

Zāles vairs nav reģistrētas

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Dasatinib Accord 20 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg dasatiniba (*dasatinibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 27 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Dasatinib Accord 50 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg dasatiniba (*dasatinibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 67,5 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Dasatinib Accord 70 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 70 mg dasatiniba (*dasatinibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 94,5 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Dasatinib Accord 80 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg dasatiniba (*dasatinibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 108 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Dasatinib Accord 100 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg dasatiniba (*dasatinibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 135,0 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Dasatinib Accord 140 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 140 mg dasatiniba (*dasatinibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 189 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Dasatinib Accord 20 mg apvalkotās tabletes

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

un "20" otrā pusē.

Dasatinib Accord 50 mg apvalkotās tabletes

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

Dasatinib Accord 70 mg apvalkotās tabletes

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

Dasatinib Accord 80 mg apvalkotās tabletes

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

Dasatinib Accord 100 mg apvalkotās tabletes

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

Dasatinib Accord 140 mg apvalkotās tabletes

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Dasatinib Accord ir paredzēts pieaugušiem pacientiem, lai ārstētu:

- Ph+ akūtu limfoleikozi (ALL) ar rezistenci pret iepriekšējos terapiju vai tās nepanesamību.

Dasatinib Accord ir paredzēts pediatriem, lai ārstētu:

- pirmreizēji diagnosticētu Ph + ALL kombinācijā ar ķīmijterapiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas

Pieaugušie pacienti

Ieteicamā sākumdeva Ph+ ALL ir 140 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriiskā populācija (Ph+ ALL)

Devas bērniem un pusaudžiem tiek aprēķinātas, pamatojoties uz ķermeņa masu (skatīt 1. tabulu). Dasatinibu lieto iekšķīgi vienu reizi dienā vai nu Dasatinib Accord apvalkoto tablešu veidā, vai dasatiniba pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijai pagatavošanai veidā. Deva jāpārreķina ik pēc 3 mēnešiem, pamatojoties uz ķermeņa masas izmaiņām, vai, ja nepieciešams, biežāk. Tablešu lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri sver mazāk nekā 10 kg; šiem pacientiem jālieto pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Devu ieteicams palielināt vai samazināt, pamatojoties uz pacienta atbildes reakciju un zāļu panesamību. Nav pieredzes par Dasatinib Accord lietošanu bērniem līdz 1 gada vecumam.

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

Dasatinib Accord tablešu sākuma dienas deva pediatriem pacientiem ir norādīta 1. tabulā.

1. tabula. Dasatinib Accord tablešu dozēšana pediatriem pacientiem ar Ph+ ALL

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

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

Terapijas ilgums

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

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

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

Devas palielināšana

Klīniskajos pētījumos pieaugušajiem pacientiem ar Ph+ ALL devas palielināšana līdz 180 mg vienu reizi dienā (Ph+ ALL) tika atļauta pacientiem, kuriem nepanāca hematoloģisku vai citogēnētisku atbildes reakciju, lietojot ieteicamo sākumdevu.

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

Devu pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā

Mielosupresija

Klīniskajos pētījumos mielosupresiju kontrolēja uz laiku pārtraucot devas lietošanu, samazinot devu vai pilnīgi pārtraucot pētījuma terapiju. Atbilstoši tika lietotas trombocītu transfūzijas un eritrocītu transfūzijas. Pacientiem ar rezistentu mielosupresiju lietoja asinsrades augšanas faktoru. Vadlīnijas par devas pielāgošanu pieaugušajiem ir apkopotas 2. tabulā. Vadlīnijas pediatriem pacientiem ar Ph + ALL, kas tiek ārstēti kombinācijā ar ķīmijterapiju, ir norādītas atsevišķā rindkopā pēc tabulām.

2. tabula. Devas pielāgošana neitropēnijas un trombocitopēnijas gadījumā pieaugušajiem

Pieaugušajiem ar Ph+ ALL (sākumdeva 140 mg vienu reizi dienā)	ANS < 0,5 x 10 ⁹ /l un/vai trombocīti < 10 x 10 ⁹ /l	1. Pārbauda, vai citopēnija ir saistīta ar leikozī (kaulu smadzeņu aspirāts vai biopsija). 2. Ja citopēnija nav saistīta ar leikozī, pārtrauc terapiju, līdz ANS ≥ 1,0 x 10⁹/l un trombocīti ≥ 20 x 10⁹/l, un atsāk terapiju, lietojot sākotnējo sākumdevu. 3. Atkārtotas citopēnijas gadījumā, atkārtoti 1. darbību un atsāk terapiju, samazinot devu līdz 100 mg vienu reizi dienā (otrā epizode) vai līdz 80 mg vienu reizi dienā (trešā epizode).
---	--	---

		4. Ja citopēnija ir saistīta ar leikozi, jāapsver devas palielināšana līdz 180 mg vienu reizi dienā
--	--	---

ANS: absolūtais neitrofilo leukocītu skaits

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

Nehematoloģiskas nevēlamas blakusparādības

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

Izsvīdums pleiras dobumā

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

Devas samazināšana, lietojot vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru

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

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

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

Tiek prognozēts, ka šī samazinātā Dasatinib Accord deva pielāgos zemlīknes laukumu (AUC) līdz diapazonam, kas novērots bez CYP3A4 inhibitoriem; tomēr klīniskie dati par šādu devu pielāgošanu pacientiem, kuri saņem spēcīgus CYP3A4 inhibitorus, nav pieejami. Ja pēc devas samazināšanas

Dasatinib Accord nepanes, jāpārtrauc vai nu spēcīgā CYP3A4 inhibitora lietošana, vai Dasatinib Accord lietošana, kamēr tiek lietots inhibitors. Pēc tam, kad pārtraukta inhibitoru lietošana, pirms Dasatinib Accord devas paaugstināšanas, jāparedz apmēram 1 nedēļu ilgs zāļu izvadīšanas no organisma periods.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

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

Aknu darbības traucējumi

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

Nieru darbības traucējumi

Dasatiniba klīniskie pētījumi pacientiem ar pavājinātu nieru funkciju nav veikti. Tā kā dasatiniba un tā metabolītu renālais klīrenss ir < 4%, nav sagaidāms, ka pacientiem ar nieru mazspēju varētu samazināties kopējais klīrenss.

Lietošanas veids

Dasatinib Accord jālieto iekšķīgi.

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

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

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Klīniski nozīmīga mijiedarbība

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

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

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

Lietojot vienlaicīgi dasatinibu un CYP3A4 substrātu, var palielināties CYP3A4 substrāta iedarbība. Tādēļ nepieciešama piesardzība, ja dasatinibu lieto vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātiem, kam ir šaurs terapeitiskās darbības intervāls, tādiem kā, astemizolu, terfenadīnu, cisapīdu, pimoīdu, hinidīnu,

bepridilu vai melnā rudzu grauda alkaloīdiem (ergotamīnu, dihidroergotamīnu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietojot vienlaicīgi dasatinību un histamīna-2 (H₂) receptora antagonistus (piem., famotidīnu), protonu sūkņa inhibitorus (piem., omeprazolu) vai alumīnija hidroksīdu/magnija hidroksīdu, var samazināties dasatinība iedarbība. Tādēļ H₂ receptora antagonisti un protonu sūkņa inhibitori nav ieteicami, un alumīnija hidroksīdu/magnija hidroksīdu saturoši līdzekļi jālieto vismaz 2 stundas pirms vai 2 stundas pēc dasatinība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

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

Svarīgas nevēlamas blakusparādības

Mielosupresija

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

Asiņošana

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

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

Šķidruma aizture

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

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

Pulmonāla arteriāla hipertensija (PAH)

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

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

QT intervāla pagarināšanās

In vitro dati liecina, ka dasatinībam piemīt sirds kambaru repolarizācijas (QT intervāla pagarināšanās) potenciāls (skatīt 5.3. apakšpunktu). III fāzes pētījumā pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē, kurā 258 pacientus ārstēja ar dasatinību un 258 pacientus, kurus ārstēja ar imatinību, pēc vismaz 60 mēnešus ilgas novērošanas par QTc intervāla pagarināšanos kā par nevēlamu blakusparādību ziņoja vienam pacientam katrā grupā (< 1%). QTcF izmaiņu mediāna salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija 3,0 ms dasatinība terapijas grupā un 8,2 ms imatinība grupā. Vienam pacientam (< 1%) katrā grupā bija QTcF > 500 ms. II fāzes klīniskajos pētījumos 865 ar dasatinību ārstētiem leikozes pacientiem QTc intervāla vidējās izmaiņas atbilstoši *Fridericia* metodei (QTcF), salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija 4-6 ms; 95% ticamības intervāla augšējā robeža visām vidējām izmaiņām, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija < 7 ms (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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

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

Nevēlamas kardiālas blakusparādības

Dasatinībs tika pētīts randomizētā klīniskajā pētījumā 519 pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē, kurā tika iekļauti pacienti ar sirds slimību anamnēzē. Pacientiem, kuri lietoja dasatinību, tika ziņots par šādām nevēlamām kardiālām blakusparādībām: sastrēguma sirds mazspēja/kardiāla disfunkcija, izsvīdums perikardā, aritmija, sirdsklauves, QT intervāla pagarināšanās un miokarda infarkts (tai skaitā letāls). Nevēlamas kardiālas blakusparādības biežāk bija pacientiem ar sirds slimības riska faktoriem vai sirds slimību anamnēzē. Pacienti ar sirds slimības riska faktoriem (piem., hipertensija, hiperlipidēmija, diabēts) vai sirds slimību anamnēzē (piem., iepriekšēja perkutāna

koronārā interence, dokumentēta koronāro artēriju slimība), rūpīgi jākontrolē, vai neattīstās sirds disfunkcijai raksturīgās klīniskās pazīmes vai simptomi, piemēram, sāpes krūtīs, elpas trūkums un diaforēze.

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

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

Trombotiskā mikroangiopātija (TMA)

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

|

B hepatīta reaktivācija

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

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

Ietekme uz augšanu un attīstību pediatriem pacientiem

Dasatiniba pediatrikos pētījumos pediatriem pacientiem ar Ph+ HML-HF un rezistenci pret imatinibu/tā nepanesamību un terapiju nesāņēmušiem pediatriem pacientiem ar Ph+ HML-HF pēc vismaz divu gadu ilgas ārstēšanas par blakusparādībām, kas saistītas ar kaulu augšanu un attīstību, ziņots 6 (4,6%) pacientiem, no kuriem vienam bija smagas intensitātes (3. pakāpes augšanas palēnināšanās). Šie 6 gadījumi ietvēra arī epifīzes aizkavētu slēgšanos, osteopēniju, augšanas aizturi un ginekomastiju (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šos rezultātus grūti interpretēt tādu hronisku slimību kā HML kontekstā, un ir nepieciešama ilgtermiņa novērošana.

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

Klīniskajos pētījumos pediatriem pacientiem, kuri tika ārstēti ar dasatinibu, ir novērota augšanas aizture (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pediatriem pacientiem ieteicama kaulu augšanas un attīstības kontrole.

Palīgvielas

Laktoze

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

Izopropilspirts

Šīs zāles satur izopropilspirtu kā ražošanas procesa atlikumu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aktīvās vielas, kas var paaugstināt dasatiniba koncentrāciju plazmā

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

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

Aktīvās vielas, kas var pazemināt dasatiniba koncentrāciju plazmā

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

Histamīna-2 receptoru antagonisti un protonu sūkņa inhibitori

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

Antacīdie līdzekļi

Neklīniskie dati pierādīja, ka dasatiniba šķīdība ir atkarīga no pH. Veseliem indivīdiem alumīnija hidroksīdu/magnija hidroksīdu saturošu antacīdu vienlaicīga lietošana ar dasatinibu samazināja dasatiniba vienas devas AUC par 55% un C_{max} par 58%. Tomēr, ja antacīdus lietoja 2 stundas pirms dasatiniba vienas devas, būtiskas dasatiniba koncentrācijas vai iedarbības izmaiņas nenovēroja. Tādēļ antacīdus var lietot vismaz 2 stundas pirms vai 2 stundas pēc dasatiniba (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aktīvās vielas, kuru koncentrāciju plazmā var izmainīt dasatinibs

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

In vitro dati liecina, ka iespējams mijiedarbības risks ar CYP2C8 substrātiem, tādiem kā, glitazoniem.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

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

Grūtniecība

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

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

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

2 712 pieaugušiem pacientiem ar HML hroniskā fāzē vai Ph+ ALL ārstēšanas ilguma mediāna bija 19,2 mēneši (robežās no 0 līdz 93,2 mēnešiem). Randomizētā pētījumā pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē ārstēšanas ilguma mediāna bija aptuveni 60 mēneši. 1618 pacientiem ar HML hroniskā fāzē terapijas ilguma mediāna bija 29 mēneši (robežās no 0 līdz 92,9 mēnešiem). 1094 pacientiem ar HML progresējošā fāzē vai Ph + ALL terapijas ilguma mediāna bija 6,2 mēneši (robežās no 0 līdz 93,2 mēnešiem). 188 pacientiem pediatrikos pētījumos, terapijas ilguma mediāna bija 26,3 mēneši (robežās no 0 līdz 99,6 mēnešiem). 130 pacientiem ar HML hroniskā fāzē ar dasatinibu ārstēto pediatriko pacientu apakšgrupā terapijas ilguma mediāna bija 42,3 mēneši (robežās no 0,1 līdz 99,6 mēnešiem).

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Dasatiniba klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kas tika ārstēti ar dasatiniba monoterapiju, tika saņemti ziņojumi par šādām nevēlamām blakusparādībām, izņemot novirzes laboratoriskos izmeklējumos (3. tabula). Šīs blakusparādības ir sagrupētas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem pēcreģistrācijas perioda datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula. Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži	infekcija (tai skaitā bakteriāla, vīrusu, sēnīšu, nespecifiska)
Bieži	pneimoniya (tai skaitā bakteriāla, vīrusu un sēnīšu), augšējo elpceļu infekcija/iekaisums, herpes vīrusu infekcija (tai skaitā citomegalovīrusa — CMV), enterokolīts, sepse (tai skaitā retāki gadījumi ar letālu iznākumu)
Nav zināmi	B hepatīta reaktivācija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	mielosupresija (tai skaitā anēmija, neitropēnija un trombocitopēnija)
Bieži	febrila neitropēnija
Retāk	limfadenopātija, limfopēnija
Reti	izolēta eritrocītu aplāzija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Retāk	paaugstināta jutība (tai skaitā erythema nodosum)
Reti	anafilaktiskais šoks
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Retāk	hipotireoze
Reti	hipertireoze, tireoidīts
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Bieži	ēstgribas traucējumi ^a , hiperurikēmija
Retāk	audzēja sabrukšanas sindroms, dehidratācija, hipoalbuminēmija, hiperholesterinēmija
Reti	cukura diabēts
Psihiskie traucējumi	
Bieži	depresija, bezmiegs
Retāk	trauksme, apjukuma stāvoklis, garastāvokļa svārstības, pazemināts libido
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	galvassāpes
Bieži	neiropātija (tai skaitā perifēra neiropātija), reibonis, disgeizija, miegainība
Retāk	asiņošana CNS ^a , sinkope, trīce, amnēzija, ķermeņa līdzsvara traucējumi
Reti	cerebrovaskulāri traucējumi, pārejoša išēmijas lēkme, krampji, redzes nerva neirīts, VII nerva paralīze, demence, ataksija
Acu bojājumi	
Bieži	redzes traucējumi (tai skaitā vizuālie traucējumi, neskaidra redze, samazināts redzes asums), sausa acs
Retāk	redzes traucējumi, konjunktivīts, fotofobija, pastiprināta asarošana
Ausu un labirinta bojājumi	
Bieži	troksnis ausīs
Retāk	dzirdes zudums, vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	sastrēguma sirds mazspēja/sirds disfunkcija ^{a,c} , izsvīdums perikardā*, aritmija (tai skaitā tahikardija), sirdsklauves

<i>Retāk</i>	miokarda infarkts (tai skaitā ar letālu iznākumu)*, QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā*, perikardīts, ventrikulāra aritmija (tai skaitā ventrikulāra tahikardija), stenokardija, kardiomegālija, patoloģisks T zobs elektrokardiogrammā, paaugstināts troponīna līmenis
<i>Reti</i>	<i>cor pulmonale</i> , miokardīts, akūts koronārs sindroms, sirds apstāšanās, PR intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā, koronāro artēriju slimība, pleioperikardīts
<i>Nav zināmi</i>	priekškambaru fibrilācija/priekškambaru plandīšanās
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	asiņošana* ^d
<i>Bieži</i>	hipertensija, pietvīkums
<i>Retāk</i>	hipotensija, tromboflebīts, tromboze
<i>Reti</i>	dziļo vēnu tromboze, embolija, <i>livedo reticularis</i>
<i>Nav zināmi</i>	trombotiskā mikroangiopātija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
<i>Ļoti bieži</i>	izsvīdums pleiras dobumā*, elpas trūkums
<i>Bieži</i>	plaušu tūska*, pulmonāla hipertensija*, plaušu infiltrācija, pneimonīts, klepus
<i>Retāk</i>	pulmonāla arteriāla hipertensija, bronhu spazmas, astma, hīlitorakss*
<i>Reti</i>	plaušu embolija, akūts respiratorā distresa sindroms
<i>Nav zināmi</i>	intersticiāla plaušu slimība
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā
<i>Bieži</i>	kuņģa-zarnu trakta asiņošana*, kolīts (tai skaitā neitropēniskais kolīts), gastrīts, gļotādas iekaisums (tai skaitā mukoīts/stomatīts), dispepsija, vēdera apjoma palielināšanās, aizcietējums, mutes dobuma mīksto audu slimības
<i>Retāk</i>	pankreatīts (tai skaitā akūts pankreatīts), čūla kuņģa-zarnu trakta augšējā daļā, ezofagīts, ascīts*, anāla fisūra, disfāģija, gastroezofageālā atvēršanās slimība
<i>Reti</i>	gastroenteropātija ar proteīnu zudumu, ileuss, anālās atveres fistula
<i>Nav zināmi</i>	letāla asiņošana no kuņģa-zarnu trakta*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
<i>Retāk</i>	hepatīts, holecistīts, holestāze
Ādas un zemādas audu bojājumi	
<i>Ļoti bieži</i>	izsitumi uz ādas ^e
<i>Bieži</i>	alopēcija, dermatīts (tai skaitā ekzēma), nieze, akne, sausa āda, nātrene, hiperhidroze
<i>Retāk</i>	neitrofila dermatoze, fotosensitivitāte, pigmentācijas traucējumi, panikulīts, ādas čūla, bullozi stāvokļi, nagu bojājumi, palmāri-plantāri eritrodisestēzijas sindroms, matu bojājumi
<i>Reti</i>	leikocitoklastisks vaskulīts, ādas fibroze
<i>Nav zināmi</i>	Stīvensa-Džonsona sindroms ^f
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
<i>Ļoti bieži</i>	skeleta-muskuļu sāpes ^g
<i>Bieži</i>	artralģija, mialģija, muskuļu vājums, kaulu un muskuļu stīvums, muskuļu spazmas
<i>Retāk</i>	rabdomiolīze, osteonekroze, muskuļu iekaisums, tendinīts, artrīts
<i>Reti</i>	epifīzes aizkavēta slēgšanās, ^h augšanas aizture ^h
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
<i>Retāk</i>	nieru darbības traucējumi (tai skaitā nieru mazspēja), bieža urinācija, proteīnūrija
<i>Nav zināmi</i>	nefrotiskais sindroms
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā	
<i>Reti</i>	spontāns aborts
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	

<i>Retāk</i>	ginekomastija, menstruālā cikla traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	
<i>Ļoti bieži</i>	perifēra tūska ^l , nogurums, paaugstināta temperatūra, sejas tūska ^l
<i>Bieži</i>	astēnija, sāpes, sāpes krūtīs, ģeneralizēta tūska ^{*k} , drebuļi
<i>Retāk</i>	savārgums, cita virspusēja tūska ^l
<i>Reti</i>	gaitas traucējumi
Izmeklējumi	
<i>Bieži</i>	ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās
<i>Retāk</i>	paaugstināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs, paaugstināts gamma-glutamilttransferāzes līmenis
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
<i>Bieži</i>	sasitums

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

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

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

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

^e Ietver zaļu izraisītus izsitumus, eritēmu, *erythema multiforme*, eritrozi, ekzfoliatīvus izsitumus, ģeneralizētu eritēmu, izsitumus uz dzimumorgāniem, karstuma izraisītus izsitumus, milia, miliāriju, pustulozu psoriāzi, izsitumus, eritematozus izsitumus, folikulārus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, makulozus izsitumus, makulo-papulozus izsitumus, papulozus izsitumus, niezošus izsitumus, pustulozus izsitumus, vezikulārus izsitumus, ādas ekfoliāciju, ādas kairinājumu, toksiskus ādas izsitumus, vezikulozu nātreni un vaskulītiskus izsitumus.

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

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

^h Pediatrikajos pētījumos biežums ziņots kā "bieži".

ⁱ Kāju tūska, lokāla tūska un perifēra tūska.

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

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

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

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Mielosupresija

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

Asiņošana

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

Šķidruma aizture

Dažādas nevēlamas blakusparādības, tādas kā, izsvīdums pleiras dobumā, ascīts, plaušu tūska un izsvīdums perikardā kopā ar virspusēju tūska vai bez tās var kopīgi raksturot ar vienu terminu –

“šķidruma aizture”. Pētījumā pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē pēc vismaz 60 mēnešus ilgas novērošanas, ar dasatinibu lietošanu saistītas šķidruma aiztures blakusparādības bija izsvīdums pleiras dobumā (28%), virspusēja tūska (14%), plaušu hipertensija (5%), ģeneralizēta tūska (4%) un izsvīdums perikardā (4%). Par sastrēguma sirds mazspēju, sirdsdarbības traucējumiem un plaušu tūsku ziņots < 2% pacientu.

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

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

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

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

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

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

Pulmonāla arteriāla hipertensija (PAH)

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

QT intervāla pagarināšanās

III fāzes pētījumā pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē pēc vismaz 12 mēnešus ilgas novērošanas vienam pacientam (< 1%) dasatiniba grupā novēroja QTcF > 500 ms (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc vismaz 60 mēnešus ilgas novērošanas par jauniem QTcF > 500 ms gadījumiem vairs netika ziņots nevienam pacientam.

5 II fāzes klīniskajos pētījumos pacientiem ar rezistenci pret iepriekšēju imatiniba terapiju vai tās nepanesamību 865 pacientiem, kuri lietoja dasatinibu 70 mg divas reizes dienā, tika pierakstīta un centralizēti analizēta EKG – atkārtoti sākotnējā stāvoklī un iepriekš noteiktos laika punktos ārstēšanas laikā. QT intervāls tika koriģēts atbilstoši sirdsdarbības frekvencei pēc Federika metodes.

8. dienā visos laika punktos pēc devas ievadīšanas QTcF intervāla vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija 4–6 ms ar attiecīgo 95% ticamības intervāla augšējo robežu < 7 ms Piecpadsmit pacientiem (1%) no 2182 pacientiem ar rezistenci pret iepriekšēju imatiniba terapiju vai tās nepanesamību, kuri klīniskajos pētījumos lietoja dasatinibu, par QTcF intervāla pagarināšanos kā

nevēlamu blakusparādību ziņoja 15 (1%) pacientiem. Divdesmit vienam pacientam (1%) QTcF bija > 500 ms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamas kardiālas blakusparādības

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

B hepatīta reaktivācija

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

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

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

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

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

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

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

4b. tabula. Atsevišķas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots III fāzes devas optimizācijas pētījumā: HML progresējošā fāzē un Ph+ ALL^a

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

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

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

Turklāt tika veikti divi pētījumi kopumā 161 pediatriks pacients ar Ph + ALL, kuros dasatinibu lietoja kombinācijā ar ķīmijterapiju. Pivotalā pētījumā 106 pediatriksie pacienti saņēma dasatinibu kombinācijā ar ķīmijterapiju, lietojot nepārtrauktu devu shēmu. Atbalstošajā pētījumā no 55 pediatriksiem pacientiem 35 saņēma dasatinibu kombinācijā ar ķīmijterapiju, lietojot pārtrauktu devu shēmu (divas terapijas nedēļas, kam sekoja vienas vai divas nedēļas pārtraukums) un 20 saņēma dasatinibu kombinācijā ar ķīmijterapiju, lietojot nepārtrauktu devu shēmu. No 126 pediatriksiem pacientiem ar Ph + ALL, kuri tika ārstēti ar dasatinibu, lietojot nepārtrauktu devu shēmu, terapijas ilguma mediāna bija 23,6 mēneši (robežās no 1,4 līdz 33 mēnešiem).

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

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

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

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

Novirzes laboratoriskajos izmeklējumos

Hematoloģiskie izmeklējumi

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

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

Pacientiem ar HML un rezistenci pret iepriekšēju imatiniba terapiju vai tās nepanesamību sistemātiska atradne bija citopēnijas (trombocitopēnija, neitropēnija un anēmija). Taču citopēnijas rašanās bija arī nepārpotami atkarīga no slimības stadijas. 3. un 4. pakāpes hematoloģisko noviržu sastopamības biežums ir norādīts 6. tabulā.

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

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

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

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

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

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

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

Bioķīmiskie rādītāji

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

2 gadus ilga novērošana

Par 3. vai 4. pakāpes transamināžu vai bilirubīna līmeņu paaugstināšanos ziņoja 1% HML pacientu hroniskā fāzē (ar rezistenci pret imatinibu vai tā nepanesamību), bet biežāk (1–7%) par šādu

paaugstināšanos ziņoja pacientiem ar HML progresējošā fāzē un Ph+ ALL. To parasti kontrolēja, samazinot devu samazinot vai pārtraucot terapiju. III fāzes devas optimizācijas pētījumā pacientiem ar HML hroniskā fāzē par 3. vai 4. pakāpes transamināžu vai bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanos ziņoja $\leq 1\%$ pacientu, un četrās ārstēšanas grupās sastopamība bija vienādi zema. III fāzes devas optimizācijas pētījumā pacientiem ar HML progresējošā fāzē un Ph+ ALL par 3. vai 4. pakāpes transamināžu vai bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanos ziņoja no 1% līdz 5% pacientu visās ārstēšanas grupās.

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

Pediatriskā populācija

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

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

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

Īpašas pacientu grupas

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Farmakodinamika

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

Darbības mehānisms

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

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

Dasatiniba efektivitāti pamato hematoloģiskas un citoģenētiskas atbildes reakcijas rādītāji.

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

Ph+ ALL

Pacientiem ar Ph+ ALL un rezistenci pret iepriekšēju terapiju ar imatinibu vai tā nepanesību tika veikts atklāts, vienas grupas, daudzcentru pētījums. Kopā 46 pacienti ar Ph + ALL saņēma dasatinibu 70 mg divas reizes dienā (44 ar rezistenci un 2 ar imatiniba nepanesamību). Laika mediāna no diagnozes noteikšanas līdz ārstēšanas sākumam bija 18 mēneši. Ārstēšanas ar dasatinibu ilguma mediāna bija 3 mēneši, un 7% pacientu pašlaik ārstēti >24 mēnešus. Nozīmīgas molekulārās atbildes reakcijas rādītājs (visi 25 ārstētie pacienti ar CCyR) 24. mēnesī bija 52%. Papildu efektivitātes rezultāti apkopoti 7. tabulā. Jāatzīmē, ka nozīmīga hematoloģiskā atbildes reakcija (*major haematologic response*, MaHR) tika panākta ātri (lielākai daļai pacientu ar Ph+ ALL 55 dienu laikā pēc dasatiniba pirmās devas).

7. tabula. Efektivitāte II fāzes, vienas grupas dasatiniba klīniskajos pētījumos^a

	Ph+ ALL (n= 46)
Hematoloģiskās atbildes reakcijas rādītājs^b (%)	
MaHR (95% TI)	41% (27-57)
CHR (95% TI)	35% (21-50)
NEL (95% TI)	7% (1-18)
MaHR ilgums (%; Kaplāna-Meijera aprēķini)	
1 gads	32% (8-56)
2 gadi	24% (2-47)
Citoģenētiskā atbildes reakcija^c (%)	
MCyR (95% TI)	57% (41-71)
CCyR (95% TI) 54	54% (39-69)
Dzīvildze (%; Kaplāna-Meijera aprēķini)	
Bez slimības progresēšanas	

1 gads	21% (9-34)
2 gadi	12% (2-23)
Kopējā	
1 gads	35% (20-51)
2 gadi	31% (16-47)

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

^a Skaitļi treknrakstā ir primāro mērķa kritēriju rezultāti.

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

CHR (Ph+ ALL): leukocīti $\leq$ iestādē pieņemtā NAR, ANC $\geq 1000/\text{mm}^3$, trombocīti $< 100\,000/\text{mm}^3$, nav blastu vai promielocītu perifērajās asinīs, kaulu smadzeņu blasti $\leq 5\%$, $< 5\%$ mielocīti un metamielocīti perifērajās asinīs, bazofīlie leukocīti perifērajās asinīs $< 20\%$, un nav ekstramedulāru patoloģiju.

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

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

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

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

III fāzes klīniskie pētījumi pacientiem ar Ph+ ALL ar rezistenci pret imatinību vai tā nepanesamību

Lai salīdzinātu dasatinība efektivitāti, lietojot to vienu reizi dienā un divas reizes dienā, tika veikti divi randomizēti, atklāti pētījumi. Turpmāk aprakstītie rezultāti pamatojas uz vismaz 2 un 7 gadus ilgu novērošanu pēc dasatinība terapijas uzsākšanas.

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

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

8. tabula. Dasatinība efektivitāte III fāzes devas optimizācijas pētījumā: Ph+ ALL (2 gadu rezultāti)^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 Ziņotie rezultāti pēc ieteicamās 140 mg sākumdevas lietošanas vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

CHR (pilna hematoloģiskā atbildes reakcija): leukocīti $\leq$ iestādē pieņemtā NAR, ANS $\geq 1\,000/\text{mm}^3$, trombocīti $\geq 100\,000/\text{mm}^3$, nav blastu vai promielocītu perifērajās asinīs, kaulu smadzenēs blasti $\leq 5\%$,

perifērajās asinīs mielocīti plus metamielocīti < 5%, bazofīlie leukocīti perifērajās asinīs < 20% un nav ekstramedulāru patoloģiju.

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

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

TI = ticamības intervāls; NAR = normas augšējā robeža.

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

Pediatriskā populācija

Pediatriskie pacienti ar ALL

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

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

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Dasatiniba farmakokinētika vērtēta 229 veseliem pieaugušajiem un 84 pacientiem.

Uzsūkšanās

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

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

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

Izkliede

Pacientiem ir liels dasatiniba šķīstamais izklijes tilpums (2505 l), variācijas koeficients (CV% 93%), kas norāda uz to, ka zāles plaši izplatās ekstravaskulārā telpā. Pamatojoties uz *in vitro* eksperimentu

rezultātiem, klīniski nozīmīgās koncentrācijās dasatiniba saistība ar plazmas proteīniem bija aptuveni 96%.

Biotransformācija

Dasatinibs tiek plaši metabolizēts cilvēka organismā, iesaistoties daudziem enzīmiem metabolītu veidošanā. Veseliem indivīdiem, kuri saņēma 100 mg [¹⁴C]-iezīmēta dasatiniba, neizmainīts dasatinibs bija 29% no plazmā cirkulējošā radioaktīvā izotopa. Koncentrācija plazmā un *in vitro* mērītā aktivitāte norāda, ka dasatiniba metabolītiem nevarētu būt liela nozīme novērotajā zāļu farmakoloģiskajā darbībā. CYP3A4 ir galvenais enzīms, kas nodrošina dasatiniba metabolismu.

Eliminācija

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

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

Aknu un nieru darbības traucējumi

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

Dasatinibs un tā metabolīti minimāli tiek izvadīti caur nierēm.

Pediatriskā populācija

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

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

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Hidroksiipropilceluloze

Mikrokristāliskā celuloze

Metakrilskābe - metakrilāta kopolimērs (1:2)

Talks

Kroskarmelozes nātrija sāls

Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Vidējas virknes triglicerīdi

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

12 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

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

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

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

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

Dasatinib Accord 80 mg, 100 mg un 140 mg apvalkotās tabletes

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

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

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

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6^a Planta,

08039 Barcelona,

Spānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Dasatinib Accord 20 mg apvalkotās tabletes

EU/1/21/1540/001

EU/1/21/1540/002

EU/1/21/1540/003

EU/1/21/1540/004

Dasatinib Accord 50 mg apvalkotās tabletes

EU/1/21/1540/005

EU/1/21/1540/006

EU/1/21/1540/007

EU/1/21/1540/008

Dasatinib Accord 70 mg apvalkotās tabletes

EU/1/21/1540/009

EU/1/21/1540/010

EU/1/21/1540/011

EU/1/21/1540/012

Dasatinib Accord 80 mg apvalkotās tabletes

EU/1/21/1540/013

EU/1/21/1540/014

EU/1/21/1540/015

EU/1/21/1540/016

Dasatinib Accord 100 mg apvalkotās tabletes

EU/1/21/1540/017

EU/1/21/1540/018

EU/1/21/1540/019

EU/1/21/1540/020

Dasatinib Accord 140 mg apvalkotās tabletes

EU/1/21/1540/021

EU/1/21/1540/022

EU/1/21/1540/023

EU/1/21/1540/024

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās atļaujas izsniegšanas datums: 2022. gada 24. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

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

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

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

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

▪ Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

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

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

▪ Riska pārvaldības plāns (RPP)

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

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

Dasatinib Accord 20 mg apvalkotās tabletes
dasatinib

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

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg dasatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILĀ RAKSTĀ

Dasatinib Accord 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**BLISTERIS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dasatinib Accord 20 mg tabletes
dasatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

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

Dasatinib Accord 50 mg apvalkotās tabletes
dasatinib

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

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg dasatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILĀ RAKSTĀ

Dasatinib Accord 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**BLISTERIS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dasatinib Accord 50 mg tabletes
dasatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

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

Dasatinib Accord 70 mg apvalkotās tabletes
dasatinib

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

Katra apvalkotā tablete satur 70 mg dasatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILĀ RAKSTĀ

Dasatinib Accord 70 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**BLISTERIS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dasatinib Accord 70 mg tabletes
dasatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

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

Dasatinib Accord 80 mg apvalkotās tabletes
dasatinib

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

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg dasatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dasatinib Accord 80 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**BLISTERIS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dasatinib Accord 80 mg tabletes
dasatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

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

Dasatinib Accord 100 mg apvalkotās tabletes
dasatinib

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

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg dasatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dasatinib Accord 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**BLISTERIS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dasatinib Accord 100 mg tabletes
dasatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

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

Dasatinib Accord 140 mg apvalkotās tabletes
dasatinib

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

Katra apvalkotā tablete satur 140 mg dasatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dasatinib Accord 140 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**BLISTERIS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dasatinib Accord 140 mg tabletes
dasatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

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

Dasatinib

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Dasatinib Accord un kādam nolūkam tās lieto

Dasatinib Accord satur aktīvo vielu dasatinibu. Šīs zāles lieto Filadelfijas hromosomas pozitīvas (Ph⁺) akūtas limfocitozes (ALL) ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem vismaz no viena gada vecuma, kuriem nav uzlabošanās pēc iepriekšējās terapijas. Cilvēkiem ar ALL baltās asins šūnas, ko sauc par limfocītiem, vairojas pārāk ātri un dzīvo pārāk ilgi. Dasatinib Accord kavē šo leikozes šūnu augšanu.

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

2. Kas Jums jāzina pirms Dasatinib Accord lietošanas

Nelietojiet Dasatinib Accord šādos gadījumos:

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

Ja Jūs varētu būt alerģisks, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Dasatinib Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jūs lietojat **zāles asins šķidrināšanai** vai zāles asins recekļu novēršanai (skatīt „Citas zāles un Dasatinib Accord”);
- ja Jums ir vai kādreiz bija aknu vai sirds slimības;
- ja Jums parādās **apgrūtināta elpošana, sāpes krūškurvī vai klepus** Dasatinib Accord lietošanas laikā: tas var liecināt par šķidruma uzkrāšanos plaušās vai krūškurvī (kas varētu būt biežāk pacientiem, vecākiem par 65 gadiem) vai par izmaiņām plaušu asinsvados;
- ja Jums kādreiz ir bijusi vai šobrīd varētu būt B hepatīta vīrusa infekcija. Tas ir tādēļ, ka Dasatinib Accord var izraisīt B hepatīta atkārtanos, kas dažos gadījumos var izraisīt nāvi.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts rūpīgi izmeklēs pacientus, vai viņiem nav šīs infekcijas pazīmju;

- ja Jums, lietojot Dasatinib Accord, rodas zilumi, asiņošana, drudzis, nogurums un apjukums, sazinieties ar ārstu. Tās var būt asinsvadu bojājumu, ko sauc par trombotisko mikroangiopātiju (TMA) pazīmes.

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

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles un Dasatinib Accord

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

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

Kopā ar Dasatinib Accord nedrīkst lietot šādas zāles:

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

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

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

Dasatinib Accord kopā ar uzturu un dzērienu

Nelietojiet Dasatinib Accord kopā ar greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Dasatinib Accord satur laktozi

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

Dasatinib Accord satur izopropilspirtu

Šīs zāles satur izopropilspirtu kā ražošanas procesa atlikumu.

3. Kā lietot Dasatinib Accord

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

Ieteicamā sākotnējā deva pieaugušiem pacientiem ar Ph+ ALL ir 140 mg vienu reizi dienā.

Devu bērniem ar Ph+ ALL nosaka, pamatojoties uz ķermeņa masu.

Dasatinib Accord lieto iekšķīgi vienu reizi dienā vai nu Dasatinib Accord tablešu veidā, vai dasatiniba pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai veidā. Dasatinib Accord tabletes nav ieteicamas pacientiem, kuri sver mazāk nekā 10 kg. Pacientiem, kuri sver mazāk nekā 10 kg un kuri nevar norīt tabletes, jālieto pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Pārejot no vienas zāļu formas uz otru (t.i., tabletēm un iekšķīgi lietojamu suspensiju), var mainīties zāļu deva, tādēļ Jums nevajadzētu mainīt zāļu formu.

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

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

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

Bērniem līdz 1 gada vecumam nevar sniegt ieteikumus par Dasatinib Accord devu.

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

Kā lietot Dasatinib Accord

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

Īpaši norādījumi par rīkošanos ar Dasatinib Accord

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

Cik ilgi lietot Dasatinib Accord

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

Ja esat lietojis Dasatinib Accord vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Dasatinib Accord

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

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

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

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

Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

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

Retākas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- **Sirds un plaušas:** sirdslēkme (tajā skaitā ar letālu iznākumu), sirds (saistaudu apvalka) apvalka iekaisums, neregulāra sirdsdarbība, sāpes krūškurvī, jo sirds netiek pietiekami apgādāta ar asinīm (stenokardija), zems asinsspiediens, elpceļu sašaurināšanās, kas var apgrūtināt elpošanu, astma, paaugstināts asinsspiediens plaušu artērijās (asinsvados).
- **Gremošanas traucējumi:** aizkuņģa dziedzera iekaisums, peptiska čūla, barības vada iekaisums, vēdera pietūkums, ādas ap anālo kanālu plīsumi, apgrūtināta rīšana, žultspūšļa iekaisums, žultsvadu nosprostošanās, kuņģa-barības vada atvilnis (stāvoklis, kad kuņģa skābe un pārējais saturs nonāk atpakaļ rīklē).
- **Āda, mati, acis, vispārēji:** alergiska reakcija, tajā skaitā jutīgi, sarkani mezgli ādā (mezglainā eritēma), trauksme, apjukums, garastāvokļa svārstības, samazināta dzimumtieksme, ģībšana, trīce, acs iekaisums, kas izraisa apsārtumu un sāpes, ādas slimība, kurai raksturīgi sāpīgi, sarkani, ļoti norobežoti plankumi, kā arī pēkšņs drudzis un palielināts leikocītu skaits (neitrofīlā

dermatoze), dzirdes zudums, jutība pret gaismu, redzes traucējumi, pastiprināta asarošana, ādas krāsas izmaiņas, zemādas taukaidu iekaisums, ādas čūla, pūšļu veidošanās ādā, nagu bojājumi, matu bojājumi, plaukstu-pēdu sindroms, nieru mazspēja, bieža urinēšana, krūšu palielināšanās vīriešiem, menstruālā cikla traucējumi, vispārējs vājums un diskomforts, vājāka vairogdziedzera darbība, līdzsvara traucējumi staigājot, osteonekroze (slimība, kad kaulaudu apasiņošanas samazināšanās var izraisīt kaulaudu zudumu un bojāeju), artrīts, ādas tūska jebkurā ķermeņa daļā.

- **Sāpes:** vēnas iekaisums, kas var izraisīt apsārtumu, jutību un pietūkumu, cīpslas iekaisums.
- **Galvas smadzenes:** atmiņas zudums.
- **Izmeklējumi var liecināt par:** patoloģiskiem asins analīžu rezultātiem un iespējamām nieru darbības traucējumiem, ko izraisa audzēja sabrukšanas atliekvielas (audzēja līzes sindroms), zemu albumīna līmeni asinīs, mazu limfocītu (balto asins šūnu veids) skaitu asinīs, augstu holesterīna līmeni asinīs, limfmezglu tūska, asiņošanu galvas smadzenēs, neregulāru sirds elektrisko aktivitāti, palielinātu sirdi, aknu iekaisumu, olbaltumvielām urīnā, paaugstinātu kreatīna fosfokināzes (enzīms, kas atrodas galvenokārt sirdī, smadzenēs un skeleta muskuļos) līmeni, paaugstinātu troponīna līmeni (troponīns ir enzīms, kas galvenokārt atrodas sirdī un skeleta muskuļos), paaugstinātu gamma-glutamilttransferāzes līmeni (gamma glutamilttransferāze ir enzīms, kas galvenokārt atrodas aknās), pienaina izskata šķidrumu ap plaušām (hilotoraksu)..

Retas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

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

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

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

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Dasatinib Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Dasatinib Accord satur

- Aktīvā viela ir dasatinibs. Katra apvalkotā tablete satur 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg vai 140 mg dasatiniba.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - *tabletes kodols*: laktozes monohidrāts (skatīt 2. sadaļu "Dasatinib Accord satur laktozi"); hidroksipropilceluloze; mikrokristāliskā celuloze; metakrilskābe - metakrilāta kopolimērs (1:2); talks; kroskarmelozes nātrija sāls; magnija stearāts;
 - *apvalks*: hipromeloze (E464); titāna dioksīds (E171), makrogols 400; vidējas virknes triglicerīdi.

Dasatinib Accord ārējais izskats un iepakojums

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

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

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

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

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

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

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

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

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

Zāles vairs nav reģistrētas