segaöræðakvilla m.a. í einstaka tilvikaskýrslum fyrir dasatinib (sjá kafla 4.8). Ef niðurstöður rannsókna eða klínískar niðurstöður sem tengjast segaöræðakvilla koma fram hjá sjúklingi sem fær dasatinib á að hætta meðferð með dasatinibi og gera á ítarlegt mat með tilliti til segaöræðakvilla, þ.m.t. ákvarða ADAMTS13 virkni og and- ADAMTS13-mótefni. Ef gildi and- ADAMTS13-mótefnis er hækkað ásamt lítilli ADAMTS13 virkni á ekki að hefja meðferð með dasatinibi á ný.

Endurvirkjun á lifrabólgu B

Endurvirkjun lifrabólgu B veirusýkingar (HBV) hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem bera í sér veiruna þegar þeim hafa verið gefnir BCR-ABL týrosínkínasahemlar. Sum tilvik enduðu með bráðri lifrabilun eða svæsinni lifrabólgu sem leiddi til lifrarígræðslu eða dauða. Prófa á fyrir lifrabólgu B veirusýkingu áður en meðferð með Dasatinib Accord er hafin. Leita skal álits sérfræðings í lifrarsjúkdómum og meðferð lifrabólgu B áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum sem greinast sermisjálkvæðir við lifrabólgu B (að meðtöldum þeim sem eru með virkan sjúkdóm) og hjá þeim sem greinast með lifrabólgu B veirusýkingu meðan á meðferð stendur. Hjá sjúklingum sem bera lifrabólgu B veiru og þurfa á meðferð með dasatinibi að halda skal fylgjast náið með einkennum virkrar lifrabólgu B sýkingar yfir allt meðferðartímabilið og í nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.8).

Áhrif á vöxt og þroska hjá börnum

Í rannsóknum á dasatinibi hjá börnum með Ph+ CML-CP sem eru ónæm fyrir/pola ekki imatinib, og eftir minnst 2 ára meðferð hjá börnum með Ph+ CML-CP sem höfðu ekki fengið meðferð áður var greint frá meðferðartengdum aukaverkunum sem tengdust beinvexti og þroska hjá 6 (4,6%) sjúklingum, þar af var ein alvarleg (vaxtarhömlun, 3. gráðu). Þessi 6 tilvik fólu í sér seinkaða beingervingu vaxtarlína (epiphyses delayed fusion), beinrýrð, vaxtarhömlun og brjóstastækkun hjá körlum (sjá kafla 5.1). Erfitt er að túlka þessar niðurstöður með hliðsjón af langvinnum sjúkdómi eins og CML og krefst langtíma eftirfylgni.

Í rannsóknum hjá börnum með nýgreint Ph+ ALL sem fengu dasatinib ásamt krabbameinslyfjameðferð var greint frá meðferðartengdum aukaverkunum í tengslum við beinvöxt og þroska eftir að hámarki 2 ára meðferð hjá 1 (0,6%) sjúklingi. Um beinrýrð af 1. gráðu var að ræða.

Vaxtarskerðing hefur sést hjá börnum sem hafa fengið meðferð með dasatinibi í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að fylgjast með beinvexti og þroska hjá börnum.

Hjálparefni

Mjólkursykur

Lyfið inniheldur mjólkursykureinhýdrat. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Ísoprópylalkóhól

Lyfið inniheldur ísoprópylalkóhól sem leifar úr framleiðsluferlinu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Virk efni sem geta aukið plasmabéttni dasatinibs

Rannsóknir *in vitro* gefa til kynna að dasatinib sé hvarfefni CYP3A4. Samhliðanotkun dasatinibs og lyfja eða efna sem eru öflugir CYP3A4 hemlar (t.d. ketoconazol, itraconazol, erythromycin, clarithromycin, ritonavir og telithromycin, greipaldinsafi) geta aukið útsetningu fyrir dasatinibi. Því er ekki mælt með samhliðanotkun dasatinibs og öflugra, altækra CYP3A4 hemla (sjá kafla 4.2).

Binding dasatinibs við plasmaprótein við klíniska þéttni er u.þ.b. 96%, byggt á í *in vitro* rannsóknum. Engar rannsóknir hafa verið gerðar til þess að meta milliverkanir dasatinibs við önnur próteinbundin lyf. Hvaða klínísku þýðingu hugsanlegur útruðningur (displacement) hefði er ekki þekkt.

Virk efni sem geta dregið úr plasmabéttni dasatinibs

Þegar dasatinib var gefið eftir 8 daglega kvöldskammta af 600 mg rifampicin, sem er öflugur CYP3A4 örvi, minnkaði AUC fyrir dasatinib um 82%. Önnur lyf sem örva CYP3A4 (t.d. dexamethason, phenytoin, carbamazepin, pheno-barbital eða náttúrulyf sem innihalda *Hypericum perforatum*, einnig þekkt sem jóhannesarjurt) geta einnig aukið umbrot og dregið úr þéttni dasatinibs. Því er ekki mælt með samhliðanotkun öflugra CYP3A4 örva og dasatinibs. Því á að nota önnur lyf með minni virkni á ensím hjá sjúklingum sem nota rifampicin eða aðra CYP3A4 örva. Heimilt er að nota dexamethason sem er vægur CYP3A4 örvi samhliða dasatinibi; gert er ráð fyrir að AUC fyrir dasatinib minnki um u.þ.b. 25% þegar dexamethason er notað samhliða og ólíklegt er að það skipti máli klínískt.

Histamin-2 viðtakablokkar og prótónpumpuhemlar

Langtímabæling á seytingu magasýru með H₂-viðtakablokkum eða prótónpumpuhemlum (t.d. famotidin og omeprazol) eru líkleg til að draga úr útsetningu fyrir dasatinibi. Í einskammtarannsókn á heilbrigðum sjálfbóðaliðum minnkaði útsetning fyrir dasatinibi um 61% eftir famotidin gjöf 10 klst. fyrir gjöf á einum skammti af dasatinibi. Í rannsókn á 14 heilbrigðum sjálfbóðaliðum sem fengu stakan 100 mg skammt af dasatinibi 22 klst. eftir 4 daga meðferð með 40 mg omeprazoli við jafnvægi, minnkaði AUC fyrir dasatinib um 43% og C_{max} fyrir dasatinib um 42%. Því skal hugleiða notkun sýrubindandi lyfja í stað H₂-viðtakablokka eða prótónpumpuhemla hjá sjúklingum sem fá dasatinib meðferð (sjá kafla 4.4).

Sýrubindandi lyf

Niðurstöður aðrar en klínískar sýna að leysni dasatinibs er háð sýrustigi. Samhliðanotkun sýrubindandi lyfja sem innihalda álhýdroxíð/magnesíumhýdroxíð og dasatinibs minnkaði AUC um 55% eftir stakan skammt af dasatinibi og C_{max} um 58%. Samt sem áður komu engar marktækar breytingar á þéttni dasatinibs eða útsetningu eftir gjöf sýrubindandi lyfja 2 klst. fyrir stakan skammt af dasatinibi í ljós. Því má gefa sýrubindandi lyf allt að 2 klst fyrir eða 2 klst. eftir gjöf dasatinibs (sjá kafla 4.4).

Plasmabéttni eftirfarandi virkra efna getur breyst fyrir tilstilli dasatinibs

Samhliðanotkun dasatinibs og hvarfefna CYP3A4 getur aukið útsetningu fyrir hvarfefnum CYP3A4. Í rannsókn á heilbrigðum sjálfbóðaliðum sem fengu stakan 100 mg skammt af dasatinibi jókst AUC um 20% og C_{max} um 37% fyrir simvastatin sem er þekkt hvarfefni CYP3A4. Ekki er hægt að útiloka meiri áhrif eftir endurtekna skammta dasatinibs. Því þarf að gæta varúðar þegar hvarfefni CYP3A4 sem vitað er að eru með þröngt skammtabil (t.d. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoizid, kinidin, bepridil eða ergotalkalóíðar [ergotamin, dihydroergotamin]) eru gefin sjúklingum sem fá dasatinib (sjá kafla 4.4). *In vitro* niðurstöður benda til hugsanlegrar hættu á milliverkunum við CYP2C8 hvarfefni, eins og glitazóna.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Bæði karlar og konur sem stunda kynlíf og eru á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur.

Meðganga

Samkvæmt reynslu af notkun lyfsins hjá mönnum er grunur um að dasatinib valdi meðfæddri vansköpun þ.m.t. miðtaugakerfisgöllum og skaðlegum lyfjafræðilegum áhrifum á föstur ef það er notað á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3). Dasatinib á ekki að nota á meðgöngu nema meðferð með dasatinibi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar. Ef dasatinib er notað á meðgöngu verður að upplýsa sjúklinginn um hugsanlega áhættu fyrir föstrið.

Brjóstagjöf

Ófullnægjandi/takmarkaðar upplýsingar eru um útskilnað dasatinibs í brjóstamjólk hjá mönnum og dýrum. Eðlis- og efnafræðilegar upplýsingar og fáanlegar niðurstöður varðandi lyfhrif/eiturefnafræði dasatinibs benda til útskilnaðar í brjóstamjólk og ekki er hægt að útiloka hættu fyrir brjóstmylking. Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með dasatinibi stendur.

Frjósemi

Í dýrarrannsóknum hafði meðferð með dasatinibi engin áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenrottum (sjá kafla 5.3). Læknar og aðrir heilbrigðisstarfsmenn eiga að veita körlum á viðeigandi aldri ráðgjöf vegna hugsanlegra áhrifa dasatinibs á frjósemi og getur ráðgjöfin falið í sér varðveislu á sæði.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Dasatinib hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinginn um að aukaverkanir eins og svimi eða þokusýn geta gert vart við sig meðan á meðferð með dasatinibi stendur. Því skal gæta varúðar við akstur eða notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Upplýsingarnar hér á eftir endurspeglar útsetningu fyrir dasatinibi sem einlyfjameðferð við alla skammta sem prófaðir voru í klínískum rannsóknum (N=2.900) þ.m.t. hjá 324 fullorðnum sjúklingum með nýgreint CML í stöðugum fasa, 2.388 fullorðnum sjúklingum með CML eða Ph+ ALL í stöðugum fasa eða langt gengið, sem eru ónæmir eða þola ekki imatinib, og hjá 188 börnum.

Hjá 2.712 fullorðnum sjúklingum með annaðhvort CML í stöðugum fasa, langt gengið CML eða Ph+ ALL var miðgildi meðferðarlengdar 19,2 mánuðir (á bilinu 0 til 93,2 mánuðir). Í slembaðri rannsókn hjá sjúklingum með nýgreint CML í stöðugum fasa var miðgildi meðferðarlengdar u.þ.b. 60 mánuðir. Miðgildi meðferðarlengdar hjá 1.618 fullorðnum sjúklingum, allir með CML í stöðugum fasa var 29 mánuðir (á bilinu 0 til 92,9 mánuðir). Miðgildi meðferðarlengdar hjá 1.094 fullorðnum sjúklingum, allir með langt gengið CML eða Ph+ ALL var 6,2 mánuðir (á bilinu 0 til 93,2 mánuðir). Í rannsóknum hjá börnum var miðgildi meðferðarlengdar hjá 188 börnum 26,3 mánuðir (á bilinu 0 til 99,6 mánuðir). Hjá undirhóp 130 barna með CML í stöðugum fasa í meðferð með dasatinibi var miðgildi meðferðarlengdar 42,3 mánuðir (á bilinu 0,1 til 99,6 mánuðir).

Meirihluti sjúklinganna sem meðhöndlaðir voru með dasatinibi fengu aukaverkanir á einhverjum tímapunkti. Af þeim 2.712 fullorðnum sjúklingum sem fengu meðferð með dasatinibi fengu 520 (19%) aukaverkanir sem leiddu til þess að meðferð var hætt.

Heildaröryggi dasatinibs hjá börnum með Ph+ CML-CP var svipað og hjá fullorðnum án tillits til lyfjaforms, fyrir utan gollurshússvökva, fleiðruvökva, lungnabjúg eða lungnaháþrýsting sem ekki var

greint frá hjá börnum. Af 130 börnum með CML-CP, sem fengu dasatinib fengu 2 (1,5%) aukaverkanir sem urðu til þess að hætta þurfti meðferð.

Samantekt aukaverkana sett upp í töflu

Greint var frá eftirfarandi aukaverkunum, að undanskildum óeðlilegum rannsóknaniðurstöðum, hjá sjúklingum sem fengu dasatinib sem einlyfjameðferð í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu (tafla 3). Þessar aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum eftir markaðssetningu). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3: Samantekt aukaverkana

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
<i>Mjög algengar</i>	sýking (m.a. af völdum sýkla, veira, sveppa og ósértækar)
<i>Algengar</i>	lungnabólga (þ.m.t. af völdum baktería (sýkla), veira og sveppa), sýking/bólga í efri öndunarvegi, herpes veirusýking (þ.m.t. cytómegalóveira - CMV), sýking vegna garnar- og ristilbólgu, sýklasótt (þ.m.t. sjaldgæf tilfelli sem geta verið banvæn)
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	endurvirkjun á lifrabólgu B
Blóð og eitlar	
<i>Mjög algengar</i>	mergbæling (þ.m.t. blóðleysi, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð)
<i>Algengar</i>	daufkyrningafæð með hita
<i>Sjaldgæfar</i>	eitlastækkun, eitilfrumnafæð
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	rauðkornakímfrumnafæð (pure red cell aplasia)
Ónæmiskerfi	
<i>Sjaldgæfar</i>	ofnæmisviðbrögð (m.a. rósahnútar (erythema nodosum))
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	bráðafnæmislost
Innkirtlar	
<i>Sjaldgæfar</i>	vanvirkni skjaldkirtils
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	ofvirkni skjaldkirtils, skjaldkirtilsbólga
Efnaskipti og næring	
<i>Algengar</i>	truflun á matarlyst ^a , aukið þvagefni í blóði
<i>Sjaldgæfar</i>	æxlislýsuheilkenni, ofþornun, albúmínbrestur, kólesterólhækkun
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	sykursýki
Geðræn vandamál	
<i>Algengar</i>	þunglyndi, svefnleysi
<i>Sjaldgæfar</i>	kviði, ringlun, óstöðugt geðslag, minnkuð kynhvöt
Taugakerfi	
<i>Mjög algengar</i>	höfuðverkur
<i>Algengar</i>	taugakvilli (þ.m.t. taugakvilli í útlimum), sundl, bragðtruflun, svefnhöfði
<i>Sjaldgæfar</i>	blæðing í miðtaugakerfi ^{*b} , yfirlið, skjálfti, minnisleysi, jafnvægistruflanir
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	heilablóðfall, skammvinnt blóðþurrðarkast, krampar, sjóntaugarþroti, lömum andlitstaugar, vitglöp, ósamhæfðar hreyfingar
Augu	
<i>Algengar</i>	sjónvandamál (m.a. sjóntruflanir, þokusýn, minnkuð sjónskerpa), augnþurrkur
<i>Sjaldgæfar</i>	sjónskerðing, tárubólga, ljósfælni, aukin táraseyting
Eyru og völungarhús	
<i>Algengar</i>	eyrnasuð
<i>Sjaldgæfar</i>	heyrnarleysi, svimi
Hjarta	

<i>Algengar</i>	hjartabilun/skert hjartastarfsemi ^{*c} , vökvasöfnun í gollurshúsi*, hjartsláttartruflanir (þ.m.t. hraðtaktur), hjartsláttarónot
<i>Sjaldgæfar</i>	hjartadrep (þ.m.t. banvænt)*, lenging QT-bils á hjartalínuriti*, gollurshússbólga, hjartsláttartruflanir í slegli (m.a. hraðtaktur), hjartaöng, hjartastækkun, óeðlilegar T- bylgjur á hjartalínuriti, aukið trópónín
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	hægri hjartabilun (cor pulmonale), hjartavöðvabólga, brátt kransæðaheilkenni, hjartastopp, lenging PR-bils á hjartalínuriti, kransæðasjúkdómur, fleiðru- og gollursbólga
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	gáttatíf/gáttaflökt
Æðar	
<i>Mjög algengar</i>	blæðingar ^{*d}
<i>Algengar</i>	háþrýstingur, húðroði
<i>Sjaldgæfar</i>	lágþrýstingur, segabláæðabólga, segamyndun
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	segamyndun í djúplægri bláæð, blóðreksstífla, marmarahúð (livedo reticularis)
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	segaöræðakvilli
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
<i>Mjög algengar</i>	vökvasöfnun í brjóstholi*, mæði
<i>Algengar</i>	lungnabjúgur*, lungnaháþrýstingur*, lungnaíferð, lungnabólga, hósti
<i>Sjaldgæfar</i>	lungnaháþrýstingur, berkjukrampi, astmi, iðrakirnishrjóst (chylothorax)*
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	lungnasegarek, bráð andnauð
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	millivefsbjúgbólga lungna
Meltingarfæri	
<i>Mjög algengar</i>	niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkur
<i>Algengar</i>	blæðingar í meltingarvegi*, ristilbólga (m.a. neutropenic colitis), magabólga, slímhimnubólga (m.a. slimbólga/munmbólga), meltingartruflunir, þaninn kviður, hægðatregða, breytingar á mjúkvæf í munni
<i>Sjaldgæfar</i>	brislbólga (þ.m.t. bráð brislbólga), sár í efri meltingarvegi, vélindisbólga, skínuholsvökvi*, sprungur í endaparmi, kyngingareriðleikar, vélindabakflæðissjúkdómur
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	próteintap (protein-losing gastroenteropathies), garnastífla, bakraufarfistill
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	banvæn blæðing í meltingarvegi*
Lifur og gall	
<i>Sjaldgæfar</i>	lifrabólga, gallblöðrubólga, gallstífla
Húð og undirhúð	
<i>Mjög algengar</i>	húðútbrot ^c
<i>Algengar</i>	skalli, húðbólga (þ.m.t. exem), kláði, þrymlabólur, þurr húð, ofsakláði, ofsvitnun
<i>Sjaldgæfar</i>	ðaufkyrninga húðsjúkdómur (neutrophilic dermatosis), aukið ljósnæmi, mislitun í húð, spikfellsbólga (panniculitis), sár, bólur, breyting á næglum, handa-fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome), breyting á hári
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	hvítkornasundrandi æðabólga, bandvefsmyndun í húð
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	Stevens-Johnson heilkenni ^f
Stoðkerfi og bandvefur	
<i>Mjög algengar</i>	verkur í stoðkerfi ^g
<i>Algengar</i>	liðverkur, vöðvaverkur, vöðvamáttleysi, stífleiki í stoðkerfi, vöðvakrampi
<i>Sjaldgæfar</i>	rákvöðvalýsa, beindrep, bólga í vöðvum, sinarbólga, liðbólga
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	seinkuð beingerving vaxtarlína ^h , vaxtarhömlun ^h
Nýru og þvagfæri	
<i>Sjaldgæfar</i>	skert nýrnastarfsemi (þ.m.t. nýrnabilun), tíð þvaglát, prótein í þvagi
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	nýrungaheilkenni
Meðganga, sængurlega og burðarmál	

Mjög sjaldgæfar	fósturlát
Æxlunarfæri og brjóst	
Sjaldgæfar	brjóstastækkun hjá körlum, tíðatruflanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	bjúgur í útlimum ⁱ , þreyta, hiti, búgur í andliti ^j
Algengar	þróttleysi, verkur, brjóstverkur, útbreiddur búgur ^{*k} , hrollur
Sjaldgæfar	lasleiki, annar yfirborðslægur búgur ^l
Mjög sjaldgæfar	truflanir á göngulagi
Rannsóknaniðurstöður	
Algengar	þyngdarminnkun, þyngdaraukning
Sjaldgæfar	aukinn kreatínföskínasi í blóði, aukinn gamma-glútamýltransferasi
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Algengar	mar

a M.a. minnkuð matarlyst, metkast fljótt, aukin matarlyst.

b M.a. blæðing í miðtaugakerfi, margúll í heila, heilablæðing, utanbasts margúll, innankúpublæðing, heilablóðfall, innanskúmsblæðing (subarachnoid haemorrhage), innanbasts margúll og innanbastsblæðing.

c M.a. aukið natrínræsiptíð í heila, skert starfsemi slegla, skert starfsemi vinstri slegils, skert starfsemi hægri slegils, hjartabilun, bráð hjartabilun, langvinn hjartabilun, blóðríkishjartabilun (cardiac failure congestive), hjartavöðvakvilli, blóðríkishjartavöðvakvilli (congestive cardiomyopathy), þanbilstruflanir, minnkað útfall frá sleglum og sleglabilun, bilun í vinstri slegli, bilun í hægri slegli og vanhreyfni slegla.

d Blæðingar í meltingarfærum og miðtaugakerfi undanskildar, greint er frá þessum aukaverkunum undir meltingarfærum og taugakerfi.

e M.a. lyfjaútpot, hörundsroði, regnbogaroðasótt, blóðríkisroði, skínflagningsútbrot, útbreidd roðapöt, útbrot á kynfærum, hitaútbrot, hyrnigrjón (milia), svitabólur, graftarbólusóti, útbrot, roðaútbrot (rash erythematous), útbrot í hársliðri, útbreidd útbrot, dilaútbrot, dröfnuðruútbrot (maculo-papular), örðu útbrot (papular), kláðaútbrot, graftarbólur, vessablöðruútbrot, húðflögnun, erting í húð, eitrunarútpot, vessablöðruofsakláði, æðabólguútbrot.

f Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um einstök tilfelli Stevens-Johnson heilkennis. Ekki var unnt að ákvarða hvort þessar aukaverkanir í húð og slímu tengdust dasatiníbi beint eða lyfjum sem gefin voru samhliða.

g Stoðkerfisverkur sem greint var frá meðan á meðferð stóð eða eftir að henni lauk.

h Tíðni algeng í rannsóknum hjá börnum.

i Þyngdaraflsbjúgur, staðbundinn búgur, búgur í útlimum.

j Tárbjúgur, augnbjúgur, augnþroti, búgur í augnlokum, andlitsbjúgur, búgur í vörum, sjónudepilsbjúgur, búgur í munni, búgur í augntótt, búgur í kringum augntótt, andlitsþroti.

k Of mikill vökví, vökvæðun, búgur í meltingarfærum, allsherjar búgur, þroti í útlimum, búgur, búgur vegna hjartasjúkdóms, útlæði nýrahjúps, búgur í kjölfar aðgerða, búgur í innyflum.

l Þroti í kynfærum, búgur á skurðstað, búgur í kynfærum, búgur í getnaðarlim, þroti í getnaðarlim, búgur í pung, þroti í húð, þroti í eistum, þroti í sköpum og leggöngum.

* Sjá nánar kaflann „Valdar aukaverkanir“

Lýsing á völdum aukaverkunum

Mergbæling

Meðferð með dasatiníbi tengist blóðleysi, dauðfyrningafæð og blóðflagnafæð. Þetta kemur fyrir fram og er algengara hjá sjúklingum með langt gengið CML eða Ph+ ALL en hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa (sjá kafla 4.4).

Blæðingar

Greint var frá lyfjatengdum blæðingum sem aukaverkun allt frá punktblæðingum og blóðnösum til 3. eða 4. gráðu blæðinga frá meltingarvegi og miðtaugakerfi hjá sjúklingum sem fengu dasatinib (sjá kafla 4.4).

Vökvæðun

Ýmsar aukaverkanir eins og vökvæðun í brjóstholi, lungnabjúgur og vökvæðun í gollurshúsi með eða án yfirborðsbjúgs má lýsa sameiginlega sem „vökvæðun“. Í rannsókninni með sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa, eftir a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni, fólu aukaverkanir vegna vökvæðunar tengdri dasatinib í sér vökvæðun í brjóstholi (28%), yfirborðsbjúg (14%),

lungnaháprýsting (5%), allsherjar bjúg (4%) og vökvasöfnun í gollurshúsi (4%). Hjartabilun/skert hjartastarfsemi og lungnabjúgur sást hjá < 2% sjúklinganna.

Uppsöfnuð tíðni fyrir vökvasöfnun í brjóstholi (allar gráður) sem tengd var dasatinib var með tímanum 10% eftir 12 mánuði, 14% eftir 24 mánuði, 19% eftir 36 mánuði, 24% eftir 48 mánuði og 28% eftir 60 mánuði. Í heildina fengu 46 sjúklingar á meðferð með dasatinibi endurtekna vökvasöfnun í brjóstholi. 17 sjúklingar fengu 2 aðskildar aukaverkanir, 6 sjúklingar fengu 3 aukaverkanir, 18 sjúklingar fengu 4 til 8 aukaverkanir og 5 sjúklingar fengu > 8 tilvik vökvasöfnunar í brjósthol. Tími (miðgildi) þar til fyrsta 1. eða 2. gráðu vökvasöfnun í brjóstholi tengd dasatinibi kom fram var 114 vikur (á bilinu: 4 til 299 vikur). Minna en 10% sjúklinga með vökvasöfnun í brjóstholi voru með alvarlega (3. eða 4. gráða) vökvasöfnun í brjóstholi tengda dasatinibi. Tími (miðgildi) þar til fyrsta tilvik dasatinib tengdrar vökvasöfnunar í brjóstholi af gráðu ≥ 3 var 175 vikur (á bilinu 114 til 274 vikur). Tími (miðgildi) sem vökvasöfnun í brjóstholi (allar gráður) tengd dasatinibi varði var 283 dagar (~40 vikur).

Vökvasöfnun í brjóstholi var yfirleitt afturkræf og hægt að meðhöndla með því að gera hlé á dasatinib meðferð og gefa þvagræsilyf eða aðra viðeigandi stuðningsmeðferð (sjá kafla 4.2 og 4.4). Af þeim sjúklingum sem fengu meðferð með dasatinibi og lyfjatengda vökvasöfnun í brjóstholi (n=73) var gert hlé á skömmun hjá 45 (62%) og skammtar voru minnkaðir hjá 30 (41%). Því til viðbótar fengu 34 (47%) þvagræsilyf, 23 (32%) fengu barkstera og 20 (27%) fengu bæði barkstera og þvagræsilyf. Níu sjúklingar (12%) voru meðhöndlaðir með brjóstholásátungu.

Sex prósent sjúklinga í meðferð með dasatinibi hættu meðferð vegna lyfjatengdrar vökvasöfnunar í brjóstholi. Vökvasöfnun í brjóstholi skerti ekki getu sjúklinga til að bregðast við meðferð. Á meðal þeirra sjúklinga sem fengu meðferð með dasatinibi og voru með vökvasöfnun í brjóstholi náðu 96% cCCyR, 82% náðu MMR og 50% náðu MR4.5 þrátt fyrir rof á meðferð og skammtaaðlaganir.

Sjá kafla 4.4 fyrir nánari upplýsingar um sjúklinga með CML í stöðugum fasa og langt gengið CML eða Ph+ ALL.

Greint hefur verið frá iðrakirnisbrjósti (chylothorax) hjá sjúklingum með vökvasöfnun í brjóstholi. Í nokkrum tilvikum gekk iðrakirnisbrjóst til baka þegar notkun dasatinibs var hætt, hlé gert á meðferð eða skammtar minnkaðir en yfirleitt var viðbótarmeðferð einnig nauðsynleg.

Lungnaháprýstingur

Greint hefur verið frá lungnaháprýstingi (for-háræða (pre-capillary) lungnaháprýstingi staðfestum með hægri hjartapræðingu) í tengslum við dasatinib. Í þessum tilvikum var greint frá lungnaháprýstingi eftir að dasatinib meðferð var hafin m.a. eftir meira en árs meðferð. Sjúklingar sem fengu lungnaháprýsting meðan á meðferð með dasatinibi stóð fengu oft önnur lyf samhliða eða voru með aðra sjúkdóma til viðbótar undirliggjandi illkynja sjúkdómi. Batamerki varðandi blóðflæði og klíniska þætti hafa sést hjá sjúklingum með lungnaháprýsting sem fengu dasatinib, eftir að meðferð með dasatinibi hafði verið hætt.

Lenging á QT bili

Í III. stigs rannsókninni á sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa var einn sjúklingur (< 1%) af þeim sem höfðu fengið dasatinib með QTcF > 500 msek eftir a.m.k. 12 mánaða eftirfylgni (sjá kafla 4.4). Ekki var greint frá viðbótarsjúklingum með QTcF > 500 msek, eftir a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni.

Í fimm II. stigs klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem voru ónæmir fyrir eða þöldu ekki fyrri meðferð með imatinibi voru endurtekin hjartarafrit tekin við upphaf meðferðar og meðan á meðferðinni stóð á fyrirfram ákveðnum tíma og greind hjá 865 sjúklingum sem fengu 70 mg af dasatinibi tvisvar á dag. QT bil var leiðrétt samkvæmt hjartsláttartíðni með Fridericia aðferð. Á 8. degi var meðaltals breyting QTcF bils 4-6 msek miðað við upphafsgildi, mælt eftir lyfjatöku, efra 95% öryggisbil var < 7 msek. Af þeim 2.182 sjúklingum sem voru ónæmir fyrir eða þöldu ekki fyrri meðferð með imatinibi og fengu dasatinib í klínískum rannsóknum var greint frá QTc lengingu sem aukaverkun hjá 15 (1%). Hjá tuttugu og einum sjúklingi (1%) var QTcF > 500 msek (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir á hjarta

Fylgjast á náð með sjúklingum með áhættuþætti fyrir eða sögu um hjartasjúkdóm með tilliti til einkenna skertrar hjartastarfsemi, meta þá og veita viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.4).

Endurvirkjun lifrabólgu B

Í tengslum við BCR-ABL týrosínkínasahemla hefur verið greint frá endurvirkjun lifrabólgu B. Sum tilvik enduðu í bráðri lifrabilun eða svæsinni lifrabólgu sem leiddi til lifrarígræðslu eða dauða (sjá kafla 4.4).

Í skammtarannsókn (dose-optimisation study) í III. stigs rannsókn á sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem voru ónæmir fyrir eða þöldu ekki fyrri meðferð með imatinibi (meðferðarlengd (miðgildi) var 30 mánuðir) var tíðni vökvasöfnunar í brjóstholi og hjartabilunar/skertrar hjartastarfsemi minni hjá sjúklingum sem fengu 100 mg dasatinib einu sinn á dag miðað við hjá þeim sem fengu 70 mg dasatinib tvisvar á dag.

Einnig var sjaldnar greint frá mergbælingu hjá hópnum sem fékk meðferð með 100 mg einu sinni á dag (sjá óeðlilegar rannsóknaniðurstöður hér fyrir neðan). Lengd meðferðar (miðgildi) hjá hópnum sem fékk 100 mg einu sinni á sólarhring var 37 mánuðir (á bilinu 1-91 mánuðir). Uppsöfnuð tíðni valdra aukaverkana sem greint var frá í hópnum sem fékk 100 mg einu sinni á sólarhring sem ráðlagðan upphafsskammt er sýnd í töflu 4a.

Tafla 4a: Valdar aukaverkanir sem greint var frá í skammtarannsókn (dose-optimisation study) í III. stigs rannsókn (CML í stöðugum fasa sem þolir ekki eða er ónæmt fyrir imatinibi)^a

	Minnst 2 ára eftirfylgni		Minnst 5 ára eftirfylgni		Minnst 7 ára eftirfylgni	
	Allar gráður	Gráða 3/4	Allar gráður	Gráða 3/4	Allar gráður	Gráða 3/4
Aukaverkanir	Hlutfall (%) sjúklinga					
Niðurgangur	27	2	28	2	28	2
Vökvasöfnun	34	4	42	6	48	7
Yfirborðsbjúgur	18	0	21	0	22	0
Vökvasöfnun í brjóstholi	18	2	24	4	28	5
Almennur bjúgur	3	0	4	0	4	0
Vökvasöfnun í gollurshúsi	2	1	2	1	3	1
Lungnaháþrýstingur	0	0	0	0	2	1
Blæðingar	11	1	11	1	12	1
Blæðing frá meltingarvegi	2	1	2	1	2	1

^a Niðurstöður sem greint var frá úr skammtarannsókn í III. stigs rannsókn úr hópi sem fékk ráðlagðan upphafsskammt 100 mg einu sinni á sólarhring (n=165)

Í skammtarannsókn (dose-optimisation study) í III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með langt gengið CML og Ph+ ALL, var meðferðarlengdin (miðgildi) 14 mánuðir fyrir CML í hröðunarfasa, 3 mánuðir fyrir CML í kynningafasa, 4 mánuðir fyrir eiti/efrumufasa CML og 3 mánuðir fyrir Ph+ ALL. Valdar aukaverkanir sem greint var frá við ráðlagða upphafsskammtinn 140 mg einu sinni á sólarhring eru sýndar í töflu 4b. Skammturinn 70 mg tvisvar á sólarhring var einnig rannsakaður. Meðferð með 140 mg einu sinni á sólarhring hafði sambærilega verkun og meðferð með 70 mg tvisvar á sólarhring, en öryggi var heppilegra.

Tafla 4b: Valdar aukaverkanir sem greint var frá í skammtarannsókn (dose-optimisation study) í III. stigs rannsókn: Langt gengið CML og Ph+ ALL^a

Kjörheiti	140 mg einu sinni á dag n = 304	
	Allar gráður	Gráða 3/4
Aukaverkanir	Hlutfall (%) sjúklinga	
Niðurgangur	28	3
Vökvasöfnun	33	7
Yfirborðsbjúgur	15	< 1
Vökvasöfnun í brjóstholi	20	6
Almennur bjúgur	2	0
Hjartabilun/skert hjartastarfsemi ^b	1	0

Vökvasöfnun í gollurshúsi	2	1
Lungnaháprýstingur	1	1
Blæðingar	23	8
Blæðing frá meltingarvegi	8	6

^a Niðurstöður sem greint var frá úr skammtarannsókn í III. stigs rannsókn eftir 2 ára eftirfylgni úr hópi sem fékk ráðlagðan upphafsskammt 140 mg einu sinni á sólarhring (n=304).

^b M.a. skert starfsemi slegla, hjartabilun, blóðríkishjartabilun (cardiac failure congestive), hjartavöðvakvilli, blóðríkishjartavöðvakvilli, (congestive cardiomyopathy), þanbilstruflanir, minnkað útfall frá sleglum og sleglabilun.

Að auki voru tvær rannsóknir með samtals 161 barni með Ph+ ALL þar sem dasatinib var gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð. Í lykilarannsókninni fengu 106 sjúklingar á barnsaldri dasatinib ásamt samfelldri krabbameinslyfjameðferð. Í stuðningsrannsókn með 55 sjúklingum á barnsaldri fengu 35 dasatinib ásamt ósamfelldri krabbameinslyfjameðferð (meðferð í tvær vikur síðan hlé í eina til tvær vikur) og 20 fengu dasatinib ásamt samfelldri krabbameinslyfjameðferð. Hjá 126 börnum með Ph+ ALL sem fengu samfellda meðferð með dasatinibi var miðgildi meðferðarlengdar 23,6 mánuðir (á bilinu 1,4 til 33 mánuðir).

Af þeim 126 börnum með Ph+ ALL sem fengu samfellda meðferð komu aukaverkanir fram hjá 2 (1,6%) sem varð til þess að meðferð var hætt. Aukaverkanir sem komu fram í þessum tveimur rannsóknum með börnum með tíðninni $\geq 10\%$ hjá sjúklingum sem fengu samfellda meðferð eru sýndar í töflu 5.

Athygli er vakin á því að greint var frá fleiðrúvökva hjá 7 (5,6%) sjúklingum í þessum hópi og þess vegna nær taflan ekki yfir þá.

Tafla 5: Aukaverkanir sem greint var frá hjá $\geq 10\%$ barna með Ph+ ALL sem fengu samfellda meðferð með dasatinibi ásamt krabbameinslyfjameðferð (N=126)^a

Aukaverkun	Hlutfall (%) sjúklinga	
	Allar gráður	Gráða 3/4
Daufkyrningafæð með hita	27,0	26,2
Ógleði	20,6	5,6
Uppköst	20,6	4,8
Kviðverkur	14,3	3,2
Niðurgangur	12,7	4,8
Hiti	12,7	5,6
Höfuðverkur	11,1	4,8
Minnkuð matarlyst	10,3	4,8
Þreyta	10,3	0

^a Í lykilarannsókninni fengu 24 af 106 sjúklingum mixtúru a.m.k. einu sinni, þar af fengu 8 eingöngu mixtúru.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Blóðmynd

Í III. stigs rannsókn á sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa sem fengu dasatinib var greint frá eftirfarandi óeðlilegum blóðgildum af 3. eða 4. gráðu: daufkyrningafæð (21%), blóðflagnafæð (19%) og blóðleysi (10%) eftir a.m.k. 12 mánaða eftirfylgni. Eftir a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni var uppsöfnuð tíðni daufkyrningafæðar 29%, blóðflagnafæðar 22% og blóðleysis 13%.

Sjúklingar með nýlega greint CML í stöðugum fasa sem fengu dasatinib og mergbælingu af 3. eða 4. gráðu, náðu sér yfirleitt eftir stutt skammtahlé og/eða skammtalækkun. Meðferð var alfarið hætt hjá 1,6% sjúklinga eftir a.m.k. 12 mánaða eftirfylgni. Eftir a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni var uppsöfnuð tíðni meðferðarrofs vegna 3. eða 4. gráðu mergbælingar 2,3%.

Hjá sjúklingum með CML sem voru ónæmir fyrir eða þöldu ekki fyrri meðferð með imatinibi, var undantekningarlaust greint frá frumufæð (blóðflagnafæð, daufkyrningafæð og blóðleysi). Hins vegar var einnig greinilegt að tilvik frumufæðar fóru eftir því hve langt sjúkdómurinn var genginn. Tíðni óeðlilegra blóðgilda af 3. og 4. gráðu er sýnd í töflu 6.

Tafla 6: Óeðlileg blóðgildi af 3. eða 4. gráðu hjá sjúklingum sem eru ónæmir fyrir eða þola ekki fyrri meðferð með imatinibi samkvæmt CTC í klínískum rannsóknum^a

	Stöðugur fasi (n = 165) ^b	Hröðunarfasi (n = 157) ^c	Kyrningafasi (n = 74) ^c	Eitilfrumufasi Ph+ ALL (n = 168) ^c
	Hlutfall (%) sjúklinga			
Blóðgildi				
Daufkyrningafæð	36	58	77	76
Blóðflagnafæð	23	63	78	74
Blóðleysi	13	47	74	44

^a Niðurstöður sem greint var frá úr skammtarannsókn í III. stigs rannsókn eftir 2 ára eftirfylgni.

^b Niðurstöður úr rannsókn CA180-034 við ráðlagðan upphafsskammt 100 mg einu sinni á sólarhring.

^c Niðurstöður úr rannsókn CA180-035 við ráðlagðan upphafsskammt 140 mg einu sinni á sólarhring.

CTC gráður: daufkyrningafæð (gráða 3 $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$, gráða 4 $< 0,5 \times 10^9/l$); blóðflagnafæð (gráða 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, gráða 4 $< 25 \times 10^9/l$); blóðleysi (blóðrauði gráða 3 $\geq 65 - < 80$ g/l, gráða 4 ≥ 65 g/l).

Frumufæð af 3 eða 4. gráðu hjá sjúklingum sem fengu 100 mg einu sinni á dag var sviptuð eftir 2 ár og 5 ár m.a. daufkyrningafæð (35% á móti 36%), blóðflagnafæð (23% á móti 24%) og blóðleysi (13% á móti 13%).

Sjúklingar sem fengu 3. eða 4. gráðu mergbælingu náðu sér yfirleitt eftir stutt skammtahlé og/eða skammtalækkun og meðferð var alfarið hætt hjá 5% sjúklinga. Flestir sjúklinganna héldu meðferðinni áfram án frekari mergbælingar.

Lífefnafræði

Í rannsókn á sjúklingum með nýlega greint CML í stöðugum fasa var greint frá 3. eða 4. stigs fosfatskorti í blóði hjá 4% sjúklinga sem fengu dasatinib og hækkun af gráðu 3 eða 4 á transamínasa, kreatíníni og bilirubíni hjá $\leq 1\%$ sjúklinga eftir a.m.k. 12 mánaða eftirfylgni. Eftir a.m.k. 60 mánaða eftirfylgni var uppsöfnuð tíðni 3. eða 4. gráðu fosfatskorts í blóði 7%, 3. eða 4. gráðu hækkun kreatíníns og bilirubíns var 1% og 3. eða 4. gráðu hækkun transamínasa hélst 1%. Í engu tilviki var meðferð með dasatiníbi hætt vegna þessara lífefnagilda.

Eftirfylgni í 2 ár

Greint var frá 3 eða 4 gráðu hækkun á transamínasa eða bilirubíni hjá 1% sjúklinga með CML í stöðugum fasa (ónæmir eða þola ekki imatinib), en greint var frá aukinni tíðni hækkunar úr 1 í 7% hjá sjúklingum með langt gengið CML og Ph+ ALL. Yfirleitt tókst að bregðast við henni með því að minnka skammt eða rjúfa meðferð. Í skammtarannsókn (dose-optimisation study) í III. stigs rannsókn á CML í stöðugum fasa var greint frá hækkun transamínasa eða bilirubíns af gráðu 3 eða 4 hjá $\leq 1\%$ sjúklinga með sambærilega lágrí tíðni hjá þessum fjórum meðferðarhópum. Í III. stigs skammtarannsókn (dose-optimisation study) hjá sjúklingum með langt gengið CML og Ph+ ALL var greint frá hækkun transamínasa eða bilirubíns af gráðu 3 eða 4 hjá 1% til 5% sjúklinga í öllum meðferðarhópum.

Tímabundið lágt kalsíumgildi af 3. eða 4. gráðu kom fram á einhverjum tímapunkti meðferðarinnar hjá u.þ.b. 5% sjúklinga sem fengu dasatinib og voru með eðlilegt kalsíumgildi í upphafi meðferðar. Engin tengsl voru á milli minnkaðs kalsíum og klínískra einkenna. Sjúklingar sem fengu kalsíumlækkun af 3. eða 4. gráðu náðu sér oftast eftir uppótar meðferð með kalsíum til inntöku. Greint var frá kalsíum-, kalíum- og fosfatlækkun í blóði af gráðu 3 eða 4 hjá sjúklingum með CML (allir fasar) en með aukinni tíðni hjá sjúklingum með CML eða Ph+ ALL í eitilfrumufasa eða kyrningafasa. Greint var frá 3. eða 4. gráðu hækkun á kreatíníni hjá $< 1\%$ sjúklinga með CML í stöðugum fasa og í aukinni tíðni frá 1 til 4% hjá sjúklingum með langt gengið CML.

Börn

Öryggi dasatiníbs við einlyfjameðferð hjá börnum með Ph+ CML-CP var sambærilegt öryggi hjá fullorðnum. Öryggi dasatiníbs þegar það er gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð börnum með Ph+ ALL var í samræmi við þekkt öryggi dasatiníbs hjá fullorðnum og áætluð áhrif krabbameinslyfjameðferðar fyrir utan minni tíðni fleiðruvökva hjá börnum miðað við hjá fullorðnum.

Í rannsóknum hjá börnum með CML er tíðni frávíka í rannsóknaniðurstöðum í samræmi við þekkt gildi hjá fullorðnum.

Í rannsóknum á ALL hjá börnum var tíðni óeðlilegra rannsóknaniðurstöðna í samræmi við þekkt rannsóknagildi hjá fullorðnum í tengslum við brátt hvítblæði hjá sjúklingum sem fengu grunnkrabbameinslyfjameðferð.

Sérstakir hópar

Þótt öryggi dasatinibs hjá öldruðum sé svipað og hjá þeim sem yngri eru, eru meiri líkur á að sjúklingar sem eru 65 ára og eldri fái algengar aukaverkanir eins og þreytu, vökvasöfnun í brjóstholi, mæði, hósta, blæðingar í neðri hluta meltingarvegna, truflun á matarlyst og séu líklegri til að fá sjaldgæfari aukaverkanir eins og þaninn kvið, sundl, vökvasöfnun í gollurshúsi, hjartabilun og þyngdartap og því skal fylgjast náið með þeim (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Reynsla af ofskömmtn dasatinibs í klínískum rannsóknum takmarkast við örfá tilvik. Greint var frá mestu ofskömmtn, sem var 280 mg á dag í eina viku, hjá tveimur sjúklingum og hjá báðum varð marktæk fækkun blóðflagna. Þar sem dasatinib tengist 3. eða 4. gráðu mergbælingu (sjá kafla 4.4) skal fylgjast náið með sjúklingum sem taka inn meira en ráðlagðan skammt með tilliti til mergbælingar og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf, prótein kínasa hemill ATC-flokkur: L01EA02

Lyfhrif

Dasatinib hamlar virki BCR-ABL kínasa og kínasa í SRC fjölskyldunni ásamt fjölda annarra sérhæfðra æxlis tengdra/valdandi kínasa þar með talin c-KIT, ephrín (EPH) kínasa viðtaka og PDGFR viðtaka. Dasatinib er öflugur, undir-nanomólarskala hemill á BCR-ABL kínasa með virkni við styrkleikann 0,6-0,8 nM. Það binst bæði óvirkum og virkum byggingarformum BCR-ABL ensímsins.

Verkunarháttur

In vitro er dasatinib virkt á hvítblæðis-frumulínur sem sýna breytilega imatinib næma og ónæma sjúkdómsmynd. Þessar rannsóknir sem ekki eru klínískar (nonclinical) sýna að dasatinib getur yfirumíð imatinib þol af völdum BCR-ABL yfirtjáningar, stökkbreytingar í kinasahneppi BCR-ABL, virkjunar á sambærilegum merkjaferlum (alternate signaling pathways) með þátttöku SRC kínasa fjölskyldunnar (LYN, HCK) og yfirtjáningu fjöllyfjaónæmisgens. Auk þess hindrar dasatinib SRC kínasa fjölskylduna við þétni sem er undir nanomólarskala.

Klínísk verkun og öryggi

Í I. stigs rannsóknum kom blóðgildasvörun (hematological response) og litningasvörun (cytogenetic response) fram í öllum fösum CML og í Ph+ ALL hjá fyrstu 84 sjúklingunum sem fengu meðferð og var fylgt eftir í 27 mánuði. Svörunin entist vel í öllum fösum CML og Ph+ ALL.

Virkni dasatinibs er byggð á blóðgildasvörun (hematological response) og litningasvörun (cytogenetic response). Varanleiki svörunar og mat á tíðni lifunar veita viðbótar vísbendingar um klínískan

ávinning dasatinibs.

Ph+ ALL

Opin, fjölsetra, einarma rannsókn var gerð hjá sjúklingum með Ph+ ALL sem sýndu ónæmi eða óþol við fyrri meðferð með imatinibi. Alls fengu 46 sjúklingar með Ph+ ALL dasatinib 70 mg tvisvar á dag (44 með ónæmi og 2 með óþol gagnvart imatinibi). Miðgildi tímans frá greiningu þar til meðferð hófst var 18 mánuðir. Miðgildi lengdar meðferðar með dasatinibi var 3 mánuðir og hingað til hafa 7% sjúklinga fengið meðferð í > 24 mánuði. Tíðni verulegrar sameindasvörunar (fullkomin litningasvörun hjá öllum sjúklingunum 25 sem fengu meðferð) var 52% eftir 24 mánuði. Frekari niðurstöður virkni koma fram í töflu 7. Veruleg blóðmeinafræðileg svörun (MaHR) kom hratt í ljós (í flestum tilfellum innan 55 daga eftir fyrstu gjöf dasatinibs hjá sjúklingum með Ph+ ALL).

Tafla 7: Niðurstöður virkni úr II. stigs einarma klínískri rannsókn með dasatinibi^a

	Ph+ ALL (n = 46)
Blóðsvörun^b (%)	
MaHR (95% CI)	41% (27–57)
CHR (95% CI)	35% (21–50)
NEL (95% CI)	7% (1–18)
Varanleiki MaHR (%; Kaplan-Meier mat)	
1 ár	32% (8–56)
2 ár	24% (2–47)
Litningasvörun^c (%)	
MCyR (95% CI)	57% (41–71)
CcyR (95% CI)	54% (39–69)
Lifun (%; Kaplan-Meier mat)	
Án versnunar	
1 ár	21% (9–34)
2 ár	12% (2–23)
Heildar	
1 ár	35% (20–51)
2 ár	31% (16–47)

Upplýsingarnar í töflunni eru úr rannsóknum þar sem upphafsskammtur var 70 mg tvisvar á dag. Sjá kafla 4.2 fyrir ráðlagðan upphafsskammt.

^a Feitlettraðar niðurstöður eru fyrsti endapunktur.

^b Viðmið blóðsvörunar (öll svörun staðfest eftir 4 vikur): Meiriháttar blóðsvörun (MaHR) = fullkomin blóðsvörun (CHR) + engin merki um hvítblæði (NEL).

CHR (Ph+ ALL): hvít blóðkorn $\leq$ ULN rannsóknarstofu, ANC $\geq 1.000/\text{mm}^3$, blóðflögur $\geq 100.000/\text{mm}^3$, hvorki kímfurur (blasts) né formerglingar (promyelocytes) í útæðablóði, kímfurur í beinmerg $\leq 5\%$, < 5% merglingar og millimerglingar í útæðablóði, < 20% blákyrningar (basophils) í útæðablóði og ekkert utan beinmergs.

Engin merki um hvítblæði (NEL): sömu viðmið og fyrir CHR en ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ og < $1.000/\text{mm}^3$ eða blóðflögur $\geq 20.000/\text{mm}^3$ og $\leq 100.000/\text{mm}^3$.

^c Viðmið litningasvörunar: fullkomin (0% Ph+ miðstig) eða að hluta (> 0%-35%). Meiriháttar litningasvörun (MCyR) (0%-35%) sameinar fullkomna svörun og svörun að hluta.

n/a = á ekki við; CI = öryggisbil; ULN = eðlileg efri mörk.

Áhrif meðferðar með dasatinib á niðurstöður beinmergsígræðslu hafa ekki verið metin að fullu.

III. stigs klínískar rannsóknir á sjúklingum með Ph+ ALL sem eru ónæmir fyrir eða þola ekki meðferð með imatinibi

Tvær slembaðar, opnar rannsóknir voru gerðar til þess að meta virkni dasatinibs þegar það er gefið einu sinni á dag samanborið við þegar dasatinib er gefið tvisvar á dag. Niðurstöðurnar hér fyrir neðan eru byggðar á eftirfylgni í að minnsta kosti 2 ár og 7 ár eftir upphaf dasatinib meðferðar.

Í rannsókn á Ph+ ALL, var fyrsti endapunktur MaHR (meiri háttar blóðsvörun). Alls 611 sjúklingum var slembiraðað í hópa sem fengu annaðhvort dasatinib 140 mg einu sinni á dag eða 70 mg tvisvar á dag. Miðgildi meðferðarlengdar var u.þ.b. 6 mánuðir (á bilinu 0,03-31 mánuður).

Lyfjagjöf einu sinni á dag sýndi sambærilega virkni (non-inferiority) og lyfjagjöf tvisvar á dag þegar miðað er við fyrsta endapunkt (mismunur MaHR 0,8%; 95% öryggisbil [-7,1% - 8,7%]), en 140 mg einu sinni á dag sýndi hins vegar bætt öryggi og þol.

Tíðni svörunar er sýnd í töflu 8.

Tafla 8: Virkni dasatinibs í III. stigs skammtarannsókn (dose-optimisation study): Ph+ ALL (niðurstöður eftir 2 ár)^a

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

^a Greint frá niðurstöðum við ráðlagðan upphafsskammt 140 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2).

^b Viðmið blóðsvörunar (öll svörun staðfest eftir 4 vikur): meiriháttar blóðsvörun (MaHR) = fullkomin blóðsvörun (CHR) + engin merki um hvítblæði (NEL).

CHR: hvít blóðkorn $\leq$ ULN rannsóknarstofu, ANC $\geq 1.000/\text{mm}^3$, blóðflögur $\geq 100.000/\text{mm}^3$, hvorki kímfrumur (blasts) né formerglingar (promyelocytes) í útæðablóði, kímfrumur í beinmerg $\leq 5\%$, $< 5\%$ merglingar og millimerglingar í útæðablóði $< 20\%$ blákyrningar (basophils) í útæðablóði og ekkert utan beinmergs.

Engin merki um hvítblæði (NEL): sömu viðmið og fyrir CHR en ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ og $< 1.000/\text{mm}^3$ eða blóðflögur $\geq 20.000/\text{mm}^3$ og $\leq 100.000/\text{mm}^3$.

^c MCyR sameinar bæði fullkomna svörun (0% Ph+ millifasi) og svörun að hluta ($> 0\%$ -35%).

CI = öryggismörk; ULN = eðlileg efri mörk.

Hjá sjúklingum með Ph+ ALL sem fengu meðferð með 140 mg einu sinni á sólarhring var miðgildi MaHR 5 mánuðir, miðgildi lifunar án versunar var 4 mánuðir og miðgildi heildarlifunar var 7 mánuðir.

Börn

Börn með ALL

Verkun dasatinibs ásamt krabbameinslyfjameðferð var metin í lykilrannsókn með börnum eldri en eins árs með nýgreint Ph+ ALL.

Í þessari fjölsetra II. stigs rannsókn með samanburði við eldri gögn þar sem dasatinibi er bætt við hefðbundna krabbameinslyfjameðferð hjá 106 börnum með nýgreint Ph+ ALL, þar af 104 börn með staðfest Ph+ ALL, sem fengu samfellda lyfjagjöf 60 mg/m² sólarhringsskammt af dasatinibi í allt að 24 mánuði ásamt krabbameinslyfjameðferð. Attatíu og tveir sjúklingar fengu dasatinib töflur eingöngu og 24 sjúklingar fengu dasatinib mixtúru a.m.k. einu sinni, þar af fengu 8 eingöngu mixtúru. Grunnkrabbameinslyfjameðferðin var sú sama og í AIEOP-BFM ALL 2000 rannsókninni (samkvæmt áætlun um hefðbundna fjöllyfjakrabbameinsmeðferð). Aðalverkunarendapunktur var 3-ára tímabil án tilviks (EFS) sem var 65,5% (55,5, 73,7).

Neikvæðnishlutfall m.t.t. greiningar sjúkdómsleifa var 71,7% samkvæmt Ig/TCR endurröðun í lok upprætingartímabils hjá öllum sjúklingum sem fengu meðferð. Þegar þetta hlutfall var byggt á 85 sjúklingum með matshæft Ig/TCR var það metið 89,4%. Neikvæðnishlutfall m.t.t. greiningar sjúkdómsleifa í lok innleiðslutímabils er 66,0% og 84,0% í lok upprætingartímabils samkvæmt

frumuflæðimælingu.

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf dasatinibs voru metin hjá 229 fullorðnum heilbrigðum einstaklingum og hjá 84 sjúklingum.

Frásög

Dasatinib frásogast hratt hjá sjúklingum eftir inntöku, með hámarks þéttni eftir 0,5-3 klst. Eftir inntöku eykst meðal útsetning (AUC_{τ}) u.þ.b. í réttu hlutfalli við skammta, miðað við skammta á bilinu 25 mg til 120 mg tvisvar á dag. Meðal lokahelmingunartími dasatinibs er u.þ.b. 5-6 klst. hjá sjúklingum.

Niðurstöður frá heilbrigðum einstaklingum eftir einn 100 mg skammt af dasatinibi til inntöku 30 mínútum eftir fituríka máltíð leiddi í ljós 14% aukningu á meðal AUC fyrir dasatinib. Fitusnað máltíð 30 mínútum fyrir inntöku dasatinibs leiddi til 21% aukningar á meðal AUC fyrir dasatinib. Þau áhrif fæðu sem komu í ljós sýndu ekki fram á breytingu á útsetningu sem skiptir máli klínískt. Breytileiki á útsetningu fyrir dasatinibi er meiri við fastandi ástand (CV 47%) en eftir fitusnaðá máltíð (CV 39%) og fituríka máltíð (CV 32%).

Samkvæmt greiningu á lyfjahlvörfum var breytileiki á útsetningu fyrir dasatinibi aðallega talinn vera vegna breytileika á aðgengi á milli skipta (CV 44%) og í minna mæli vegna einstaklingsbundins breytileika á aðgengi (CV 30%) og úthreinsun (CV 32%). Ekki er gert ráð fyrir að tilviljunarkenndur breytileiki á útsetningu á milli skipta hafi áhrif á heildarútsetningu og verkun eða öryggi.

Dreifing

Dreifingarrúmmál (apparent volume of distribution) dasatinibs hjá sjúklingum er mikið (2.505 l), frávíksstuðull (coefficient of variation, CV 93%) sem gefur til kynna að lyfið dreifist vel utan æða. *In vitro* rannsóknir leiddu í ljós að við klínískt mikilvæga þéttni dasatinibs, var próteinbinding í plasma um það bil 96%.

Umbrot

Hjá mönnum umbrotnar dasatinib mikið þar sem fjöldi ensíma kemur að mismunandi umbrotsefnum. Hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu 100 mg af [14 C]-merktu dasatinibi, kom 29% af geislavirkninni í plasma frá óbreyttu dasatinibi. Plasmabéttni og mæld virkni *in vitro* gaf til kynna að umbrotsefni dasatinibs eru ólíkleg til að skipta miklu máli í lyfjafræði lyfsins. CYP3A4 er aðal ensímið í umbrotum dasatinibs.

Brotthvarf

Meðal lokahelmingunartími dasatinibs er 3 til 5 klst. Meðalúthreinsun efti inntöku er 363,8 l/klst. (CV% 81,3%).

Brotthvarf er aðallega með hægðum og aðallega sem umbrotsefni. Eftir inntöku eins skammts af [14 C]-merktu dasatinibi, hafði u.þ.b. 89% af skammtinum skilist út innan 10 daga og fannst 4% af geislavirkninni í þvagi og 85% í hægðum. Óbreytt dasatinib var 0,1% í þvagi og 19% í hægðum ásamt því sem eftir var af skammtinum sem umbrotsefni.

Skert lifrar- og nýrnastarfsemi

Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahlvörf eftir stakan skammt af dasatinibi voru metin hjá 8 einstaklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi sem fengu 50 mg skammt og hjá 5 einstaklingum með alvarlega lifrarskerðingu sem fengu 20 mg skammt og borið saman við sambærilega heilbrigða einstaklinga sem fengu 70 mg skammt af dasatinibi. Meðalgildi C_{max} minnkaði um 47% og AUC um 8% hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi, staðlað að 70 mg skammti, samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi minnkaði meðalgildi C_{max} um 43% og AUC um 28%, staðlað að 70 mg skammti, samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Dasatinib og umbrotsefni þess skiljast út um nýru í mjög litlu magni.

Börn

Lyfjahlvörf dasatinibs voru metin hjá 104 börnum með hvítblæði eða föst æxli (72 höfðu fengið töflur og 32 dasatinib mixtúru).

Í rannsókn á lyfjahlvörfum hjá börnum virðist skammtastöðluð útsetning fyrir dasatinibi (C_{avg} , C_{min} og C_{max}) svipuð hjá 21 sjúklingi með CP-CML og 16 sjúklingum með Ph+ ALL.

Lyfjahlvörf dasatinibs á töfluformi voru metin hjá 72 börnum með hvítblæði sem höfðu fengið bakslag eða sem svöruðu ekki meðferð, eða með föst æxli við inntöku skammta á bilinu 60 til 120 mg/m² einu sinni á dag og 50 til 110 mg/m² tvisvar á dag. Niðurstöður tveggja rannsókna voru sameinaðar og sýndu að dasatinib frásogast hratt. Meðalgildi T_{max} var á bilinu 0,5 og 6 klst. og meðalhelmingunartími var á bilinu 2 til 5 klst. við alla skammta og hjá öllum aldurshópum. Lyfjahlvörf dasatinibs voru í réttu hlutfalli við skammtatengda aukningu á útsetningu hjá börnum. Enginn marktækur munur var á lyfjahlvörfum dasatinibs hjá börnum og unglingum. Faldmeðaltal C_{max} , AUC (0-T) og AUC (INF) fyrir skammtastaðlað dasatinib virðist svipað hjá börnum og unglingum við mismunandi skammta. Lyfjahlvarfahermun byggð á líkani segir fyrir um að búast má við að skammtaleiðbeiningar samkvæmt líkamsþyngd sem lýst er fyrir töflu í kafla 4.2 hafi í för með sér svipaða útsetningu og töfluskammtur 60 mg/m². Þetta á að hafa í huga hjá sjúklingum sem skipta úr töflum í dasatinib mixtúru og öfugt.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum var öryggi dasatinibs metið í fjölda *in vitro* og *in vivo* rannsókna í músum, rottum, öpum og kaninum.

Fyrstu eiturverkanir komu fram í meltingarfærum, blóðmyndandi vefjum og eitlakerfi. Eiturverkanir frá meltingarfærum voru háðar skammti hjá rottum og öpum þar sem þarmarnir voru marklíffæri. Hjá rottum fylgdi minniháttar til væg lækun á gildi rauðra blóðkorna, breytingum á beinmergi; svipaðar breytingar urðu hjá öpum en þó ekki eins tíðar. Eiturverkanir í eitlum hjá rottum samanstóðu af eyðingu eitla, milta og hóstarkirtils og minnkaðri þyngd eitillíffæra. Breytingar í meltingarfærum, blóðmyndandi líffærum og eitlakerfi gengu til baka þegar meðferð var hætt.

Breytingar í nýrum hjá öpum sem fengu allt að 9 mánaða meðferð voru takmarkaðar við aukningu á steinefnaútfellingum í nýrum. Húðblæðing kom fram við bráða einskammta rannsókn hjá öpum en kom ekki fram í rannsóknum með endurteknum skömmtum til inntöku hvorki hjá öpum né rottum. Hjá rottum hindraði dasatinib samloðun blóðflagna *in vitro* og lengdi blæðingartíma *in vivo*, en framkallaði ekki sjálfsprottna blæðingu.

Virki dasatinibs *in vitro* í hERG og Purkinje þráða prófi gaf til kynna hugsanlega lengingu á endurskautun slegla (QT bil). Samt sem áður komu engar breytingar á QT bili eða hjartarafriti fram í *in vivo* einskammta rannsókn á öpum sem tengdir voru fjarmælum og voru með fulla meðvitund.

Dasatinib olli hvorki stökkbreytingum í *in vitro* bakteríufrumuprófi (Ames próf) né eituráhrifum á erfðaeftni í *in vivo* smákjarnaprófi hjá rottum. Dasatinib olli litningabroti *in vitro* og skiptingu eggfrumna hjá kínahömstrum (chinese hamster ovary (CHO) cells).

Dasatinib hafði hvorki áhrif á frjósemi karl- né kvendýra í hefðbundinni rannsókn á frjósemi og þroska snemma á fósturskeiði hjá rottum, en orsakaði fósturdauða í skömmtum sem samsvöruðu útsetningu hjá mönnum eftir meðferðarskammta. Í rannsóknum á fósturþroska jók dasatinib einnig fósturdauða sem tengdist færri afkvæmum í einum burði hjá rottum sem og breytingar í beinum hjá rottum og kaninum. Þetta kom fram eftir skammta sem höfðu ekki eituráhrif á móður, sem bendir til þess að dasatinib hafi sértæka eiturverkun á æxlun allt frá hreiðrun og allan tímann meðan á líffæramyndun stendur.

Dasatinib framkallaði skammtaháða ónæmisbælingu hjá músum sem unnt var að hafa stjórn á á virkan hátt með því að minnka skammta og/eða breyta skammtaáætlun. Dasatinib veldur ljósnæmi (phototoxic) í *in vitro* neutral red uptake phototoxicity prófi sem gert var á trefjakímfrumum úr músum. Dasatinib taldist ekki valda ljósnæmi *in vivo* eftir eina inngjöf um munn til hárlausra

kvenmúsa við útsetningu er nam allt að þrefaldri útsetningu hjá mönnum eftir gjöf á ráðlögðum meðferðarskammti (á grundvelli AUC).

Í rannsókn á rottum, sem stóð í tvö ár, á krabbameinsvaldandi áhrifum, fengu rottur dasatinib til inntöku í skömmtunum 0,3, 1, og 3 mg/kg/sólarhring. Stærsti skammturinn leiddi til útsetningar í plasma (AUC) sem jafngildir venjulega útsetningu hjá mönnum við ráðlagða upphafsskammta á bilinu 100 mg til 140 mg á sólarhring. Tölfræðilega marktæk aukning kom í ljós á samanlögðum tilvikum flögukrabbameins og totuæxlis (papilloma) í legi og leghálsi við stóra skammta hjá kvendýrum og æxlis í blöðruhálskirtli (adenoma) við litla skammta hjá karldýrum. Ekki er ljóst hvaða þýðingu þessar niðurstöður úr rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum hafa fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Mjólkursykureinhýdrat

Hýdroxýprópýl sellulósi

Örkristallaður sellulósi

Metakrýlsýra – metakrýlatfjölliða (1:2)

Talkúm

Croscarmellos natríum

Magnesiumsterat

Filmuhúð

Hýprómellósa (E464)

Títantvíoxíð (E171)

Miðlungslangkeðja þríglýseríð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

1 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirbæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Dasatinib Accord 20 mg, 50 mg, og 70 mg filmuhúðaðar töflur

Þynnur (ál/ál) (þynnur eða rifgataðar stakskammtaþynnur).

Askja með 56 eða 60 filmuhúðuðum töflum í þynnum.

Askja með 56 x 1 eða 60 x 1 filmuhúðuðum töflum í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Dasatinib Accord 80 mg, 100 mg, og 140 mg filmuhúðaðar töflur

Þynnur (ál/ál) (þynnur eða rifgataðar stakskammtaþynnur).

Askja með 30 eða 56 filmuhúðuðum töflum í þynnum.

Askja með 30 x 1 eða 56 x 1 filmuhúðuðum töflum í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Mælt með notkun latex eða nítríl hanska þegar farga þarf töflum á viðeigandi hátt sem óvart eru muldar eða brotnar, til að lágmarka hættu á snertingu við húð.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Dasatinib Accord 20 mg filmhúðaðar töflur

EU/1/21/1540/001
EU/1/21/1540/002
EU/1/21/1540/003
EU/1/21/1540/004

Dasatinib Accord 50 mg filmhúðaðar töflur

EU/1/21/1540/005
EU/1/21/1540/006
EU/1/21/1540/007
EU/1/21/1540/008

Dasatinib Accord 70 mg filmhúðaðar töflur

EU/1/21/1540/009
EU/1/21/1540/010
EU/1/21/1540/011
EU/1/21/1540/012

Dasatinib Accord 80 mg filmhúðaðar töflur

EU/1/21/1540/013
EU/1/21/1540/014
EU/1/21/1540/015
EU/1/21/1540/016

Dasatinib Accord 100 mg filmhúðaðar töflur

EU/1/21/1540/017
EU/1/21/1540/018
EU/1/21/1540/019
EU/1/21/1540/020

Dasatinib Accord 140 mg filmhúðaðar töflur

EU/1/21/1540/021
EU/1/21/1540/022
EU/1/21/1540/023
EU/1/21/1540/024

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu leyfis: 24. mars 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYESINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

▪ Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er kröfa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

▪ Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU****1. HEITI LYFS**

Dasatinib Accord 20 mg filmhúðaðar töflur
dasatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 20 mg dasatinib.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 filmhúðaðar töflur
60 filmhúðaðar töflur
56 x 1 filmhúðuðuð tafla
60 x 1 filmhúðuðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1540/001
EU/1/21/1540/002
EU/1/21/1540/003
EU/1/21/1540/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dasatinib Accord 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Dasatinib Accord 20 mg töflur
dasatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU**

1. HEITI LYFS

Dasatinib Accord 50 mg filmhúðaðar töflur
dasatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 50 mg dasatinib.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 filmhúðaðar töflur
60 filmhúðaðar töflur
56 x 1 filmhúðuðuð tafla
60 x 1 filmhúðuðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ A****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1540/005
EU/1/21/1540/006
EU/1/21/1540/007
EU/1/21/1540/008

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Dasatinib Accord 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Dasatinib Accord 50 mg töflur
dasatinib

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU****1. HEITI LYFS**

Dasatinib Accord 70 mg filmhúðaðar töflur
dasatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 70 mg dasatinib.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 filmhúðaðar töflur
60 filmhúðaðar töflur
56 x 1 filmhúðuðuð tafla
60 x 1 filmhúðuðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1540/009
EU/1/21/1540/010
EU/1/21/1540/011
EU/1/21/1540/012

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dasatinib Accord 70 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Dasatinib Accord 70 mg töflur
dasatinib

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU

1. HEITI LYFS

Dasatinib Accord 80 mg filmuhúðaðar töflur
dasatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg dasatinib.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
30 x 1 filmuhúðuð tafla
56 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1540/013
EU/1/21/1540/014
EU/1/21/1540/015
EU/1/21/1540/016

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dasatinib Accord 80 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Dasatinib Accord 80 mg töflur
dasatinib

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU****1. HEITI LYFS**

Dasatinib Accord 100 mg filmhúðaðar töflur
dasatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 100 mg dasatinib.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmhúðaðar töflur
56 filmhúðaðar töflur
30 x 1 filmhúðuðuð tafla
56 x 1 filmhúðuðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1540/017
EU/1/21/1540/018
EU/1/21/1540/019
EU/1/21/1540/020

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dasatinib Accord 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Dasatinib Accord 100 mg töflur
dasatinib

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU

1. HEITI LYFS

Dasatinib Accord 140 mg filmhúðaðar töflur
dasatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 140 mg dasatinib.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmhúðaðar töflur
56 filmhúðaðar töflur
30 x 1 filmhúðuðuð tafla
56 x 1 filmhúðuðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1540/021
EU/1/21/1540/022
EU/1/21/1540/023
EU/1/21/1540/024

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dasatinib Accord 140 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Dasatinib Accord 140 mg töflur
dasatinib

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Dasatinib Accord 20 mg filmuhúðaðar töflur
Dasatinib Accord 50 mg filmuhúðaðar töflur
Dasatinib Accord 70 mg filmuhúðaðar töflur
Dasatinib Accord 80 mg filmuhúðaðar töflur
Dasatinib Accord 100 mg filmuhúðaðar töflur
Dasatinib Accord 140 mg filmuhúðaðar töflur
dasatinib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Dasatinib Accord og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Dasatinib Accord
3. Hvernig nota á Dasatinib Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Dasatinib Accord
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Dasatinib Accord og við hverju það er notað

Dasatinib Accord inniheldur virka efnið dasatinib. Þetta lyf er notað til að meðhöndla Fíladelfíulitnings jákvætt (Ph+) brátt hvítblæði í eítílfrumum (ALL). Það er notað hjá fullorðnum sem ekki hafa haft gagn af fyrri meðferðum sem og í samsetningu með öðrum krabbameinslyfjum hjá unglingum og börnum sem hafa náð a.m.k. 1 árs aldri með nýlega greint Ph+ ALL. Hjá sjúklingum með ALL fjölga hvítfrumur sem kallaðar eru eítílfrumur sér of hratt og þær lifa of lengi. Dasatinib Accord hindrar fjölgun þessara hvítblæðisfrumna.

Hafir þú einhverjar spurningar varðandi verkunarmáta Dasatinib Accord eða hvers vegna þér hefur verið ávísað þessu lyfi, skaltu spyrja lækinn.

2. Áður en byrjað er að nota Dasatinib Accord

Ekki má nota Dasatinib Accord

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir dasatinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef hugsanlegt er að þú sért með ofnæmi, skaltu ráðfæra þig við lækinn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Dasatinib Accord er notað

- ef þú tekur **lyf til blóðþynningar** eða til að koma í veg fyrir blóðtappa (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Dasatinib Accord“)
- ef þú ert með lifrar- eða hjartakvilla eða hefur einhvern tímann átt við slíkt að stríða
- ef þú **finnur fyrir öndunarerfiðleikum, brjóstverk eða færð hósta** þegar þú tekur Dasatinib Accord: þetta getur bent til vökvasöfnunar í lungum eða brjóstholi (sem getur verið algengara hjá sjúklingum 65 ára og eldri) eða verið vegna breytinga á æðum sem flytja blóð til lungna

- ef þú hefur nokkurn tíma fengið eða gætir núna verið með lifrabólgu B sýkingu. Þetta er vegna þess að Dasatinib Accord gæti endurvirkjað lifrabólgu B sýkingu, sem getur í sumum tilvikum orðið banvæn. Áður en meðferð er hafin mun læknirinn skoða sjúklinga vandlega með tilliti til einkenna sýkingarinnar.
- ef þú færð mar, blæðingu, hita, finnur fyrir þreytu og ringlun þegar þú tekur Dasatinib Accord skaltu hafa samband við lækinn. Þetta getur bent til skemmda á blóðæðum sem kallast segaöræðakvilli.

Læknirinn mun fylgjast reglulega með heilsufari þínu til að athuga hvort Dasatinib Accord hafi tilætluð áhrif. Einnig verða blóðpróf tekin reglulega meðan á töku Dasatinib Accord stendur.

Börn og unglingar

Lyfið má ekki gefa börnum sem eru yngri en 1 árs. Takmörkuð reynsla er af notkun Dasatinib Accord hjá þessum aldurshópi. Fylgjast á náið með beinvexti og þroska hjá börnum sem fá Dasatinib Accord.

Notkun annarra lyfja samhliða Dasatinib Accord

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Dasatinib Accord umbrotnar að mestu leyti í lifur. Tiltekin lyf geta truflað áhrif Dasatinib Accord við samhliðanotkun.

Þessi lyf má ekki nota samhliða Dasatinib Accord:

- ketoconazol, itraconazol - þetta eru **sveppalyf**
- erythromycin, clarithromycin, telithromycin - þetta eru **sýklalyf**
- ritonavir - þetta er **veirusýkingalyf**
- fenytoin, carbamazepin, fenobarbital - þau eru notuð til meðferðar á **flogaveiki**
- rifampicin - sem notað er til meðferðar við **berklum**
- famotidin, omeprazol - sem eru lyf sem **hamla myndun magasýru**
- jóhannesarjurt - náttúruylf sem er ekki lyfseðilsskytt og er notað til að meðhöndla **þunglyndi** og aðra kvilla (einnig þekkt sem *Hypericum perforatum*)

Ekki má nota lyf sem binda magasýrur (**sýrubindandi lyf** svo sem álhýdroxíð/eða magnesíumhýdroxíð) **2 tímum fyrir og 2 tímum eftir töku Dasatinib Accord.**

Látið lækinn vita ef notuð eru lyf til blóðþynningar eða til að koma í veg fyrir blóðtappa.

Notkun Dasatinib Accord með mat eða drykk

Ekki skal taka Dasatinib Accord með greipaldini eða greipaldinsafa.

Meðganga og brjóstgjöf

Upplýsa skal lækinn tafarlaust um þungun eða ef grunur leikur á þungun. **Dasatinib Accord má ekki nota á meðgöngu** nema brýna nauðsyn beri til. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlega áhættu við notkun Dasatinib Accord á meðgöngu.

Bæði konum og körlum sem nota Dasatinib Accord er ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur.

Ef þú ert með barn á brjósti skaltu segja læknum frá því. Hætta skal brjóstgjöf meðan á notkun Dasatinib Accord stendur.

Akstur og notkun véla

Þeir sem finna fyrir aukaverkunum á borð við svima og þokusýn eiga að gæta sérstakrar varúðar við akstur og notkun véla.

Dasatinib Accord inniheldur mjólkursykur

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Dasatinib Accord inniheldur ísóprópýlalkóhól

Lyfið inniheldur ísóprópýlalkóhól sem leifar úr framleiðsluferlinu.

3. Hvernig nota á Dasatinib Accord

Aðeins lækni með reynslu í meðferð á hvítblæði ávísar Dasatinib Accord. Notið lyfið alltaf eins og lækniinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Dasatinib Accord er ávísað handa fullorðnum og börnum sem hafa náð a.m.k. 1 árs aldri.

Ráðlagður byrjunarskammtur fyrir fullorðna sjúklinga með Ph+ALL er 140 mg einu sinni á sólarhring.

Skammtar hjá börnum með Ph+ ALL byggist á líkamsþyngd.

Dasatinib Accord er gefið til inntöku einu sinni á sólarhring annaðhvort sem Dasatinib Accord töflur eða dasatinib mixtúra. Dasatinib Accord töflur eru ekki ráðlagðar hjá sjúklingum sem vega minna en 10 kg. Nota á mixtúruna handa sjúklingum sem vega minna en 10 kg og sjúklingum sem geta ekki gleypt töflur. Breyting getur orðið á skömmtum þegar skipt er á milli lyfjaforma (þ.e. töflur og mixtúra) þannig að ekki á að skipta úr einu lyfjaformi í annað.

Lækniinn ákveður rétt lyfjaform og réttan skammt sem byggist á þyngd, aukaverkunum og svörum við meðferðinni. Upphafsskammtur Dasatinib Accord fyrir börn er reiknaður út frá líkamsþyngd eins og sýnt er hér á eftir:

Líkamsþyngd (kg) ^a	Dagsskammtur (mg)
10 til innan við 20 kg	40 mg
20 til innan við 30 kg	60 mg
30 til innan við 45 kg	70 mg
a.m.k. 45 kg	100 mg

^a Töflur eru ekki ráðlagðar hjá sjúklingum sem vega minna en 10 kg, hjá þeim sjúklingum á að nota mixtúru.

Reynsla af meðferð með Dasatinib Accord hjá börnum yngri en 1 árs er ekki fyrir hendi.

Lækniinn getur ráðlagt stærri eða minni skammt eða stöðvað meðferðina tímabundið, í samræmi við meðferðarsvör. Til að fá stærri eða minni skammt getur þurft að nota mismunandi styrkleika taflanna.

Hvernig taka á Dasatinib Accord

Töflurnar á að taka á sama tíma á hverjum degi. Töflurnar á að gleypa heilar. **Ekki mylja, brjóta eða tyggja þær.** Ekki taka töflur sem hafa verið leystar upp. Ekki er víst að þú fáið réttan skammt ef þú mylur, brýtur, tyggur eða sundrar töflunum í vökva. Dasatinib Accord töflur má taka með mat eða án.

Sérstakar leiðbeiningar um meðhöndlun Dasatinib Accord

Ólíklegt er að Dasatinib Accord töflur brotni. Ef það gerist er öðrum en sjúklingnum ráðlagt að nota hanska þegar Dasatinib Accord er handleikið.

Hve lengi á að nota Dasatinib Accord

Dasatinib Accord á að nota daglega þar til lækniinn ákveður að notkuninni skuli hætt. Þess skal gætt að Dasatinib Accord sé notað eins lengi og lækniinn hefur mælt fyrir um.

Ef stærri skammtur af Dasatinib Accord en mælt er fyrir um er tekinn

Hafa skal tafarlaust samband við lækniinn ef of margar töflur hafa verið teknar fyrir slysi. Hugsanlega þarf að veita læknishjálp.

Ef gleymist að taka Dasatinib Accord

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Taka skal næsta skammt samkvæmt áætlun á sama tíma og venjulega.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

- **Eftirfarandi getur verið merki um alvarlegar aukaverkanir:**
 - brjóstverkur, öndunarerfiðleikar, hósti eða yfirlið
 - **óvæntar blæðingar eða mar** án þess að hafa orðið fyrir áverka
 - blóðug uppköst, blóð í hægðum eða þvagi eða hægðir eru svartar
 - **merki um sýkingar**, svo sem hiti og mikill hrollur
 - hiti, særindi í munni eða hálsi, blöðrumyndun á húð eða flögnun húðar og/eða slímhúðar
- Látið lækninn tafarlaust vita** ef eitthvað af ofangreindu kemur fram.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- **Sýkingar** (bakteríu-, veiru- og sveppasýkingar)
- **Hjarta og lungu:** mæði
- **Meltingarfæri:** niðurgangur, ógleði eða uppköst
- **Húð, hár, augu og almennar aukaverkanir:** útbrot, hiti, bjúgur í andliti, höndum og fótum, höfuðverkur, þreytu- eða máttleysistilfinning, blæðingar
- **Verkir:** vöðvaverkir (meðan á meðferð stendur eða eftir að henni lýkur), kviðverkir
- **Rannsóknaniðurstöður geta sýnt:** blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð (daufkyrningafæð), blóðleysi, vökva í lungum

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- **Sýkingar:** lungnabólga, veirusýking af völdum herpes (þ.m.t. cytómegalóveira - CMV), sýking í efri öndunarvegi, alvarleg sýking í blóði og vefjum (þar með talið sjaldgæf tilfelli sem geta verið banvæn)
- **Hjarta og lungu:** hjartsláttarónót, óreglulegur hjartsláttur, hjartabilun, slappur hjartavöðvi, hár blóðþrýstingur, hækkaður blóðþrýstingur í lungum, hósti
- **Meltingartruflanir:** breyting á matarlyst, breyting á bragðskyni, uppþemba eða þaninn kviður, ristilbólga, hægðatregða, brjóstsviði, sár í munni, þyngdaraukning, þyngdartap, magabólga
- **Húð, hár, augu, almennar aukaverkanir:** náladofi, kláði, húðþurrkur, þrymlabólur, bólga í húð, viðvarandi hávaði í eyrum, hármissir, mikil svitamyndun, sjónvandamál (m.a. þokusýn, sjóntruflanir), augnþurrkur, mar, þunglyndi, svefnleysi, hitakóf, sundl, mar, lystarleysi, svefndrungi, almennur bjúgur
- **Verkir:** liðverkir, vöðvamáttleysi, brjóstverkur, dreifðir verkir í höndum og fótum, hrollur, stífleiki í vöðvum og liðum, vöðvakrampar
- **Rannsóknaniðurstöður geta sýnt:** vökva í kringum hjartað, vökva í lungum, hjartsláttaróreglu, daufkyrningafæð með hita, blæðingar í meltingarvegi, mikið magn þvagsýru í blóði

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- **Hjarta og lungu:** hjartaáfall (þar með talið banvænt), bólga í himnunni (gollurshúsi) sem umlykur hjartað, óreglulegur hjartsláttur, brjóstverkur vegna ónógs blóðflæðis til hjartans (hjartaöng), þrenging í loftvegi sem getur valdið öndunarerfiðleikum, astmi, hækkaður blóðþrýstingur í lungnaslagæðum
- **Meltingartruflanir:** brisbólga, sár í meltingarvegi, bólga í vélinda, þaninn kviður (magi), rofin húð í endaparmi, kyngingarerfiðleikar, bólga í gallblöðru, stífla í gallgöngum, vélindabakflæði (ástand þar sem sýra og annað innihald magans berst til baka upp í hálsinn)
- **Húð, hár, augu, almennar aukaverkanir:** ofnæmisviðbrögð þar á meðal rauðir hnútar í húðinni (þrymlaroði), kvíði, ringlun, skapsveiflur, minnkuð kynhvöt, yfirlið, skjálfti, bólga í auga sem veldur roða eða sársauka, húðsjúkdómur sem einkennist af viðkvæmum, rauðum vel

afmörkuðum blettum með skyndilegum hita og fjölgun hvítra blóðkorna (daufkyrninga húðsjúkdómur), heyrnarleysi, viðkvæmni fyrir ljósi, sjónskerðing, aukið tárarensli úr augum, litarbreytingar í húð, bólga í fituvef undir húð, sár á húð, húðvörtur, naglakvillar, breyting á hári, handa- og fótaheilkenni, nýrnabilun, tíð þvaglát, brjóstastækkun hjá karlmönnum, tíðatrufanir, almennur slappleiki og óþægindi, skert starfsemi skjaldkirtils, jafnvægisleysi við gang, beindrep (sjúkdómur með skertu blóðflæði til beina, sem getur orsakað rýrnun beina og beindauða), liðbólga, bólgin húð hvar sem er á líkamanum

- **Verkir:** bólga í bláæð sem getur valdið roða, eymslum og bólgu, sínarbólga
- **Heili:** minnistap
- **Rannsóknaniðurstöður geta sýnt:** óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna og hugsanlega skerta nýrnastarfsemi sem orsakast af úrgangsefnum sem fylgja deyjandi æxlisfrumum (æxlislýsuheilkenni), lág gildi albúmins í blóðinu, lág gildi eítílfrumna (ein tegund hvítra blóðkorna) í blóði, há gildi kólesteróls í blóði, bólga eitla, heilablæðingu, óeðlilega rafvirkni í hjarta, hjartastækkun, lifrabólgu, eggjahvítu í þvagi, hækkun kreatínfosfatkínasa (ensím sem aðallega er að finna í hjarta, heila og beinagrindarvöðvum), hækkun trópóníns (ensím sem finnst fyrst og fremst í hjarta og beinagrindarvöðvum), hækkun gamma-glútamýltransferasa (ensím sem finnst fyrst og fremst í lifrinni), mjólkurleitir vökvi í kringum lungu (iðrakunisbrjóst)

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- **Hjarta og lungu:** stækkun hægri slegils í hjartanu, bólga í hjartavöðva, ýmsir kvillar sem orsakast af hindrun blóðflæðis til hjartavöðvans (brátt kransæðaheilkenni), hjartastopp (blóðflæði frá hjarta stöðvast), kransæðasjúkdómur, bólga í vefnum sem umlykur hjarta og lungu, blóðkekkir, blóðkekkir í lungum
- **Meltingartruflanir:** tap lífsnauðsynlegra næringarefna úr meltingarvegi, garnastífla, bakraufarfstíll (óeðlileg opin rauf frá endaþarmsopi að húðinni umhverfis endaþarmsopið), skert nýrnastarfsemi, sykursýki
- **Húð, hár, augu, almennar aukaverkanir:** krampar, sjöntaugarbólga sem getur valdið sjónskerðingu að einhverju leyti eða blindu, blár-fjólubláir dröfnóttir flekkir á húð, óeðlilega mikil starfsemi skjaldkirtils, bólga í skjaldkirtli, slingur (ástand sem lýsir sér með skertri vöðvasamhæfingu), erfiðleikar við gang, fösturlát, bólga í æðum í húð, bandvefsmýndun í húð
- **Heili:** heilaslag, tímabundin truflun á taugastarfsemi vegna skerts blóðflæðis, andlitstaugarlömum, vitglöp
- **Önæmiskerfi:** veruleg ofnæmisviðbrögð
- **Stoðkerfi og stoðvefur:** seinkun á lokun beinenda sem mynda liðamót, hægur eða seinkaður vöxtur

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Lungnabólga
- Blæðing í kyð eða þörmum sem getur orsakað dauða
- Endurkoma (endurvirkjun) lifrabólgu B sýkingar ef þú hefur áður verið með lifrabólgu B (sýking í lifur)
- Viðbrögð með hita, blöðrum á húð og sáramyndun á slímhúð
- Sjúkdómur í nýrum með einkennum eins og bjúg og óeðlilegum rannsóknarniðurstöðum eins og eggjahvíta í þvagi og lág gildi próteina í blóði
- Skemmd í blóðæðum sem kallast segaöræðakvilli þ.m.t. fækkun rauðra blóðkorna, fækkun blóðflagna og myndun blóðtappa

Læknirinn mun skoða þig með tilliti til sumra þessara aukaverkana meðan á meðferðinni stendur.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Dasatinib Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni eða öskjunni á eftir fyrnist eða EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Dasatinib Accord inniheldur

- Virka innihaldsefnið er dasatinib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg eða 140 mg dasatinib.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - *Töflukjarni:* mjólkursykureinhýdrat (sjá kafla 2 „Dasatinib Accord inniheldur mjólkursykur“), hýdroxýprópýlsellulósi, örkristallaður sellulósi, metakrýlsýra – metakrýlatfjölliða (1:2), talkúm, croscarmellos natrium, magnesíumsterat
 - *Filmuhúð:* hýprómellósa (E464), titantvíoxíð, miðlungslangkeðja þriglýseríð

Lýsing á útliti Dasatinib Accord og pakkningastærðir

Dasatinib Accord 20 mg filmuhúðaða taflan er hvít til beinhvít, kringlótt, húðuð tafla sem er 5,6 mm í þvermál með „DAS“ greipt í aðra hliðina og „20“ í hina.

Dasatinib Accord 50 mg filmuhúðaða taflan er hvít til beinhvít, sporöskjulaga, húðuð 5,7 x 10,6 mm tafla með „DAS“ greipt í aðra hliðina og „50“ í hina.

Dasatinib Accord 70 mg filmuhúðaða taflan er hvít til beinhvít, kringlótt, húðuð tafla sem er 8,7 mm í þvermál, með „DAS“ greipt í aðra hliðina og „70“ í hina.

Dasatinib Accord 80 mg filmuhúðaða taflan er hvít til beinhvít, þríhyrningslaga, húðuð 9,9 x 10,2 mm tafla, með „DAS“ greipt í aðra hliðina og „80“ í hina.

Dasatinib Accord 100 mg filmuhúðaða taflan er hvít til beinhvít, sporöskjulaga, húðuð 7,1 x 14,5 mm tafla með „DAS“ greipt í aðra hliðina og „100“ í hina.

Dasatinib Accord 140 mg filmuhúðaða taflan er hvít til beinhvít, kringlótt, húðuð tafla sem er 11 mm í þvermál, með „DAS“ greipt í aðra hliðina og „140“ í hina.

Dasatinib Accord 20 mg, 50 mg eða 70 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í öskjum með 56 eða 60 filmuhúðuðum töflum og í öskjum með 56 x 1 eða 60 x 1 filmuhúðuðum töflum í rifgötuðum stakskammtapynnum.

Dasatinib Accord 80 mg, 100 mg eða 140 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í öskjum með 30 eða 56 filmuhúðuðum töflum og í öskjum með 30 x 1 eða 56 x 1 filmuhúðuðum töflum í rifgötuðum stakskammtapynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Spánn

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi