

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SPRYCEL 20 mg apvalkotās tabletes
SPRYCEL 50 mg apvalkotās tabletes
SPRYCEL 70 mg apvalkotās tabletes
SPRYCEL 80 mg apvalkotās tabletes
SPRYCEL 100 mg apvalkotās tabletes
SPRYCEL 140 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

SPRYCEL 20 mg apvalkotās tabletes

Katrā apvalkotajā tabletē ir 20 mg dasatiniba (dasatinib) (monohidrāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrā apvalkotajā tabletē ir 27 mg laktozes monohidrāta.

SPRYCEL 50 mg apvalkotās tabletes

Katrā apvalkotajā tabletē ir 50 mg dasatiniba (dasatinib) (monohidrāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrā apvalkotajā tabletē ir 67,5 mg laktozes monohidrāta.

SPRYCEL 70 mg apvalkotās tabletes

Katrā apvalkotajā tabletē ir 70 mg dasatiniba (dasatinib) (monohidrāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrā apvalkotajā tabletē ir 94,5 mg laktozes monohidrāta.

SPRYCEL 80 mg apvalkotās tabletes

Katrā apvalkotajā tabletē ir 80 mg dasatiniba (dasatinib) (monohidrāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrā apvalkotajā tabletē ir 108 mg laktozes monohidrāta.

SPRYCEL 100 mg apvalkotās tabletes

Katrā apvalkotajā tabletē ir 100 mg dasatiniba (dasatinib) (monohidrāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrā apvalkotajā tabletē ir 135,0 mg laktozes monohidrāta.

SPRYCEL 140 mg apvalkotās tabletes

Katrā apvalkotajā tabletē ir 140 mg dasatiniba (dasatinib) (monohidrāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrā apvalkotajā tabletē ir 189 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

SPRYCEL 20 mg apvalkotās tabletes

Balta vai gandrīz balta, abpusēji izliekta, apaļa apvalkotā tablete ar uzrakstu "BMS" vienā pusē un "527" otrā pusē.

SPRYCEL 50 mg apvalkotās tabletes

Balta vai gandrīz balta, abpusēji izliekta, ovāla apvalkotā tablete ar uzrakstu "BMS" vienā pusē un "528" otrā pusē.

SPRYCEL 70 mg apvalkotās tabletes

Balta vai gandrīz balta, abpusēji izliekta, apaļa apvalkotā tablete ar uzrakstu "BMS" vienā pusē un "524" otrā pusē.

SPRYCEL 80 mg apvalkotās tabletes

Balta vai gandrīz balta, abpusēji izliekta, trīsstūrveida apvalkotā tablete ar uzrakstu "BMS 80" vienā pusē un "855" otrā pusē.

SPRYCEL 100 mg apvalkotās tabletes

Balta vai gandrīz balta, abpusēji izliekta, ovāla apvalkotā tablete ar uzrakstu "BMS 100" vienā pusē un "852" otrā pusē.

SPRYCEL 140 mg apvalkotās tabletes

Balta vai gandrīz balta, abpusēji izliekta, apaļa apvalkotā tablete ar uzrakstu "BMS 140" vienā pusē un "857" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

SPRYCEL lieto pieaugušiem pacientiem, lai ārstētu:

- pirmreizēji diagnosticētu Filadelfijas hromosomas pozitīvu (Ph⁺) hronisku mieloleikozi (HML) hroniskā fāzē;
- HML hroniskā, akcelerācijas vai blastu fāzē ar iepriekšējas terapijas, tai skaitā imatiniba, rezistenci vai nepanesamību;
- Ph⁺ akūtu limfoleikozi (ALL) un limfoīdo blastu HML ar iepriekšējas terapijas rezistenci vai nepanesamību.

SPRYCEL lieto pediatriskiem pacientiem, lai ārstētu:

- pirmreizēji diagnosticētu Ph + HML hroniskā fāzē (Ph + HML-HF) vai Ph + HML hroniskā fāzē ar iepriekšējas terapijas, tostarp imatiniba, rezistenci vai nepanesamību.
- pirmreizēji diagnosticētu Ph + ALL kombinācijā ar ķīmijterapiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas

Pieaugušiem pacientiem

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

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

Pediatriskajai populācijai (Ph⁺ HML-HF un Ph⁺ ALL)

Devas bērniem un pusaudžiem tiek aprēķinātas, pamatojoties uz ķermeņa masu (skatīt 1. tabulu). Dasatinibu lieto iekšķīgi vienu reizi dienā vai nu SPRYCEL apvalkoto tablešu veidā, vai SPRYCEL pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijai pagatavošanai veidā (skatīt SPRYCEL pulveris iekšķīgi

lietojamas suspensijai pagatavošanai zāļu aprakstu). 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 SPRYCEL lietošanu bērniem līdz 1 gada vecumam.

SPRYCEL apvalkotās tabletes un SPRYCEL pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai nav bioekvivalenti. Pacienti, kuri var norīt tabletes un kuri vēlas pāriet no SPRYCEL pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai uz SPRYCEL tabletēm, vai pacienti, kuri nevar norīt tabletes un kuri vēlas pāriet no tabletēm uz iekšķīgi lietojamu suspensiju, tā var rīkoties, ja tiek ievērotas pareizas devas rekomendācijas šai zāļu formai.

SPRYCEL tablešu sākuma dienas deva pediatriem pacientiem ir attēlota 1. tabulā.

1. tabula. SPRYCEL tablešu dozēšana pediatriem pacientiem ar Ph+ HML HF vai Ph+ ALL

Ķermeņa masa (kg)^a	Dienas deva (mg)
10 līdz mazāk nekā 20 kg	40 mg
20 līdz mazāk nekā 30 kg	60 mg
30 līdz mazāk nekā 45 kg	70 mg
vismaz 45 kg	100 mg

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

Terapijas ilgums

Klīniskajos pētījumos pieaugušajiem ar Ph + HML-HF, HML akcelerācijas, mieloīdā vai limfoīdā blastu fāzē (progresējošā fāzē) vai Ph + ALL un pediatriem pacientiem ar Ph + HML- HF terapija ar SPRYCEL tika turpināta līdz slimības progresēšanai vai līdz brīdim, kad pacients to vairs nepanes. Terapijas pārtraukšanas ietekme uz slimības ilgtermiņa iznākumu pēc tam, kad ir bijusi sasniegta citoģenētiska vai molekulāra atbildes reakcija [arī pilnīga citoģenētiska atbildes reakcija (*complete cytogenetic response*, cCCyR), nozīmīga molekulāra atbildes reakcija (*major molecular response*, MMR) un MR4.5], nav pētīta.

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

Ieteicamās devas iegūšanai, SPRYCEL pieejams kā 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg un 140 mg apvalkotās tabletes un pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai (10 mg/ml suspensijas pēc pagatavošanas). Devu ieteicams palielināt vai samazināt, pamatojoties uz pacienta atbildes reakciju un zāļu panesamību.

Devas palielināšana

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

Pediatriem pacientiem ar Ph + HML-HF, kuri nerasniedz hematoloģisko, citoģenētisko un molekulāro atbildes reakciju ieteiktajos laika punktos un kuri panes terapiju, ieteicama 2. tabulā attēlotā devu palielināšana, pamatojoties uz pašreizējām ārstēšanas vadlīnijām.

2. tabula: Devas palielināšana pediatriskiem pacientiem ar Ph+ HML-hroniskā fāzē

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

Devas palielināšana nav ieteicama pediatriskiem pacientiem ar Ph + ALL, jo šiem pacientiem SPRYCEL tiek lietots kombinācijā ar ķīmijterapiju.

Devu pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā**Mielosupresija**

Klīniskajos pētījumos mielosupresiju kontrolēja ar devu lietošanas pārtraukumiem, devu samazināšanu vai pētījuma terapijas pārtraukšanu. Atbilstoši tika lietotas trombocītu transfūzijas un eritrocītu transfūzijas. Hematopoētisko augšanas faktoru lietoja pacientiem ar rezistentu mielosupresiju. Vadlīnijas par devas pielāgošanu pieaugušajiem ir apkopotas 3. tabulā un pediatrijas pacientiem ar Ph + HML-HF 4. tabulā. Vadlīnijas pediatriskiem pacientiem ar Ph + ALL, kas tiek ārstēti kombinācijā ar ķīmijterapiju, ir norādītas šo tabulu atsevišķā sadaļā.

3. tabula. Devas pielāgošana neitropēnijas un trombocitopēnijas gadījumā pieaugušajiem

Pieaugušie ar HML hroniskā fāzē (sākumdeva 100 mg vienu reizi dienā)	ANS < 0,5 x 10 ⁹ /l un/vai trombocīti < 50 x 10 ⁹ /l	1 Pārtrauc terapiju, kamēr ANS ≥ 1,0 x 10⁹/l un trombocīti ≥ 50 x 10⁹/l. 2 Atsāk terapiju ar sākotnējo sākumdevu. 3 Ja trombocīti < 25 x 10⁹/l un/vai atkārtojas ANS < 0,5 x 10⁹/l > 7 dienas, atkārtoti 1. darbību un atsāk terapiju ar samazinātu devu 80 mg vienu reizi dienā, ja ir otrā epizode. Trešās epizodes gadījumā, devu samazina līdz 50 mg vienu reizi dienā (pacientiem ar pirmreizēju diagnozi) vai pārtrauc ārstēšanu (pacientiem ar iepriekšējas terapijas, tai skaitā imatiniba, rezistenci vai nepanesamību).
Pieaugušajiem ar HML akcelerācijas un blastu fāzē un 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 leikozi (kaulu smadzeņu aspirāts vai biopsija). 2 Ja citopēnija nav saistīta ar leikozi, pārtrauc terapiju, līdz ANS ≥ 1,0 x 10⁹/l un trombocīti ≥ 20 x 10⁹/l, un atsāk terapiju ar sākotnējo sākumdevu. 3 Ja ir citopēnijas recidīvs, atkārtoti 1. darbību un atsāk terapiju ar samazinātu devu 100 mg vienu reizi dienā (otrā epizode) vai 80 mg vienu reizi dienā (trešā epizode). 4 Ja citopēnija ir saistīta ar leikozi, jāapsver devas palielināšana līdz 180 mg vienu reizi dienā.

ANS: absolūtais neitrofilo leukocītu skaits

4. tabula. Devas pielāgošana neitropēnijas un trombocitopēnijas gadījumā pediatriem pacientiem ar Ph+ HML hroniskā fāzē

	Deva (maksimālā deva dienā)		
	Sākotnējā sākumdeva	Viena līmeņa devas samazināšana	Divu līmeņu devas samazināšana
1. Ja citopēnija turpinās ilgāk par 3 nedēļām, pārbauda, vai citopēnija ir saistīta ar leikozi (kaulu smadzeņu aspirāts vai biopsija).	Tabletes	40 mg	20 mg
		60 mg	40 mg
		70 mg	60 mg
		100 mg	80 mg
2. Ja citopēnija nav saistīta ar leikozi, pārtrauc terapiju līdz $ANS \geq 1,0 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 75 \times 10^9/l$, un atsāk terapiju ar sākotnējo sākumdevu vai samazinātu devu.			*
			20 mg
			50 mg
			70 mg
3. Ja citopēnija atkārtojas, atkārtojiet kaulu smadzeņu aspirāciju / biopsiju un turpināt ārstēšanu ar samazinātu devu.			

ANS: absolūtais neitrofilo leukocītu skaits

*mazākas devas tablete nav pieejama

Pediatriem pacientiem ar Ph + HML hroniskā fāzē, ja ≥ 3 . pakāpes neitropēnija vai trombocitopēnija atkārtojas pilnīgas hematoloģiskās atbildes reakcijas laikā, SPRYCEL lietošana jāpārtrauc un pēc tam to var atsākt ar samazinātu devu. Vidējas pakāpes citopēnijas un slimības atbildes reakcijas gadījumā, ja nepieciešams, jāveic devas samazinājums uz laiku.

Pediatriem pacientiem ar Ph + ALL 1.- 4. pakāpes hematoloģiskās toksicitātes gadījumos devu pielāgošana nav ieteicama. Ja neitropēnija un/vai trombocitopēnija izraisa nākamā ārstēšanas cikla aizkavēšanos par vairāk nekā 14 dienām, SPRYCEL lietošana jāpārtrauc un jāatjauno 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 daudzumu. Ja kaulu smadzeņu celularitāte ir $<10\%$, ārstēšana ar SPRYCEL jāpārtrauc līdz $ANS > 500/\mu l$ ($0,5 \times 10^9/l$), un pēc tam terapiju var atsākt ar pilnu devu. Ja kaulu smadzeņu celularitāte ir $>10\%$, var apsvērt iespēju atsākt ārstēšanu ar SPRYCEL.

Nehematoloģiskas nevēlamās blakusparādības

Ja, lietojot dasatinību, attīstās vidēji smaga 2. pakāpes nehematoloģiska nevēlama blakusparādība, ārstēšana jāpārtrauc, līdz blakusparādība izzūd vai normalizējas līdz sākumstāvokļa līmenim. Ja blakusparādība tiek novērota pirmo reizi, ārstēšanu jāatsāk ar to pašu devu, bet ja blakusparādība ir atkārtota – ar samazinātu devu. Ja sakarā ar dasatinība lietošanu attīstās smagas 3. vai 4. pakāpes nehematoloģiskas nevēlamās blakusparādības, no terapijas jāatturas, līdz tās izzūd. Pēc tam terapiju var attiecīgi atsākt ar samazinātu devu, atkarībā no blakusparādības sākotnējā smaguma. Pacientiem ar HML hroniskā fāzē, kuri saņem 100 mg vienu reizi dienā, ieteicama devas samazināšana līdz 80 mg vienu reizi dienā un, ja nepieciešams, turpmāka devas samazināšana no 80 mg vienu reizi dienā līdz 50 mg vienu reizi dienā. Pacientiem ar HML akcelerācijas fāzē vai Ph+ ALL, kuri saņem 140 mg vienu reizi dienā, ieteicama devas samazināšana līdz 100 mg vienu reizi dienā un, ja nepieciešams, turpmāka devas samazināšana no 100 mg vienu reizi dienā līdz 50 mg vienu reizi dienā. Pediatriem pacientiem ar HML hroniskā fāzē ar nehematoloģiskām nevēlamām blakusparādībām jāievēro iepriekš norādītās devas samazināšanas rekomendācijas, kas attiecinātas uz hematoloģiskām blakusparādībām. Pediatriem pacientiem ar Ph + ALL ar nehematoloģiskām nevēlamām blakusparādībām, ja nepieciešams, jāveic viena līmeņa devas samazināšana atbilstoši iepriekš aprakstītajām devu samazināšanas rekomendācijām attiecībā uz hematoloģiskām blakusparādībām.

Pleirāls izsvīdums

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

Devas samazināšana vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošanu

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

- 40 mg dienā pacientiem, kas lieto SPRYCEL 140 mg tableti dienā.
- 20 mg dienā pacientiem, kas lieto SPRYCEL 100 mg tableti dienā.
- 20 mg dienā pacientiem, kas lieto SPRYCEL 70 mg tableti dienā.

Pacientiem, kas lieto SPRYCEL 60 mg vai 40 mg dienā, jāapsver SPRYCEL devas pārtraukšana, līdz tiek pārtraukta CYP3A4 inhibitoru lietošana vai jāpāriet uz mazāku devu, lietojot pulveri iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai (skatīt SPRYCEL pulveris iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai zāļu aprakstu). Pēc tam, kad pārtraukta inhibitoru lietošana, pirms SPRYCEL devas paaugstināšanas, jāparedz apmēram 1 nedēļu ilgs attīrīšanās periods.

Tiek prognozēts, ka šī samazinātā SPRYCEL deva pielāgos zemlīknes laukumu (AUC) līdz diapazonam, kas novērots bez CYP3A4 inhibitoriem; tomēr klīniskie dati par šādu devu pielāgošanu pacientiem, kas saņem spēcīgus CYP3A4 inhibitorus, nav pieejami. Ja pēc devas samazināšanas SPRYCEL nepanes, jāpārtrauc vai nu spēcīgā CYP3A4 inhibitora lietošana vai SPRYCEL lietošana, kamēr tiek lietots inhibitors. Pēc tam, kad pārtraukta inhibitoru lietošana, pirms SPRYCEL devas paaugstināšanas, jāparedz apmēram 1 nedēļu ilgs attīrīšanās 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 SPRYCEL jālieto piesardzīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

SPRYCEL klīniskie pētījumi pacientiem ar pavājinātu nieru funkciju nav veikti (no pētījuma pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē izslēdza pacientus, kuriem kreatinīna koncentrācija serumā > 3 reizes pārsniedza normas augšējo robežu, un no pētījumiem pacientiem ar HML hroniskā fāzē ar iepriekšējas imatinība terapijas rezistenci vai nepanesamību izslēdza pacientus, kuriem kreatinīna koncentrācija serumā > 1,5 reizes pārsniedza normas augšējo robežu). Tā kā dasatinība un tā metabolītu renālais klīrenss ir < 4%, nav sagaidāms, ka pacientiem ar nieru mazspēju varētu samazināties kopējais klīrenss.

Lietošanas veids

SPRYCEL jālieto iekšķīgi.

Lai saglabātu devu konsekveni un samazinātu saskares ar ādu risku, apvalkotās tabletes nedrīkst sasmalcināt vai dalīt, tās jānorij veselas. Apvalkotās tabletes nedrīkst sasmalcināt, jo pacientiem, kuri lieto sasmalcinātu tableti, zāļu iedarbība ir zemāka nekā tiem, kas norij veselu tableti. SPRYCEL

pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai ir pieejams arī pediatriem pacientiem ar Ph + HML-HF un Ph + ALL, kā arī pieaugušajiem pacientiem ar HML-HF, kuri nevar norīt tabletes. SPRYCEL var lietot ēšanas laikā vai starp ēdienreizēm, un tas jālieto konsekventi vai nu no rīta, vai vakarā (skatīt 5.2. apakšpunktu). SPRYCEL 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 tā 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 inhibēt CYP3A4 (piemēram, 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 (piemēram, deksametazons, fenitoīns, karbamazepīns, rifampicīns, fenobarbitāls vai augu izcelsmes līdzekļi, kas satur *Hypericum perforatum* jeb asinszāli), var būtiski samazināties dasatiniba iedarbība, potenciāli paaugstinot terapeitiskas neveiksmes risku. Tādēļ pacientiem, kuri saņem dasatinibu, vienlaicīgai lietošanai jāizvēlas alternatīvas zāles ar mazāku CYP3A4 indukcijas potenciālu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietojot vienlaicīgi dasatinibu un CYP3A4 substrātu, var palielināties CYP3A4 substrāta iedarbība. Tādēļ nepieciešama piesardzība, ja dasatinibu lieto vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātiem, kam ir šaurs terapeitiskās darbības intervāls, piemēram, astemizolu, terfenadīnu, cisaprīdu, pimoīdu, hinidīnu, bepridīlu vai melnā rudzugauda alkaloīdiem (ergotamīnu, dihidroergotamīnu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

Īpašas pacientu grupas

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

Svarīgas nevēlamas blakusparādības

Mielosupresija

Ārstēšana ar dasatinibu ir saistīta ar anēmiju, neitropēniju un trombocitopēniju. Tās agrāk un biežāk rodas HML pacientiem progresējošā fāzē vai Ph+ ALL nekā HML pacientiem hroniskā fāzē. Pieaugušiem pacientiem ar HML progresējušā fāzē vai Ph+ ALL, kas tiek ārstēti ar dasatiniba monoterapiju, pilna asinsaina jānosaka katru nedēļu pirmajos divos mēnešos un pēc tam katru mēnesi vai atkarībā no klīniskā stāvokļa. Pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar HML hroniskā fāzē pilna asinsaina jānosaka vienu reizi 2 nedēļās 12 nedēļu garumā, vēlāk ik pēc 3 mēnešiem vai atkarībā no klīniskā stāvokļa. Pediatriem pacientiem ar Ph + ALL, kas tiek ārstēti ar dasatinibu kombinācijā ar ķīmijterapiju, pilna asinsaina jāpārbauda pirms katra ķīmijterapijas kursa sākuma un atkarībā no klīniskā stāvokļa. Ķīmijterapijas konsolidācijas kursa laikā pilna asins analīze jāveic ik pēc 2 dienām

līdz atveseļošanās (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Mielosupresija parasti ir atgriezeniska un kontrolējama, dasatinibu uz laiku atceļot vai samazinot devu.

Asiņošana

No pacientiem ar HML hroniskā fāzē (n=548) 5 dasatinibu lietojošiem pacientiem (1%) novēroja 3. vai 4. pakāpes asiņošanu. Klīniskajos pētījumos pacientiem ar HML progresējošā fāzē, kuri saņēma ieteicamo SPRYCEL devu (n=304), 1% 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 saistīti ar 3. vai 4. pakāpes trombocitopēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Turklāt *in vitro* un *in vivo* trombocītu testi liecina, ka ārstēšana ar SPRYCEL atgriezeniski ietekmē trombocītu aktivāciju.

Ja pacientiem ir jālieto antikoagulanti vai trombocītu funkciju kavējošas zāles, ir jāievēro piesardzība.

Šķidruma aizture

Dasatiniba 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%) dasatiniba grupā un diviem pacientiem (1%) imatiniba grupā (skatīt 4.8. apakšpunktu). No visiem 548 ar SPRYCEL ārstētajiem pacientiem, kuriem bija HML hroniskā fāzē, 32 pacientiem (6%) pēc ieteicamo SPRYCEL devu lietošanas radās izteikta šķidruma aizture. Klīniskajos pētījumos pacientiem ar HML progresējošā fāzē vai Ph+ ALL (n = 304), kuri saņēma ieteicamās SPRYCEL devas, par 3. vai 4. pakāpes šķidruma aizturi tika ziņots 8% pacientu, tai skaitā 3. vai 4. pakāpes pleirāls un perikardiāls izsvīdums bija attiecīgi 7% un 1% pacientu. No šiem pacientiem 3. vai 4. pakāpes plaušu tūska un plaušu hipertensija bija 1% pacientu.

Pacientiem, kuriem attīstās simptomi, kas liecina par pleirālu izsvīdumu, piemēram, aizdusa vai sauss klepus, jāveic krūšu kurvja rentgenizmeklēšana. 3. vai 4. pakāpes pleirāla izsvīduma 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). Vismaz 65 gadus veciem pacientiem salīdzinājumā ar gados jaunākiem pacientiem ir augstāks pleirālas izsvīduma, elpas trūkuma, klepus, perikardiāla izsvīduma un sastrēguma sirds mazspējas risks, tādēļ šādi pacienti rūpīgi jānovēro. Ziņots arī par hilotoraksa gadījumiem pacientiem, kuriem bija pleirāls izsvīdums (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pulmonāla arteriāla hipertensija (PAH)

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

Pirms dasatiniba terapijas uzsākšanas jāpārbauda, vai pacientiem nepastāv kardiopulmonālas slimības pazīmes vai simptomi. Katram pacientam ar sirds slimības simptomiem vai pacientiem ar sirds vai plaušu slimības riska faktoriem ārstēšanas sākumā jāveic ehokardiogrāfija. Pacienti, kuriem pēc terapijas uzsākšanas parādās aizdusa un nogurums, jāizmeklē attiecībā uz biežāk sastopamiem iemesliem, tai skaitā izsvīdumu pleirā, plaušu tūska, anēmiju vai plaušu infiltrāciju. Atbilstoši ieteikumiem par nehematoloģisku nevēlamu blakusparādību ārstēšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu) šīs izmeklēšanas laikā dasatiniba deva jāsamazina vai terapija jāpārtrauc. Ja netiek atklāts iemesls vai samazinot devu vai pārtraucot terapiju, stāvoklis neuzlabojas, - jāapsver PAH diagnoze. Diagnostikā jāievēro standarta prakses vadlīnijas. Ja PAH diagnoze tiek apstiprināta, dasatiniba lietošana pilnībā jāpārtrauc. Novērošanai jābūt atbilstoši standarta prakses vadlīnijām. Pacientiem ar PAH, kuri lietojuši dasatinibu, pēc dasatiniba terapijas atcelšanas novēroja hemodinamisko un klīnisko rādītāju uzlabošanos.

QT intervāla pagarināšanās

In vitro dati liecina, ka dasatinibam piemīt sirds kambaru repolarizācijas (QT intervāla pagarināšanās) potenciāls (skatīt 5.3. apakšpunktu). III fāzes pētījumā pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē, kurā piedalījās 258 pacientu, kurus ārstēja ar dasatinibu, un 258 pacientu, kurus ārstēja ar imatinibu, pēc vismaz 60 mēnešus ilgas novērošanas 1 pacientam katrā grupā (< 1%) novēroja QTc intervāla pagarināšanos, par ko ziņoja kā par nevēlamu blakusparādību. QTcF izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli mediāna bija 3,0 msek. dasatiniba terapijas grupā salīdzinājumā ar 8,2 msek. imatiniba grupā. Vienam pacientam (< 1%) katrā grupā novēroja QTcF > 500 msek. 865 leikozes pacientiem, kurus ārstēja ar dasatinibu II fāzes klīniskajos pētījumos, QTc intervāla vidējās izmaiņas no sākumstāvokļa, lietojot Federika metodi (QTcF), bija 4 - 6 msek.; 95% ticamības intervāla augšējā robeža visām vidējām izmaiņām no sākumstāvokļa bija < 7 msek. (skatīt 4.8. apakšpunktu). No 2182 pacientiem ar iepriekšējas imatiniba terapijas rezistenci vai nepanesamību, kuri saņēma dasatinibu klīniskajos pētījumos, 15 (1%) pacientiem QTc intervāla pagarināšanās tika novērota kā nevēlama blakusparādība. Divdesmit vienam no šiem pacientiem (1%) QTcF bija > 500 msek.

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

Kardiālas nevēlamas blakusparādības

Dasatinibs tika pētīts randomizētā klīniskajā pētījumā 519 pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē, kurā tika iekļauti pacienti ar sirds slimību anamnēzē. Pacientiem, kuri lietoja dasatinibu, tika ziņots par šādām nevēlamām kardiālām blakusparādībām: sastrēguma sirds mazspēja/kardiāla disfunkcija, perikardiāls izvīdums, aritmija, sirdsklauves, QT intervāla pagarināšanās un miokarda infarkts (tai skaitā letāls). Kardiālās nevēlamās blakusparādības biežāk novēroja pacientiem ar sirds slimību riska faktoriem vai sirds slimību anamnēzē. Pacienti, kuriem pastāv sirds slimību riska faktori (piem., hipertensija, hiperlipidēmija, diabēts) vai kuriem anamnēzē ir sirds slimība (piem., iepriekšēja perkutāna koronārā intervence, dokumentēta koronāro artēriju slimība), rūpīgi jākontrolē, vai neattīstās kardiālai disfunkcijai raksturīgas 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 deva jāsamazina par vienu devas pakāpi, ja novērotas smagas (≥ 3 . pakāpe) blakusparādības (skatīt 4.2. apakšpunktu). Turpinot ārstēšanu, pacienti periodiski jākontrolē.

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

Trombotiskā mikroangiopātija (TMA)

Bcr-Abl tirozīnkināzes inhibitori saistīti ar trombotisko mikroangiopātiju (TMA), ieskaitot individuāla gadījuma drošuma ziņojumus par SPRYCEL (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientiem, kas saņem SPRYCEL, rodas ar TMA saistītas laboratoriskas vai klīniskas atrades, ārstēšana ar SPRYCEL jāpārtrauc un jāveic rūpīga TMA novērtēšana, tai skaitā ADAMTS13 aktivitātes un anti-ADAMTS13 antivielu noteikšana. Ja anti-ADAMTS13 antivielu ir paaugstināta saistībā ar zemu ADAMTS13 aktivitāti, ārstēšanu ar SPRYCEL nedrīkst atsākt.

B hepatīta reaktivācija

Pēc tam, kad pacienti, kuri ir hroniski B hepatīta vīrusa nēsātāji, bija lietojuši Bcr-Abl tirozīnkināzes inhibitorus, novēroja šā vīrusa reaktivāciju. Dažos gadījumos iestājās akūta aknu mazspēja vai fulminants hepatīts, kura dēļ bija jāveic aknu transplantācija, vai iznākums bija letāls.

Pirms uzsākt ārstēšanu ar SPRYCEL, pacienti jātestē uz BHV infekciju. Pacientiem ar pozitīvu B hepatīta vīrusa seroloģiju (tajā skaitā pacientiem ar aktīvu slimību) pirms ārstēšanas uzsākšanas un pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā BHV infekcijas tests ir pozitīvs, jākonsultējas ar aknu slimību un

B hepatīta vīrusa ārstēšanas speciālistiem. Terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc terapijas beigšanas BHV nēsātāji, kuriem nepieciešama ārstēšana ar SPRYCEL, rūpīgi jānovēro, vai nerodas aktīvas BHV infekcijas pazīmes un simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ietekme uz augšanu un attīstību pediatriem pacientiem

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

SPRYCEL 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 ar pediatriem pacientiem, kuri ārstēti ar SPRYCEL, novērota augšanas aizture (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc 2 gadus ilgas ārstēšanas tika novērota paredzamā auguma samazināšanās tendence tādā pašā apmērā, kā gadījumā, ja tiek izmantota tikai ķīmijterapija, bez ietekmes uz paredzamo ķermeņa masu un KMI un bez saistības ar hormonālām vai citu laboratorisko rādītāju novirzēm. Pediatriem pacientiem ieteicams kontrolēt kaulu augšanu un attīstību.

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.

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. Dasatinibu lietojot vienlaicīgi ar zālēm vai vielām, kas var inhibēt CYP3A4 (piemēram, ketokonazols, itrakonazols, eritromicīns, klaritromicīns, ritonavīrs, telitromicīns vai greipfrūtu sula) var pastiprināties dasatiniba iedarbība. Tādēļ pacientiem, kuri saņem dasatinibu, nav ieteicams vienlaicīgi ordinēt 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 zemliknes laukums (AUC) samazinājās par 82%. Citas zāles, kas inducē CYP3A4 aktivitāti (piemēram, deksametazons, fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls vai augu izcelsmes līdzekļi, kas satur *Hypericum perforatum* jeb asinszāli), var pastiprināt metabolismu un samazināt dasatiniba koncentrāciju plazmā. Tāpēc nav ieteicams vienlaicīgi ar dasatinibu lietot spēcīgus CYP3A4 induktorus. Pacientiem, kuriem rifampicīns vai citi CYP3A4 induktori ir indicēti, jālieto alternatīvas zāles ar mazāku enzīmu indukcijas potenciālu. Ir atļauta deksametazona, vāju CYP3A4 inducētāju vienlaicīga lietošana ar dasatinibu; sagaidāms, ka dasatiniba AUC samazināsies aptuveni par 25%, vienlaicīgi lietojot deksametazonu, kas, visticamāk, nebūs klīniski nozīmīgi.

Histamīna-2 antagonisti un protonu sūkņa inhibitori

Ilgstoša kuņģa skābes sekrēcijas nomākšana ar H_2 antagonistiem vai protonu sūkņa inhibitoriem (piemēram, famotidīnu un omeprazolu), iespējams, samazina dasatiniba iedarbību. Vienas devas pētījumā veseliem indivīdiem famotidīna lietošana 10 stundas pirms SPRYCEL vienas devas samazināja dasatiniba iedarbību par 61%. Pētījumā 14 veseliem indivīdiem vienas 100 mg SPRYCEL devas lietošana 22 stundas pēc 40 mg omeprazola devas lietošanas 4 dienas samazināja dasatiniba AUC līdzsvara stāvoklī par 43% un C_{max} par 42%. Pacienti, kuri saņem terapiju ar SPRYCEL, H_2 antagonistu vai protonu sūkņa inhibitoru vietā vēlams lietot antacīdus līdzekļus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Antacīdi

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

Aktīvās vielas, kuru koncentrāciju plazmā var izmainīt dasatinibs

Lietojot vienlaicīgi dasatinibu un CYP3A4 substrātu, var palielināties CYP3A4 substrāta iedarbība. Pētījumā veseliem indivīdiem, viena 100 mg dasatiniba deva paaugstināja simvastatīna (kas ir zināms CYP3A4 substrāts) AUC un C_{max} atbilstoši par 20% un 37%. Nevar izslēgt, ka pēc dasatiniba atkārtotām devām iedarbība ir izteiktāka. Tādēļ nepieciešama piesardzība, ja dasatinibu lieto vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātiem, kam ir šaurs terapeitiskās darbības intervāls (piemēram, astemizols, terfenadīns, cisapriids, pimozijs, hinidīns, bepridils vai melnā rudzugauda alkaloīdi [ergotamīns, dihidroergotamīns]) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

In vitro dati norāda uz iespējamu mijiedarbību ar CYP2C8 substrātiem, tādiem kā glitazoni.

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 jāiesaka izmantot 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). SPRYCEL grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar dasatinibu. Ja SPRYCEL lieto grūtniecības laikā, pacienti jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav pietiekamu datu par dasatiniba ekskrēciju pienā cilvēkiem vai dzīvniekiem. Fizikāli ķīmiskie un pieejamie farmakodinamiski toksikoloģiskie dati par dasatinibu norāda uz to, ka tas nonāk mātes pienā, un tāpēc nevar izslēgt risku zīdaiņim.

Ārstēšanas ar SPRYCEL 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 SPRYCEL iespējamo ietekmi uz fertilitāti, un šajā konsultācijā var apsvērt spermas uzglabāšanas iespējas.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

SPRYCEL nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jābrīdina, ka ārstēšanas ar dasatinibu laikā iespējamās nevēlamās blakusparādības, piemēram, reibonis vai neskaidra redze. Tāpēc jāievēro piesardzība, ja vada transportlīdzekli vai apkalpo mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Tālāk aprakstītie dati atspoguļo SPRYCEL monoterapijas iedarbību ar visām devām klīniskajos pētījumos (N = 2 900), ietverot 324 pieaugušus pacientus ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē, 2 388 pieaugušus pacientus ar HML progresējošā vai hroniskā fāzē ar rezistenci pret imatinibu vai tā nepanesību vai Ph + ALL un 188 pediatriškos pacientus.

2 712 pieaugušiem pacientiem ar HML hroniskā fāzē vai Ph+ ALL ārstēšanas ilguma meridiāna bija 19,2 mēneši (intervāls 0-93,2 mēneši). Randomizētā pētījumā pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē ārstēšanas ilguma mediāna bija aptuveni 60 mēneši. 1 618 pacientiem ar HML hroniskā fāzē terapijas ilguma mediāna bija 29 mēneši (intervāls 0-92,9 mēneši).

1 094 pacientiem ar HML progresējošā fāzē vai Ph + ALL terapijas ilguma mediāna bija 6,2 mēneši (intervāls 0-93,2 mēneši). Starp 188 pacientiem pediatriškos pētījumos, terapijas ilguma mediāna bija 26,3 mēneši (robežās no 0 līdz 99,6 mēnešiem). 130 pacienti ar HML hroniskā fāzē ar SPRYCEL ārstēto pediatriško pacientu apakšgrupā terapijas ilguma mediāna bija 42,3 mēneši (robežās no 0,1 līdz 99,6 mēnešiem).

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

SPRYCEL kopējais drošuma profils pediatriškiem pacientiem ar Ph + HML-HF bija līdzīgs kā pieaugušo populācijā, neatkarīgi no zāļu formas, izņemot to, ka pediatriiskā populācijā netika ziņots par perikardiālu izvīdumu, pleirālu izvīdumu, plaušu tūsku vai pulmonālu hipertensiju. No 130 SPRYCEL ārstētiem pediatriškiem pacientiem ar HML hroniskā fāzē 2 (1,5%) novēroja blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc ārstēšana.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

SPRYCEL klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kas tika ārstēti ar SPRYCEL monoterapijas veidā, tika saņemti ziņojumi par šādām nevēlamām blakusparādībām, izņemot laboratorisko testu novirzes (5. tabula). Šīs blakusparādības ir sagrupētas atbilstoši orgānu sistēmu klasei un biežumam. Biežums tiek apzīmēts 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.

5. tabula. Blakusparādību kopsavilkums

Infekcijas un infestācijas	
<i>Ļoti bieži</i>	infekcija (tai skaitā bakteriāla, vīrusu, sēnīšu, nespecifiska)
<i>Bieži</i>	pneimonija (tai skaitā bakteriāla, vīrusu un sēnīšu), augšējo elpceļu infekcija/iekaisums, herpes vīrusu infekcija (tai skaitā citomegalovīrusa — CMV), enterokolīts, sepse (tai skaitā retāk novēroti gadījumi ar letālu iznākumu)
<i>Nav zināms</i>	B hepatīta reaktivizācija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	mielosupresija (tai skaitā anēmija, neitropēnija un trombocitopēnija)
<i>Bieži</i>	febrila neitropēnija
<i>Retāk</i>	limfadenopātija, limfopēnija
<i>Reti</i>	izolēta eritrocītu aplāzija

Imūnās sistēmas traucējumi	
<i>Retāk</i>	paaugstināta jutība (tai skaitā <i>erythema nodosum</i>)
<i>Reti</i>	anafilaktiskais šoks
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
<i>Retāk</i>	hipotireoze
<i>Reti</i>	hipertireoze, tireoidīts
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
<i>Bieži</i>	ēstgribas traucējumi ^a , hiperurikēmija
<i>Retāk</i>	audzēja sabrukšanas sindroms, dehidratācija, hipoalbuminēmija, hiperholesterinēmija
<i>Reti</i>	cukura diabēts
Psihiskie traucējumi	
<i>Bieži</i>	depresija, bezmiegs
<i>Retāk</i>	trauksme, apjukuma stāvoklis, garastāvokļa svārstības, pavājināts libido
Nervu sistēmas traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	galvassāpes
<i>Bieži</i>	neiropātija (tai skaitā perifēra neiropātija), reibonis, disgeizija, miegainība
<i>Retāk</i>	CNS asiņošana ^{*b} , sinkope, trīce, amnēzija, ķermeņa līdzsvara traucējumi
<i>Reti</i>	cerebrovaskulāri traucējumi, pārejoša išēmijas lēkme, krampji, redzes nerva neirīts, VII nerva paralīze, demence, ataksija
Acu bojājumi	
<i>Bieži</i>	redzes traucējumi (tai skaitā vizuālie traucējumi, neskaidra redze, samazināts redzes asums), sausums acīs
<i>Retāk</i>	redzes traucējumi, konjunktivīts, fotofobija, pastiprināta acu asarošana
Ausu un labirinta bojājumi	
<i>Bieži</i>	troksnis ausīs
<i>Retāk</i>	dzirdes zudums, vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	
<i>Bieži</i>	sastrēguma sirds mazspēja/kardiāla disfunkcija ^{*c} , perikardiāls izsvīdums*, 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, EKG T zoba patoloģiskas izmaiņas, paaugstināts troponīna līmenis
<i>Reti</i>	<i>cor pulmonale</i> (sirds labā kambara mazspēja), miokardīts, akūts koronārs sindroms, sirds apstāšanās, elektrokardiogrammas PR intervāla pagarināšanās, 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, piesarkums
<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>	pleirāls izsvīdums*, elpas trūkums
<i>Bieži</i>	plaušu tūska*, pulmonāla hipertensija*, plaušu infiltrācija, pneimonīts, klepus
<i>Retāk</i>	pulmonāla arteriāla hipertensija, bronhu spazmas, astma, hilotorakss*
<i>Reti</i>	plaušu embolija, akūts respiratorā distresa sindroms
<i>Nav zināmi</i>	intersticiāla plaušu slimība
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā
<i>Bieži</i>	kuņģa-zarnu trakta asiņošana*, kolīts (tai skaitā neitropēniskais kolīts), gastrīts, gļotādas iekaisums (tai skaitā mukozīts/stomatīts), dispepsija, vēdera apjoma palielināšanās, aizcietējums, mutes 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>	epifizes aizkavēta saplūšana, ^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>	nefrotisks 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 ievadīšanas vietā	
<i>Ļoti bieži</i>	perifēra tūska ⁱ , nogurums, paaugstināta temperatūra, sejas tūska ⁱ
<i>Bieži</i>	astēnija, sāpes, sāpes krūtīs, ģeneralizēta tūska ^{*k} , drebuļi
<i>Retāk</i>	savārgums, cita virspusēja tūska ⁱ
<i>Reti</i>	gaitas traucējumi
Izmeklējumi	
<i>Bieži</i>	ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās
<i>Retāk</i>	paaugstināta kreatinīna fosfokināzes koncentrācija asinīs, paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
<i>Bieži</i>	sasitums

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

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

^c Ietver nātrijurētiskā peptīda līmeņa paaugstināšanos smadzenēs, 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 izviedes frakciju un kambaru mazspēju, kreisā kambara mazspēju, labā kambara mazspēju un kambaru hipokinēziju.

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

^e Ietver zāļu izraisītus izsitumus, eritēmu, erythema multiforme, eritrozi, eksfoliatīvus izsitumus, ģeneralizētu eritēmu, ģenitāliju izsitumus, karstuma izraisītus izsitumus, milia, miliāriju, pustulozu psoriāzi, izsitumus, eritematozus izsitumus, folikulārus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, makulozus izsitumus, makulo-papulozus izsitumus, papulozus izsitumus, niezošus izsitumus, pustulārus izsitumus, vezikulārus izsitumus, ādas eksfoliāciju, ādas kairinājumu, toksiskus ādas izsitumus, vezikulozu nātreni un vaskulītiskus izsitumus.

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

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

^h Pediātriskajos pētījumos biežums ziņots kā "bieži".

ⁱ Kāju tūska, lokāla tūska un perifēra tūska.

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

^k 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 uztūkums, tūska incīzijas vietā, dzimumorgānu tūska, dzimumlocekļa tūska, dzimumlocekļa uztūkums, sēklinieku maisīņa tūska, ādas uztūkums, sēklinieku maisīņa uztūkums un vulvas un maksts uztūkums.

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Mielosupresija

Ārstēšana ar SPRYCEL 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 SPRYCEL grupā tika ziņots par asiņošanas blakusparādībām, kas saistītas ar zāļu lietošanu; sākot no petehijām un deguna asiņošanas līdz 3. vai 4. pakāpes kuņģa-zarnu trakta un CNS asiņošanām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Šķidruma aizture

Dažādas nevēlamas blakusparādības, piemēram, pleirāls izsvīdums, ascīts, plaušu tūska un perikardiāls izsvīdums kopā ar virspusēju tūsku vai bez tās var kopīgi raksturot ar vienu terminu – “šķidruma aizture”. Pētījumā pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē, kuri tika novēroti vismaz 60 mēnešus, ar dasatinibu lietošanu saistītas šķidruma aiztures blakusparādības izpaudās kā pleirāls izsvīdums (28%), virspusēja tūska (14%), plaušu hipertensija (5%), ģeneralizēta tūska (4%) un perikardiāls izsvīdums (4%). Mazāk kā 2% pacientu ziņots par sastrēguma sirds mazspēju, sirdsdarbības traucējumiem un plaušu tūsku.

Ar dasatinibu lietošanu saistītā pleirālā izsvīduma (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 pleirālu izsvīdumu recidīvi. 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 pleirāla izsvīduma epizodes.

Laika mediāna, līdz pirmo reizi attīstījās ar dasatinibu lietošanu saistīts 1. vai 2. pakāpes pleirāls izsvīdums, bija 114 nedēļas (intervāls 4 līdz 299 nedēļas). Ar dasatinibu lietošanu saistīts smags (3. vai 4. pakāpes) pleirāls izsvīdums bija mazāk nekā 10% pacientu. Laika mediāna, līdz pirmo reizi attīstījās ar dasatinibu lietošanu saistīts ≥ 3. pakāpes pleirāls izsvīdums, bija 175 nedēļas (intervāls 114 līdz 274 nedēļas). Ar dasatinibu lietošanu saistītu visu smaguma pakāpju pleirālu izsvīdumu ilguma mediāna bija 283 dienas (~ 40 nedēļas).

Pleirāls izsvīdums parasti bija pārejošs, un to bija iespējams novērst, pārtraucot ārstēšanu ar SPRYCEL un lietojot diurētiskos līdzekļus vai izmantojot citus piemērotus uzturošas aprūpes pasākumus (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). No 73 pacientiem, kuriem pēc ārstēšanas ar dasatinibu radās pleirāls izsvīdums, 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. Devīniem pacientiem (12%) tika izdarīta terapeitiska torakocentēze.

Sešiem procentiem ar dasatinibu ārstēto pacientu zāļu lietošanas izraisīta pleirāla izsvīduma dēļ tā lietošana tika pārtraukta.

Pleirāls izsvīdums netraucēja pacientu atbildes reakciju. No dasatinibu saņēmušajiem pacientiem, kuriem bija pleirāls izsvīdums, 96% sasniedza cCCyR, 82% sasniedza MMR, un 50% sasniedza MR4.5, neskatoties uz dasatinibu lietošanas pārtraukšanu 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 dasatinibu lietošanas izbeigšanas, pārtraukšanas vai devas samazināšanas, bet vairumā gadījumu bija nepieciešama arī papildu ārstēšana.

Pulmonāla arteriāla hipertensija (PAH)

Ziņots par PAH (prekapilāra pulmonāla arteriāla hipertensija, kas apstiprināta labās sirds puses katetrizācijā), kas saistīta ar dasatinibu terapiju. Šajos gadījumos par PAH ziņots pēc dasatinibu

terapijas uzsākšanas, tai skaitā vairāk nekā vienu gadu pēc terapijas uzsākšanas. Pacienti, kuriem ziņots par PAH, dasatiniba terapijas laikā bieži vienlaicīgi lietojuši citas zāles vai arī viņiem papildus ļaundabīgajai pamatslimībai bijušas vēl citas slimības. Pacientiem ar PAH pēc dasatiniba lietošanas pārtraukšanas novēroja hemodinamisko un klīnisko rādītāju uzlabošanos.

QT intervāla pagarināšanās

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

5 II fāzes klīniskajos pētījumos pacientiem ar iepriekšējas imatiniba terapijas rezistenci vai nepanesamību 865 pacientiem, kuri lietoja SPRYCEL 70 mg divas reizes dienā, tika pierakstīta EKG - atkārtoti sākumstāvoklī un iepriekš definētos laika punktos ārstēšanas laikā; šīs EKG tika analizētas centralizēti. QT intervāls tika koriģēts atbilstoši sirdsdarbības frekvencei pēc Federika metodes.

8. dienā visos laika punktos pēc devas ievadīšanas QTcF intervāla vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija 4-6 msek. ar attiecīgo 95% ticamības intervāla augšējo robežu < 7 msek. 15 (1%) no 2 182 pacientiem ar iepriekšēju imatiniba terapijas rezistenci vai nepanesamību, kuri klīniskajos pētījumos lietoja SPRYCEL, konstatēja QTc intervāla pagarināšanos, par kuru ziņoja kā par nevēlamu blakusparādību. Divdesmit vienam pacientam (1%) QTcF bija > 500 msek. (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kardiālas nevēlamas 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 reaktivizācija

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

III fāzes devas optimizācijas pētījumā pacientiem ar HML hroniskā fāzē ar iepriekšēju imatiniba terapijas rezistenci vai nepanesamību (ārstēšanas ilguma mediāna 30 mēneši) pleirāla izsvīduma un sastrēguma sirds mazspējas/kardiālas disfunkcijas sastopamība bija mazāka pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma SPRYCEL 100 mg vienu reizi dienā, nekā pacientiem, kuri ārstēšanās saņēma SPRYCEL 70 mg divas reizes dienā. Ziņojumi par mielosupresiju arī bija retāki par pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma 100 mg vienu reizi dienā (skatīt zemāk „Laboratorisko testu novirzes”). Ārstēšanas ilguma mediāna grupā, kas saņēma 100 mg vienu reizi dienā saņēma, bija 37 mēneši (intervāls 1-91 mēnesis). Atsevišķu blakusparādību, par kurām ziņoja pēc ieteicamās 100 mg lielās devas lietošanas vienu reizi dienā, kumulatīvie rādītāji ir norādīti 6.a tabulā.

6.a tabula. Atsevišķas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots 3. fāzes devu optimizācijas pētījumā (pacientiem ar imatiniba nepanesību vai rezistenci HML hroniskajā fāzē)^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
Pleirāls izsvīdums	18	2	24	4	28	5
Ģeneralizēta tūska	3	0	4	0	4	0
Perikardiāls izsvīdums	2	1	2	1	3	1
Plaušu hipertensija	0	0	0	0	2	1
Asiņošana	11	1	11	1	12	1
Asiņošana no kuņģa-zarnu trakta	2	1	2	1	2	1

^a 3. fāzes devu optimizācijas pētījumā iegūtie rezultāti ieteicamās 100 mg vienu reizi dienā sākumdevas 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 blakusparādības, par kurām ziņoja pēc ieteicamās 140 mg sākumdevas lietošanas vienu reizi dienā, ir aprakstītas 6.b tabulā. Ir pētīta arī shēma, kad jālieto 70 mg dasatiniba divas reizes dienā. Shēma, kad jālieto 140 mg dasatiniba vienu reizi dienā, bija apmēram tikpat efektīva kā shēma, kad jālieto 70 mg dasatiniba divas reizes dienā, tomēr tai bija labvēlīgāks drošuma profils.

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

	140 mg vienu reizi dienā n = 304	
	Visas pakāpes	3.-4. pakāpe
Vēlamais termins	Procenti (%) pacientu	
Caureja	28	3
Šķidruma aizture	33	7
Virspusēja tūska	15	< 1
Pleirāls izsvīdums	20	6
Ģeneralizēta tūska	2	0
Sastrēguma sirds mazspēja/ kardiāla disfunkcija ^b	1	0
Perikardiāls izsvīdums	2	1
Plaušu tūska	1	1
Asiņošana	23	8
Asiņošana no kuņģa-zarnu trakta	8	6

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

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

Turklāt tika veikti divi pētījumi, kopumā ar 161 pediatriisku pacientu ar Ph + ALL, kuros SPRYCEL lietoja kombinācijā ar ķīmijterapiju. Pivotalā pētījumā 106 pediatriiskie pacienti saņēma SPRYCEL kombinācijā ar ķīmijterapiju, lietojot nepārtrauktu devas režīmu. Uzturošajā pētījumā no 55 pediatriiskiem pacientiem 35 saņēma SPRYCEL kombinācijā ar ķīmijterapiju, lietojot pārtrauktu devu režīmu (divas nedēļas ar terapiju, kam sekoja vienas vai divas nedēļas pārtraukums) un 20 saņēma

SPRYCEL kombinācijā ar ķīmijterapiju, lietojot nepārtrauktu devu režīmu. Starp 126 pediatriem pacientiem ar Ph + ALL, kas tika ārstēti ar SPRYCEL, lietojot nepārtrauktu devu režīmu, terapijas ilguma mediāna bija 23,6 mēneši (diapazons bija 1,4 līdz 33 mēneši).

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

7. tabula: Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots $\geq 10\%$ pediatriem pacientiem ar Ph+ ALL, kas ārstēti ar SPRYCEL nepārtrauktu devu režīmu 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 starp 106 pacientiem kopā, 24 pacienti saņēma pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai vismaz vienu reizi, no kuriem 8 saņēma tikai pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Laboratorisko testu novirzes

Hematoloģija

III fāzes pētījumā pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē, kuri ārstēšanā saņēma SPRYCEL, pēc vismaz 12 mēnešus ilgas novērošanas tika ziņots par šādām 3. vai 4. pakāpes laboratorisko testu novirzēm: 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 ārstēšanā saņēma SPRYCEL un kuriem attīstījās 3. vai 4. pakāpes mielosupresija, blakusparādība parasti izzuda pēc īslaicīgas terapijas pārtraukšanas un/vai devas samazināšanas; pēc vismaz 12 mēnešus ilgas novērošanas terapija pilnībā 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 ar iepriekšējas imatiniba terapijas rezistenci vai nepanesamību sistemātiska atradne bija citopēnijas (trombocitopēnija, neitropēnija un anēmija). Taču citopēniju sastopamības biežums bija arī skaidri saistīts ar slimības stadiju. 3. un 4. pakāpes hematoloģisko noviržu sastopamības biežums ir norādīts 8. tabulā.

8. tabula: CTC 3. un 4. pakāpes hematoloģisko laboratorijas testu novirzes klīniskos pētījumos pacientiem ar iepriekšējas imatiniba terapijas rezistenci vai nepanesamību^a

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

^a 3. fāzes devu optimizācijas pētījumā iegūtie rezultāti pēc 2 gadus ilgas novērošanas.

^b Pētījumā CA180-034 iegūtie rezultāti pēc ieteicamās 100 mg lielās ieteiktās sākumdevas lietošanas vienu reizi dienā.

^c Pētījumā CA180-035 iegūtie rezultāti pēc ieteicamās 140 mg lielās ieteiktās 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, kumulatīvais 3. un 4. pakāpes citopēniju, tai skaitā neitropēnijas (35%, salīdzinot ar 36%), trombocitopēnijas (23%, salīdzinot ar 24%) un anēmijas (13%, salīdzinot ar 13%), biežums pēc 2 gadiem un pēc 5 gadiem bija līdzīgs.

Pacientiem, kuriem bija 3. vai 4. pakāpes mielosupresija, atlabšana parasti notika pēc īslaicīgas devu pārtraukšanas un/vai mazināšanas, pilnīga ārstēšanas pārtraukšana bija nepieciešama 5% pacientu. Lielākā daļa pacientu turpināja ārstēšanos bez tālākas 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 SPRYCEL 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 SPRYCEL grupā.

2 gadus ilga novērošana

3. vai 4. pakāpes transamināžu vai bilirubīna līmeņu paaugstināšanās bija 1% HML pacientu hroniskā fāzē (ar imatiniba rezistenci vai nepanesamību), bet par paaugstināšanos ziņoja biežāk - no 1 līdz 7% pacientu ar HML progresējošā fāzē un Ph+ ALL. To parasti kontrolēja, devas samazinot vai pārtraucot. 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 SPRYCEL ārstēto pacientu, kuriem sākotnēji bija normāls kalcija līmenis, novēroja 3. vai 4. pakāpes pārejošu hipokalcēmiju kādu periodu pētījuma laikā. Kopumā pazemināta kalcija līmeņa saistības ar klīniskajiem simptomiem nebija. Pacientiem, kuriem attīstījās 3. vai 4. pakāpes hipokalcēmija, bieži to novērsa, lietojot kalciju papildus 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.

Pediātriskā populācija

SPRYCEL drošuma profils, lietojot to monoterapijas veidā pediātriskiem pacientiem ar Ph + HML-HF, bija salīdzināms ar drošuma profilu pieaugušajiem. SPRYCEL drošuma profils, lietots kombinācijā ar ķīmijterapiju pediātriskiem pacientiem ar Ph + ALL, atbilst jau zināmam SPRYCEL

drošuma profilam pieaugušajiem un paredzamai ķīmijterapijas ietekmei, izņemot zemāku pleirālā izsvīduma rādītāju pediatriem pacientiem, salīdzinot ar pieaugušajiem.

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

Pediatrikajos ALL pētījumos laboratorisko rādītāju izmaiņas bija saskaņā ar zināmo laboratorisko parametru profilu pieaugušajiem kontekstā ar to, ka akūtas leikozes pacienti saņem fona ķīmijterapijas režīmu.

Īpašas pacientu grupas

Lai gan SPRYCEL drošuma profils gados vecākiem pacientiem bija līdzīgs jaunāku pacientu drošuma profilam, 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem var biežāk attīstīties bieži aprakstītās ziņotās blakusparādības, piemēram, nespēks, pleirāls izsvīdums, elpas trūkums, klepus, asiņošana kuņģa-zarnu trakta lejasdaļā un ēstgribas traucējumi, kā arī var palielināties retāk ziņoto blakusparādību, piemēram, vēdera uzpūšanās, reiboņi, perikardiāls izsvīdums, sastrēguma sirds mazspēja un ķermeņa masas samazināšanās varbūtība, tādēļ šādi pacienti rūpīgāk jāuzrauga (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/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

SPRYCEL 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 dasatinība lietošana ir saistīta ar 3. vai 4. pakāpes mielosupresiju (skatīt 4.4. apakšpunktu), pacienti, kuri ir lietojuši lielāku devu nekā ieteiktā, rūpīgi jānovēro, vai viņiem neatīstās mielosupresija, un jānozīmē atbilstoša balstterapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Farmakodinamika

Dasatinibs inhibē BCR-ABL kināzes un SRC saimes kināžu aktivitāti līdz ar daudzām citām selektīvām onkogeniskām kināzēm, tai skaitā c-KIT, efrīna (EPH) receptoru kināzes un PDGFβ receptorus. Dasatinibs ir spēcīgs, subnanomolārs BCR-ABL kināzes inhibitors ar spēju iedarboties koncentrācijā 0,6-0,8 nM. Tas saistās gan ar neaktīvu, gan aktīvu BCR-ABL enzīma formu.

Darbības mehānisms

In vitro, dasatinibs ir aktīvs leikozu šūnu līnijās, kas pārstāv imatiniba jutīgos un rezistentos slimības variantus. Šie neklīniskie pētījumi liecina, ka dasatinibs var pārvarēt BCR-ABL pārekspresijas, BCR-ABL kināzes domēna mutāciju, alternatīvu signālceļu aktivācijas, kur iesaistītas SRC saimes kināzes (LYN, HCK), un multimedikamentozā rezistences gēna pārekspresijas izraisīto imatiniba rezistenci. Bez tam dasatinibs subnanomolārās koncentrācijās inhibē SRC saimes kināzes.

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

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. Atbildes reakcija bija ilgstoša visās HML fāzēs un Ph+ ALL.

Četri vienas grupas, nekontrolēti, atklāti II fāzes klīniskie pētījumi tika veikti, lai noteiktu dasatiniba drošumu un efektivitāti pacientiem ar HML hroniskā, akcelerācijas vai mieloīdo blastu fāzē, kuriem bija imatiniba rezistence vai to nepanesamība. Viens randomizēts, nesalīdzinošs pētījums veikts hroniskās fāzes pacientiem, kuriem sākotnējā terapija ar 400mg vai 600 mg imatiniba bija neveiksmīga. Sākotnējā deva bija 70 mg dasatiniba divas reizes dienā. Devas modifikācija bija atļauta, lai paaugstinātu aktivitāti vai kontrolētu toksicitāti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

Dasatiniba efektivitāti pamato hematoloģiskas un citoģenētiskas atbildes reakcijas rādītāji.

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

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

HML hroniskā fāzē - pirmreizēji diagnosticēta

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

Ārstēšanas grupā kopumā randomizēja 519 pacientus: 259 – SPRYCEL grupā un 260 – imatiniba grupā. Abu ārstēšanas grupu sastāvs sākumstāvoklī bija līdzīgs attiecībā uz vecumu (SPRYCEL grupā vecuma mediāna bija 46 gadi un imatiniba grupā – 49 gadi, un attiecīgi 10% un 11% pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki), dzimumu (attiecīgi 44% un 37% sieviešu) un rasi (baltā rase attiecīgi 51% un 55%; aziātu rase attiecīgi 42% un 37%). Sākumstāvoklī *Hasford* punktu skaits bija līdzīgs SPRYCEL grupā un imatiniba grupā (zems risks attiecīgi 33% un 34%; vidēji augsts risks attiecīgi 48% un 47%; augsts risks attiecīgi 19% un 19%).

Minimālā novērošanas perioda laikā - 12 mēnešos 85% SPRYCEL grupā randomizēto pacientu un 81% imatiniba grupā randomizēto pacientu joprojām saņēma pirmās izvēles ārstēšanu. Terapiju slimības progresēšanas dēļ 12 mēnešu laikā pārtrauca 3% pacientu SPRYCEL grupā un 5% pacientu imatiniba grupā.

No pacientiem, kas tika novēroti vismaz 60 mēnešus - 60% pacientu, kuri bija randomizēti SPRYCEL grupā, un 63% pacientu, kuri bija randomizēti imatiniba grupā, turpināja saņemt pirmās izvēles terapiju. 60 mēnešu laikā slimības progresēšanas dēļ terapiju pārtrauca 11% ar SPRYCEL ārstēto pacientu un 14% ar imatinibu ārstēto pacientu.

Efektivitātes rādītāji norādīti 9. tabulā. Pirmo 12 ārstēšanas mēnešu laikā cCCyR panāca statistiski ticami lielākam pacientu īpatsvaram SPRYCEL grupā salīdzinājumā ar imatiniba grupu. SPRYCEL efektivitāte konsekventi tika apstiprināta dažādās apakšgrupās, tai skaitā vecuma, dzimuma un sākumstāvokļa *Hasford* punkta skaita apakšgrupās.

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

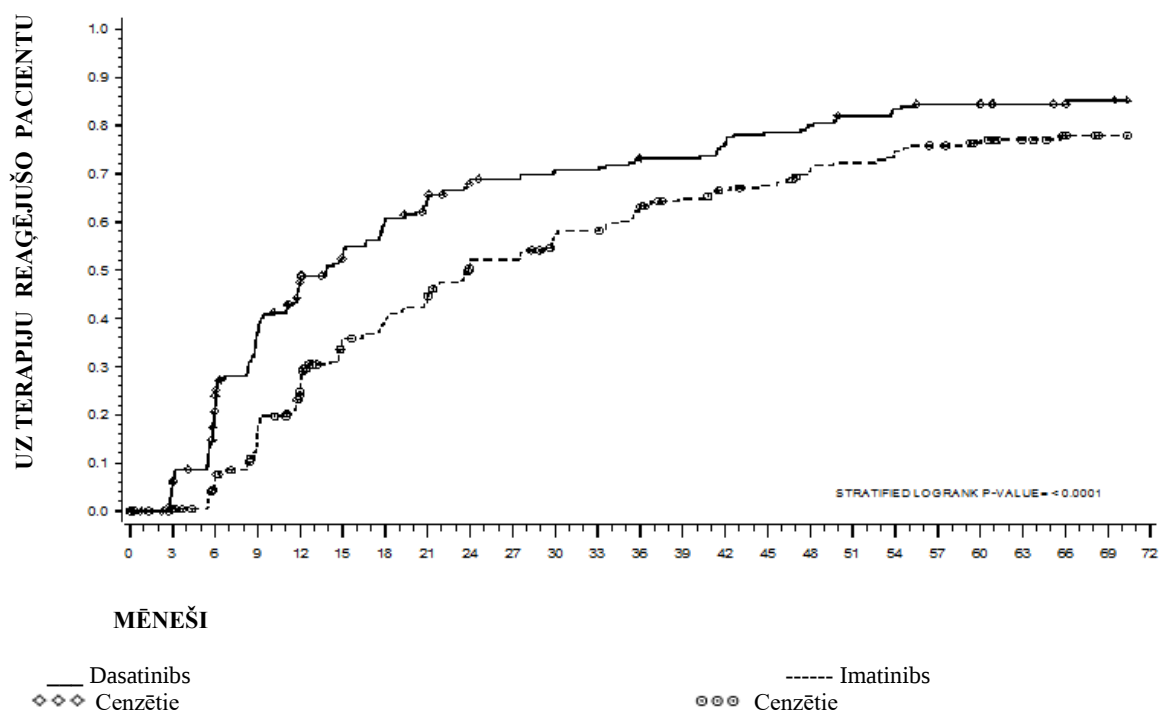
	SPRYCEL n= 259	imatinibs n= 260	p vērtība
Atbildes reakcijas rādītājs (95% TI)			
Citoģenētiskā atbildes reakcija			
12 mēnešu laikā			
cCCyR ^a	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1-71,9)	p< 0,007*
CCyR ^b	85,3% (80,4-89,4)	73,5% (67,7 - 78,7)	—
24 mēnešu laikā			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	—
CCyR ^b	87,3%	82,3%	—
36 mēnešu laikā			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	—
CCyR ^b	88,0%	83,5%	—
48 mēnešu laikā			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	—
CCyR ^b	87,6%	83,8%	—
60 mēnešu laikā			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	—
CCyR ^b	88,0%	83,8%	—
Nozīmīga molekulārā atbildes reakcija^c			
12 mēneši	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p< 0,00003*
24 mēneši	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8 - 56,2)	—
36 mēneši	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	—
48 mēneši	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	—
60 mēneši	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0,0021
Riska attiecība (RA)			
12 mēnešu laikā (99,99% TI)			
Laiks līdz cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Laiks līdz MMR	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
cCCyR ilgums	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
24 mēnešu laikā (95% TI)			
Laiks līdz cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		—
Laiks līdz MMR	1,69 (1,34-2,12)		—
cCCyR ilgums	0,77 (0,55-1,10)		—
36 mēnešu laikā (95% TI)			
Laiks līdz cCCyR	1,48 (1,22-1,80)		—
Laiks līdz MMR	1,59 (1,28-1,99)		—
cCCyR ilgums	0,77 (0,53-1,11)		—
48 mēnešu laikā (95% TI)			
Laiks līdz cCCyR	1,45 (1,20-1,77)		—
Laiks līdz MMR	1,55 (1,26-1,91)		—
cCCyR ilgums	0,81 (0,56-1,17)		—
60 mēnešu laikā (95% TI)			
Laiks līdz cCCyR	1,46 (1,20-1,77)		p=0,0001
Laiks līdz MMR	1,54 (1,25-1,89)		p<0,0001
cCCyR ilgums	0,79 (0,55-1,13)		p=0,1983

- ^a Apstiprināta pilnīga citogēnētiskā atbildes reakcija (*confirmed complete cytogenetic response, cCCyR*) tiek definēta kā atbildes reakcija, kas konstatēta divās secīgās pārbaudēs (vismaz ar 28 dienu intervālu).
- ^b Pilnīga citogēnētiskā atbildes reakcija (*confirmed complete cytogenetic response, CCyR*) pamatojas uz vienu kaulu smadzeņu citogēnētisko izmeklēšanu.
- ^c Nozīmīga molekulārā atbildes reakcija (jebkurā laikā) bija definēta kā BCR-ABL attiecība $\leq 0,1\%$, kas noteikta perifēro asiņu paraugā ar PQ-PCR un standartizēta pēc starptautiskās skalas. Šie ir kumulatīvie rādītāji, kas atspoguļo minimālo novērošanas laiku norādītajā periodā.
- * Koriģēts atbilstoši *Hasford* punktu skaitam, un uzrādīja statistisku ticamību atbilstoši iepriekš definētam nominālam ticamības līmenim.
- TI = ticamības intervāls

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

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

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

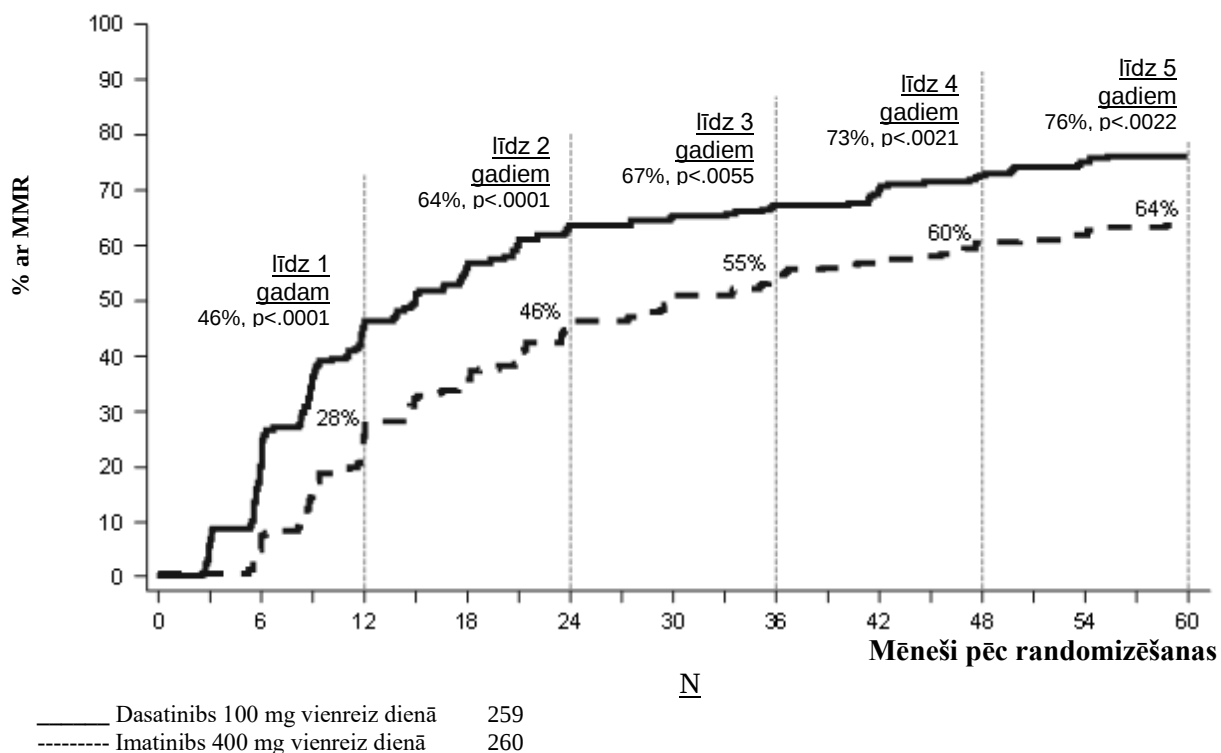


GRUPA	PACIENTI AR ATBILDES REAKCIJU// RANDOMIZĒTIE	RISKA ATTIECĪBA (95% TI)
Dasatinibs	198/259	
Imatinibs	167/260	
Dasatinibs salīdzinājumā ar imatinibu		1,54 (1,25 - 1,89)

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

2. attēlā ir grafiski parādīti MMR rādītāji konkrētā laikā. Ar dasatinibu ārstētajiem pacientiem MMR rādītāji vienmēr bija lielāki nekā ar imatinibu ārstētajiem pacientiem.

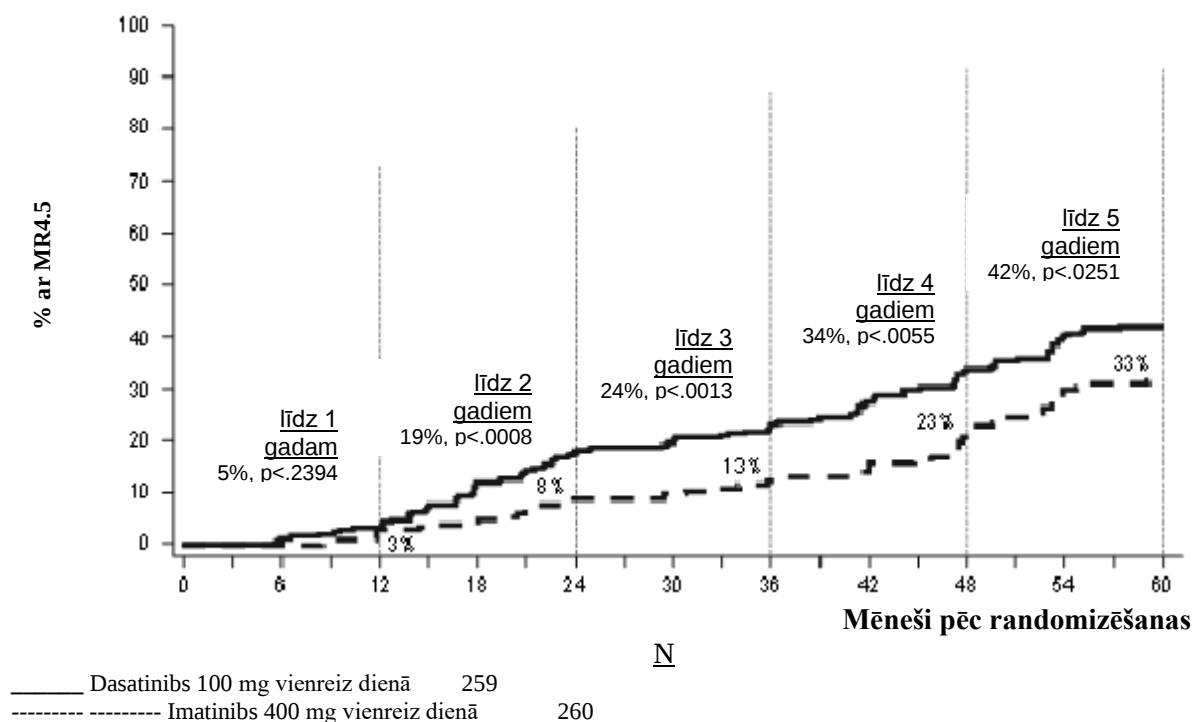
2. attēls. MMR rādītāji laika gaitā - visi randomizētie pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē 3. fāzes pētījumā



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

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

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



MMR rādītājs, noteikts jebkurā brīdī katrā riska grupā pēc *Hasford* punktu skaita, SPRYCEL grupā bija lielāks nekā imatiniba grupā (attiecīgi- mazs risks: 90% un 69%; vidējs risks: 71% un 65%; liels risks: 67% un 54%).

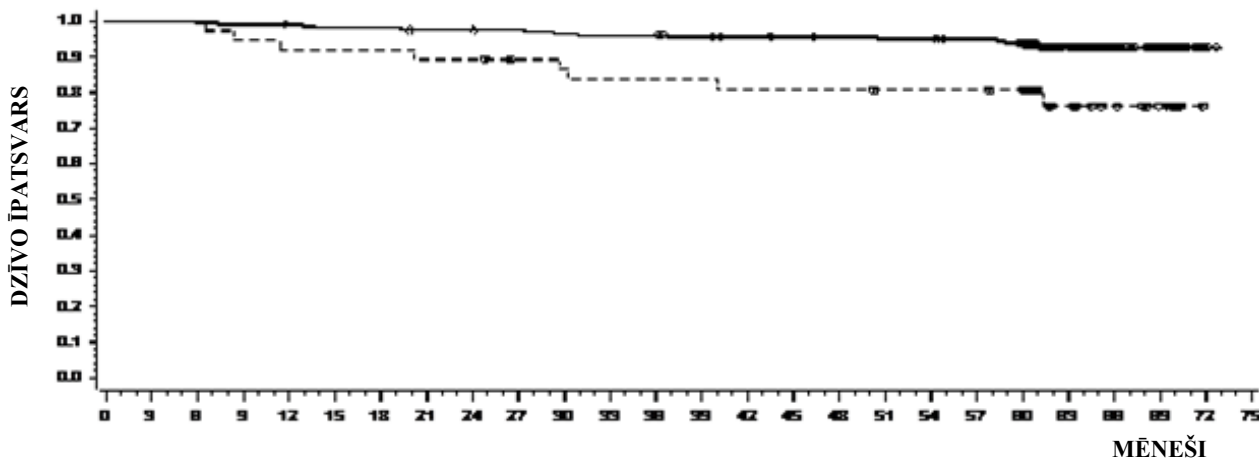
Papildanalīzē tika konstatēts, ka vairāk ar dasatinibu ārstēto pacientu (84%) sasniedza agrīnu molekulāro atbildes reakciju (definētu kā BCR-ABL līmenis $\leq 10\%$ pēc 3 mēnešiem), salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar imatinibu (64%). Pacientiem, kuri sasniedza agrīnu molekulāro atbildes reakciju,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

10. tabula: Ar dasatinibu ārstētie pacienti, kuriem BCR-ABL $\leq 10\%$ un $> 10\%$ pēc 3 mēnešiem

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

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

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



Riskam paklausti pacienti

≤10%	198	198	197	196	195	193	193	191	191	190	188	187	187	184	182	181	180	179	179	177	171	96	54	29	3	0
>10%	37	37	37	36	34	34	34	33	33	31	30	29	29	29	28	28	28	27	27	27	26	15	10	6	0	0

 $\leq 10\%$
 $> 10\%$

GRUPA (95% CI)	# NĀVE / # Pacienti	MEDIĀNA (95% TI)	RISKA ATTIECĪBA
≤10%	14/198	.(. - .)	
>10%	8/37	.(. - .)	

(0,12 - 0,69)

0,29

Slimības progresēšana tika definēta kā leukocītu skaita palielināšanās, neskatoties uz atbilstošu ārstēšanu, CHR zaudēšana, daļēja CyR vai CCyR, progresēšana līdz akcelerācijas vai blastu fāzei, vai nāve. Paredzamais 60 mēnešu PFS rādītājs bija 88,9% (TI: 84% - 92,4%) gan dasatiniba, gan imatiniba grupā. Pēc 60 mēnešiem transformācija akcelerācijas vai blastu fāzē bija mazāk pacientiem dasatiniba grupā (n = 8; 3%), salīdzinot ar imatiniba grupu (n = 15; 5,8%). Paredzamie 60 mēnešu dzīvildzes rādītāji dasatiniba un imatiniba grupā bija attiecīgi 90,9% (TI: 86,6% - 93,8%) un 89,6% (TI: 85,2% - 92,8%). Atšķirības OS (RA 1,01; 95% TI 0,58-1,73, p= 0,9800) un PFS atšķirības (RA 1,00; 95% TI 0,58-1,72, p = 0,9998) starp dasatinibu un imatinibu nenovēroja.

Pacientiem, kuriemtika ziņots par slimības progresēšanu vai dasatiniba vai imatiniba terapijas pārtraukšanu, asins paraugos, ja tie bija pieejami, tika veikta BCR-ABL sekvenēšana. Abās terapijas grupās novēroja līdzīgus mutāciju rādītājus. Pacientiē dasatiniba grupā noteiktās mutācijas bija T315I, F317I/L un V299L. Imatiniba terapijas grupā tika noteikts atšķirīgs mutāciju spektrs. Pamatojoties uz *in vitro* datiem, dasatinibs, domājams, nav aktīvs pret T315I mutāciju.

HML hroniskā fāzē - iepriekšējas imatiniba terapijas rezistence vai nepanesamība

Divi klīniskie pētījumi tika veikti pacientiem ar imatiniba terapijas rezistenci vai nepanesamību; primārais efektivitātes mērķa kritērijs šajos pētījumos bija nozīmīga citoģenētiskā atbildes reakcija (*major cytogenetic response*, MCyR).

1. pētījums

Atklāts, randomizēts, nesalīdzinošs daudzcentru pētījums tika veikts pacientiem, kuriem sākotnējā terapija ar 400mg vai 600 mg imatiniba bija neveiksmīga. Tie bija randomizēti (2:1) dasatiniba (70 mg divas reizes dienā) vai imatiniba (400 mg divas reizes dienā) grupā. Pāreja uz alternatīvu ārstēšanu bija atļauta, ja bija pierādījumi par slimības progresēšanu vai terapijas nepanesamību, ko nevarēja kontrolēt ar devu modifikāciju. Primārais mērķa kritērijs bija MCyR pēc 12 nedēļām. Rezultāti ir pieejami par 150 pacientiem: 101 pacients bija randomizēts dasatiniba grupā un 49 imatiniba grupā (visi imatiniba rezistenti). Laika no diagnozes līdz randomizācijai mediāna bija 64 mēneši dasatiniba grupā un 52

mēneši imatiniba grupā. Visi pacienti bija iepriekš intensīvi ārstēti. Iepriekšēja pilna hematoloģiska atbildes reakcija (*complete haematologic response*, CHR) uz imatinibu bija panākta 93% no visas pacientu populācijas. Iepriekšēja MCyR uz imatinibu bija panākta 28% un 29% pacientu atbilstoši dasatiniba un imatiniba grupā.

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

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

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

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

Kopā 43% pacientu dasatiniba grupā un 82% pacientu imatiniba grupā ārstēšana bija neveiksmīga, ko definēja kā slimības progresēšanu vai citas terapijas ordinēšanu (reakcijas trūkums, pētījuma zāļu nepanesamība u.c.).

Nozīmīgas molekulāras reakcijas (definēta kā BCR-ABL/ kontroles transkripti $\leq 0,1\%$ salīdzinot ar RQ-PCR perifēro asiņu paraugos) rādītājs pirms krusteniskās maiņas bija 29% pacientiem, kuri tika ārstēti ar dasatinibu, un 12% pacientiem, kuri tika ārstēti ar imatinibu.

2. pētījums

Atklāts, vienas grupas, daudzcentru pētījums veikts pacientiem ar imatiniba rezistenci vai nepanesamību (t.i., pacientiem, kuriem ārstēšanas ar imatinibu laikā novēroja nozīmīgu toksicitāti, kas nepieļāva tālāku ārstēšanu).

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

Pamatojoties uz Kaplana-Meijera aprēķiniem, 95% (95% TI: [92%-98%]) pacientu MCyR saglabājās 1 gadu un 88% (95% TI: [83%-93%]) pacientu MCyR saglabājās 2 gadus.. To pacientu īpatsvars, kuriem CCyR saglabājās 1 gadu bija 97% (95% TI: [94%-99%]) un to pacientu īpatsvars, kuriem CCyR saglabājās 2 gadus bija 90% (95% TI: [86%-95%]). Četrdesmit divi procenti pacientu ar

imatiniba rezistenci, kuriem iepriekš nebija MCyR uz imatinibu (n= 188), tika panākta MCyR ar dasatinibu.

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

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

Nozīmīgas molekulāras reakcijas rādītājs pēc 24 mēnešiem bija 45% (35% imatiniba rezistentiem pacientiem un 74% pacientiem ar imatiniba nepanesamību).

HML akcelerācijas fāze

Atklāts, vienas grupas, daudzcentru pētījums veikts ar pacientiem, kuri nepanesa vai bija rezistenti pret imatinibu. Kopā 174 pacienti (161 rezistenti un 13 ar nepanesamību) saņēma dasatinibu 70 mg divas reizes dienā. Laika mediāna no diagnozes noteikšanas līdz ārstēšanas sākumam bija 82 mēneši.

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

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

HML mieloīdo blastu fāze

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

HML limfoīdo blastu fāze un Ph+ ALL

Atklāts, vienas grupas, daudzcentru pētījums veikts ar HML limfoīdo blastu fāzes un Ph+ ALL pacientiem, kuri iepriekš nepanesa vai bija rezistenti pret terapiju ar imatinibu. Kopā 48 pacienti ar limfoīdo blastu HML (42 rezistenti un 6 ar imatiniba nepanesamību) saņēma dasatinibu 70 mg divas reizes dienā. Laika mediāna no diagnozes noteikšanas līdz ārstēšanas sākumam bija 28 mēneši. Ārstēšanas ar dasatinibu ilguma mediāna bija 3 mēneši, 2% pacientu pašlaik ārstēti > 24 mēnešus. Nozīmīgas molekulāras atbildes reakcijas rādītājs (visi 22 ārstētie pacienti ar CCyR) pēc 24 mēnešiem bija 50%. Bez tam 46 pacienti ar Ph+ ALL saņēma dasatinibu 70 mg divas reizes dienā (44 rezistenti un 2 nepanesa imatinibu). Laika mediāna no diagnozes noteikšanas līdz ārstēšanas sākumam bija 18 mēneši. Ārstēšanas ar dasatinibu ilguma mediāna bija 3 mēneši, 7% pacientu pašlaik ārstēti 24 mēnešus. Nozīmīgas molekulāras atbildes reakcijas rādītājs (visi 25 ārstētie pacienti ar CCyR) pēc 24 mēnešiem bija 52%. Papildu efektivitātes rezultāti apkopoti 11. tabulā. Jāatzīmē, ka nozīmīga hematoloģiskā atbildes reakcija (MaHR) tika panākta ātri (lielākā daļa 35 dienās pēc dasatiniba pirmās lietošanas pacientiem ar limfoīdo blastu HML un 55 dienās pacientiem ar Ph+ ALL).

11. tabula: Efektivitāte II fāzes vienas grupas SPRYCEL klīniskos pētījumos^a

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

Tabulā aprakstītie dati ir no pētījumiem, kuros sākumdeva ir 70 mg divas reizes dienā. Ieteicamo sākumdevu skatīt

4.2. apakšpunktā.

^a Skaitļi treknrakstā ir primāro mērķa kritēriju rezultāti.

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

CHR (hroniska HML): leikocīti ≤ iestādes ANR, trombocīti < 450 000/mm³, nav blastu vai promielocītu perifērajās asinīs, < 5% mielocīti un metamielocīti perifērajās asinīs, bazofīlie leikocīti perifērajās asinīs < 20%, un slimība nav izplatījusies ārpus kaulu smadzenēm.

CHR (progresējusi HML/Ph+ ALL): leikocīti ≤ iestādes ANR, ANS ≥ 1,000/mm³, trombocīti ≥ 100 000/mm³, nav blastu vai promielocītu perifērajās asinīs, kaulu smadzeņu blasti ≤ 5%, < 5% mielocīti un metamielocīti perifērajās asinīs, bazofīlie leikocīti perifērajās asinīs < 20%, un slimība nav izplatījusies ārpus kaulu smadzenēm.

NEL: tādi paši kritēriji kā CHR gadījumā, bet ANS ≥ 500/mm³ un < 1 000/mm³ vai trombocīti ≥ 20 000/mm³ un ≤ 100 000/mm³.

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

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

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

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

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

1. pētījums

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

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

12. tabula: SPRYCEL efektivitāte III fāzes devas optimizācijas pētījumā pacientiem ar HML hroniskā fāzē, kuriem ir imatiniba rezistence vai nepanesamība (2 gadu rezultāti)^a

Visi pacienti	n=167
Pret imatinibu rezistentie pacienti	n=124
Hematoloģiskās atbildes reakcijas rādītājs (%) ^b (95% TI)	
CHR	92% (86-95)
Citoģenētiskās atbildes reakcijas rādītājs (%) ^c (95% TI)	
MCyR	
Visi pacienti	63% (56-71)
Pret imatinibu rezistentie pacienti	59% (50-68)
CCyR	
Visi pacienti	50% (42-58)
Pret imatinibu rezistentie pacienti	44% (35-53)
Nozīmīgas molekulāras atbildes reakcija CCyR^d sasniegušajiem pacientiem (%) (95% TI)	
Visi pacienti	69% (58-79)
Pret imatinibu rezistentie pacienti	72% (58-83)

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

^b Hematoloģiskās atbildes reakcijas kritēriji (visas atbildes reakcijas apstiprinātas pēc 4 nedēļām): pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija jeb CHR (HML) - leikocīti ≤ iestādes NAR, trombocīti < 450 000/mm³, perifērajās asinīs nav blastu vai promielocītu, perifērajās asinīs < 5% mielocīti + metamielocīti, perifērajās asinīs < 20% bazofīlo leikocītu un nav ekstramedulāru patoloģiju.

^c Citoģenētiskās atbildes reakcijas kritēriji: pilnīga (0% Ph+ metafāžu) vai daļēja (> 0–35%). MCyR (0–35%) – pilnīga + daļēja atbildes reakcija.

^d Nozīmīgas molekulāras atbildes reakcijas kritēriji: definēta kā BCR-ABL/kontroles transkripti ≤ 0,1% perifēro asiņu paraugos, nosakot ar RQ-PCR palīdzību.

13. tabula: SPRYCEL ilgtermiņa efektivitāte 3. fāzes devas optimizācijas pētījumā: pacienti ar HML hroniskā fāzē, kuri ir rezistenti pret imatinibu vai to nepanes^a

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

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

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

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

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

2. pētījums

Pētījumā HML progresējošā fāzē un Ph+ ALL primārais mērķa kritērijs bija MaHR. Kopumā 611 pacienti tika randomizēti šādās dasatiniba grupās: 140 mg vienu reizi dienā vai 70 mg divas reizes dienā. Ārstēšanas ilguma mediāna bija aptuveni 6 mēneši (intervāls 0,03-31 mēnesis).

Novērtējot primāro mērķa kritēriju, shēma, kurā zāles tika lietotas vienu reizi dienā, parādīja līdzvērtīgu efektivitāti (efektivitāte nebija zemāka) kā shēma, kurā zāles tika lietotas divas reizes dienā (MaHR atšķirība 0,8%, 95% ticamības intervāls [-7,1% - 8,7%]). Tomēr shēmai, kurā lietoja 140 mg vienu reizi dienā, bija labāks drošums un panesamība.

Atbildes reakcijas rādītāji ir norādīti 14. tabulā.

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

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

^a Iegūtie 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 leikoziju (NEL).
CHR (pilna hematoloģiskā atbildes reakcija):leikocīti ≤ iestādes ANR, ANS ≥ 1,000/mm³, trombocīti ≥ 100 000/mm³, nav blastu vai promielocītu perifērajās asinīs, kaulu smadzenēs blasti ≤ 5%, perifērajās asinīs mielocīti plus metamielocīti < 5%, bazofīlie leikocīti perifērajās asinīs < 20% un slimība nav izplatījusies ārpus kaulu smadzenēm.
NEL: tie paši kritēriji, kas CHR, bet ANS ≥ 500/mm³ un < 1 000/mm³ vai trombocīti ≥ 20 000/mm³ un ≤ 100 000/mm³.

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

TI = ticamības intervāls; ANR = augšējā normas robeža.

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

Pacientiem ar HML mieloīdo blastu fāzē, kuri tika ārstēti ar 140 mg vienu reizi dienā, MaHR ilguma mediāna bija 8 mēneši, PFS mediāna bija 4 mēneši, un kopējās dzīvildzes mediāna bija 8 mēneši. Pacientiem ar HML limfoido blastu fāzē, kuri tika ārstēti ar 140 mg vienu reizi dienā, MaHR ilguma mediāna bija 5 mēneši, PFS mediāna bija 5 mēneši, un vidējā kopējā dzīvildze bija 11 mēneši.

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

Pediatriskā populācija

Pediatriskie pacienti ar HML

No 130 pacientiem ar HML hroniskā fāzē (HML HF), kas tika ārstēti divos pediatriskos pētījumos, I fāzes, atklāts, nerandomizētas devas pētījums un II fāzes, atklāts, nerandomizēts pētījums, 84 pacientiem (tikai no II fāzes pētījuma) tika pirmreizēji diagnosticēta HML hroniskā fāzē un 46 pacientiem (17 no I fāzes pētījuma un 29 no II fāzes pētījuma) bija iepriekšējās terapijas ar imatinibu rezistence vai nepanesība. Deviņdesmit septiņi no 130 pediatriskiem pacientiem ar HML hroniskā fāzē tika ārstēti ar SPRYCEL tabletēm 60 mg/m² vienu reizi dienā (maksimālā deva 100 mg vienu reizi dienā pacientiem ar augstu BSA). Pacienti tika ārstēti līdz slimības progresēšanai vai nepieļaujamai toksicitātei.

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

15. tabula: SPRYCEL efektivitāte pediatriem ar HML hroniskā fāzē
Kumulatīvā atbildes reakcija laika gaitā ar minimālo novērošanas periodu

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

^a Pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē no II fāzes pediatrikā pētījuma, kas saņēma iekšķīgi tablešu formas.

^b Pacienti ar HML hroniskā fāzē ar rezistenci pret imatinibu vai tā nepanesību no I fāzes un II fāzes pediatrikiem pētījumiem, kas saņēma iekšķīgi tablešu formas.

I fāzes pediatrikā pētījumā pēc vismaz 7 gadus ilga novērošanas perioda, 17 pacientiem ar HML hroniskā fāzē ar rezistenci pret imatinibu vai tā nepanesību vidējais PFS ilgums bija 53,6 mēneši, bet OS bija 82,4%.

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

II fāzes pediatrikā pētījumā 1 nesen diagnosticētam pacientam un 2 pacientiem ar rezistenci pret imatinibu vai tā nepanesību HML progresēja līdz blastu fāzei.

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

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

Pediatriskie pacienti ar ALL

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

Šajā daudzcentru, vēsturiski kontrolētā 2. fāzes pētījumā ar dasatinibu, 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 režīmā līdz 24 mēnešiem kombinācijā ar ķīmijterapiju. Astoņdesmit divi pacienti saņēma tikai dasatiniba tabletes, un 24 pacienti saņēma dasatiniba pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai vismaz vienu reizi, no kuriem 8 saņēma tikai dasatiniba pulveri iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai. Fona ķīmijterapijas režīms bija tāds pats kā AIEOP-BFM ALL 2000 pētījumā izmantotais (ķīmijterapijas standarts vairāku aģentu ķīmijterapijas protokols). Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija 3 gadu dzīvildze bez notikumiem (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 bija balstīts 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. Kopumā dasatiniba vidējais terminālais eliminācijas pusperiods pacientiem ir aptuveni 5-6 stundas.

Dati no pētījuma veseliem indivīdiem, kuri saņēma vienu 100 mg devu dasatiniba 30 minūtes pēc augsta tauku satura maltītes, liecina par dasatiniba AUC palielināšanos vidēji par 14%. Zema tauku satura maltīte 30 minūtes pirms dasatiniba palielināja dasatiniba AUC vidēji par 21%. Novērotā ēdiena ietekme klīniski nozīmīgi neietekmē iedarbību. Lielākas dasatiniba iedarbības variācijas novēro tad, ja to lieto tukšā dūšā (variācijas koeficients 47%), nekā tad, ja to lieto pēc ēdienreizes ar zemu tauku saturu (variācijas koeficients 39%) vai pēc ēdienreizes ar augstu tauku saturu (variācijas koeficients 32%).

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

Izkliede

Pacientiem ir liels dasatiniba šķīstamais izkļiedes tilpums (2 505 l), variācijas koeficients (CV% 93%), kas norāda uz to, ka zāles plaši izplatās ekstravaskulāri. 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 farmakoloģiskā darbībā. CYP3A4 ir galvenais enzīms, kas nodrošina dasatiniba metabolismu.

Eliminācija

Dasatiniba vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ir 3 stundas līdz 5 stundas. Vidējais šķietamais perorālais klīrenss ir 363,8 l/h (CV% 81,3%).

Eliminācija galvenokārt ir ar fecēm, pamatā metabolītu veidā. Pēc atsevišķas perorālas [¹⁴C]-iezīmētas dasatiniba devas aptuveni 89% devas tika eliminēts 10 dienās, atbilstoši 4% un 85% radioaktīvā izotopa tika konstatēts urīnā un fecēs. Dasatinibs neizmainītā veidā bija atbilstoši 0,1% un 19% no devas urīnā un fecēs, 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 vidējais C_{max} un AUC, pielāgots 70 mg devai, 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 vidējais C_{max} un AUC, pielāgots 70 mg devai, 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 pediatriskiem pacientiem ar leikozī vai lokalizētu audzēju (72, kas saņēma tablešu zāļu formu, un 32 pacientiem, kas saņēma pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai).

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

Dasatiniba tablešu formas farmakokinētika tika novērtēta 72 bērniem ar recidivējošu vai refraktāru leikozī vai lokalizētu audzēju perorālās devās robežās no 60 līdz 120 mg/m² vienreiz dienā un no 50 līdz 110 mg/m² divreiz dienā. Divu pētījumu dati tika apvienoti un parādīja, ka dasatinibs ātri uzsūcas. Vidējais T_{max} tika novērots no 0,5 līdz 6 stundām, un vidējais pusperiods bija no 2 līdz 5 stundām visos devu līmeņos un vecuma grupās. Dasatiniba FK pierādīja devu proporcionalitāti ar devu saistītu iedarbības palielināšanos pediatriskiem pacientiem. Nebija nozīmīgas dasatiniba FK atšķirības starp bērniem un pusaudžiem. Devas normalizētā dasatiniba C_{max} , AUC (0-T) un AUC (INF) ģeometriskie rādītāji izrādījās līdzīgi bērniem un pusaudžiem, lietojot dažādas devas. Pamatojoties uz PFK modeli balstītu simulāciju, paredzams, ka uz ķermeņa masas balstītas pakāpeniskas dozēšanas ieteikumi, kas attiecas uz tableti, kā aprakstīts 4.2. apakšpunktā, paredz sasniegt līdzīgu iedarbību kā 60 mg/m² tabletes devai. Šie dati jāņem vērā, ja pacienti pāriet no tablešu lietošanas uz 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 limfātiskā 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 mazākā mērā novēroja pērtiķiem. Limfoidā toksicitāte žurkām ietvēra limfmezglu, liesas un aizkrūts dziedzera limfoīdo mazspēju un limfoīdo orgānu svara samazināšanos. Pārmaiņas kuņģa un zarnu traktā, hematopoētiskā un limfātiskā sistēmā bija atgriezeniskas pēc terapijas pārtraukšanas.

Izmaiņas nierēs pērtiķiem, kuri zāles saņēma 9 mēnešus, aprobežojās ar nieru pamatmineralizācijas pastiprināšanos. Ādas hemorāģijas novēroja akūtā, vienas 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 norādīja, ka tam ir spēja pagarināt sirds kambaru repolarizāciju (QT intervālu). Tomēr *in vivo* vienas devas pētījumā apzināti telemetrētiem pērtiķiem nenovēroja QT intervāla vai EKG līknes formas izmaiņas.

Dasatinibs nebija mutagēns *in vitro* bakteriālo šūnu testos (*Ames* testā) un nebija genotoksisks *in vivo* žurkām 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 žurkām, bet inducēja embrioletalitāti gadījumos, kad devas bija līdzīgas cilvēkiem klīniski izmantojamām devām. Embriofetālās attīstības pētījumos dasatinibs tāpat inducēja embrioletalitāti un ar to saistītu metiena skaita samazināšanos žurkām, kā arī augļa skeleta izmaiņas žurkām un trušiēm. 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 ar devu samazināšanu un/vai dozēšanas shēmas izmaiņām. 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 deva 3 reizes pārsniedza cilvēkiem paredzēto un tika ievadīta pēc ieteicamās terapeitiskās devas (pamatojoties uz AUC).

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliskā celuloze

Kroskarmelozes nātrija sāls

Hidroksipropilceluloze

Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 400

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

SPRYCEL 20 mg, SPRYCEL 50 mg, SPRYCEL 70 mg apvalkotās tabletes

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

ABPE pudele, kas noslēdzama ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu un silikagela desikantu.

Kartona kastīte, kas satur 56 apvalkotās tabletes 4 kalendārajos blisteros ar 14 apvalkotām tabletēm katrā.

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

Kartona kastīte, kas satur vienu pudeli ar 60 apvalkotajām tabletēm.

SPRYCEL 100 mg apvalkotās tabletes

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

ABPE pudele, kas noslēdzama ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu un silikagela desikantu.

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

Kartona kastīte, kas satur vienu pudeli ar 30 apvalkotām tabletēm.

SPRYCEL 80 mg, SPRYCEL 140 mg apvalkotās tabletes

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

ABPE pudele, kas noslēdzama ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu.

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

Kartona kastīte, kas satur vienu pudeli ar 30 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Apvalkotās tabletes sastāv no tabletes kodola, kam apkārt ir pārklājums, lai pasargātu veselības aprūpes speciālistus no aktīvās vielas ietekmes. 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. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

SPRYCEL 20 mg apvalkotās tabletes

EU/1/06/363/004

EU/1/06/363/007

EU/1/06/363/001

SPRYCEL 50 mg apvalkotās tabletes

EU/1/06/363/005

EU/1/06/363/008

EU/1/06/363/002

SPRYCEL 70 mg apvalkotās tabletes

EU/1/06/363/006

EU/1/06/363/009

EU/1/06/363/003

SPRYCEL 80 mg apvalkotās tabletes

EU/1/06/363/013

EU/1/06/363/012

SPRYCEL 100 mg apvalkotās tabletes

EU/1/06/363/011

EU/1/06/363/010

SPRYCEL 140 mg apvalkotās tabletes

EU/1/06/363/015

EU/1/06/363/014

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2006. gada 20. novembris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016.gada 15. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SPRYCEL 10 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena iekšķīgi lietojamās suspensijas pudele satur 990 mg dasatiniba (dasatinib) (monohidrāta veidā). Pēc pagatavošanas katra pudele satur 99 ml iekšķīgi lietojamās suspensijas. Katrs iekšķīgi lietojamas suspensijas ml satur 10 mg dasatiniba (monohidrāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs ml iekšķīgi lietojamas suspensijas satur aptuveni 291 mg saharozes, 2,1 mg nātrija, 0,25 mg nātrija benzoāta, 0,25 mg benzoskābes, 0,017 mg benzilspirta un <10 ppm sēra dioksīda (E220).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.
Balts vai gandrīz balts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

SPRYCEL lieto pediatriskiem pacientiem, lai ārstētu:

- pirmreizēji diagnosticētu Filadelfijas hromosomas pozitīvu (Ph+) hronisku mieloleikozi (HML) hroniskā fāzē (Ph+ HML-HF) vai Ph + HML hroniskā fāzē ar iepriekšējas terapijas, tostarp imatiniba, rezistenci vai nepanesamību.
- pirmreizēji diagnosticētu Ph + akūtu limfoblastisku leikozi (ALL) kombinācijā ar ķīmijterapiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas

Deva tiek aprēķināta, pamatojoties uz ķermeņa masu (skatīt 1. tabulu). Dasatinibu lieto iekšķīgi vienu reizi dienā vai nu SPRYCEL apvalkoto tablešu veidā, vai SPRYCEL pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijai pagatavošanai veidā (skatīt SPRYCEL pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijai pagatavošanai zāļu aprakstu). 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 SPRYCEL lietošanu bērniem līdz 1 gada vecumam.

SPRYCEL apvalkotās tabletes un SPRYCEL pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai nav bioekvivalenti. Pacienti, kuri var norīt tabletes un kuri vēlas pāriet no SPRYCEL pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai uz SPRYCEL tabletēm, vai pacienti, kuri nevar norīt tabletes un kuri vēlas pāriet no tabletēm uz iekšķīgi lietojamu suspensiju, tā var rīkoties, ja tiek ievērotas pareizas devas rekomendācijas šai zāļu formai.

SPRYCEL pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai ieteicamā sākuma dienas deva pediatriskiem pacientiem ar Ph+ HML-HF vai Ph+ ALL un pieaugušiem pacientiem ar Ph+ HML-HF, kuri nevar norīt tabletes, ir norādīta 1. tabulā.

1. tabula. SPRYCEL pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai dozēšana pacientiem ar Ph + HML-HF un pediatriem pacientiem ar Ph + ALL (10 mg/ml suspensija pēc pagatavošanas)

Kermeņa masa (kg)	Dienas deva, ml (mg)
no 5 līdz mazāk nekā 10 kg	4 ml (40 mg)
no 10 līdz mazāk nekā 20 kg	6 ml (60 mg)
20 līdz mazāk nekā 30 kg	9 ml (90 mg)
no 30 līdz mazāk nekā 45 kg	10,5 ml (105 mg)
vismaz 45 kg	12 ml (120 mg)

Iekšķīgi lietojamas suspensijas lietošanas deva pieaugušiem pacientiem ar HML vai PH+ ALL akcelerācijas fāzē, mieloīdo vai limfoīdo blastu fāzē (progresējušā fāzē), nav noteikta.

Terapijas ilgums

Klīniskajos pētījumos pieaugušajiem ar Ph + HML-HF, HML akcelerācijas, mieloīdā vai limfoīdā blastu fāzē (progresējušā fāzē) vai Ph + ALL un pediatriem pacientiem ar Ph + HML- HF terapija ar SPRYCEL tika turpināta līdz slimības progresēšanai vai līdz brīdim, kad pacients to vairs nepanes. Terapijas pārtraukšanas ietekme uz slimības ilgtermiņa iznākumu pēc tam, kad ir bijusi sasniegta citoģenētiska vai molekulāra atbildes reakcija [arī pilnīga citoģenētiska atbildes reakcija (*complete cytogenetic response*, cCCyR), nozīmīga molekulāra atbildes reakcija (*major molecular response*, MMR) un MR4.5], nav pētīta.

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

Ieteicamās devas iegūšanai, SPRYCEL pieejams kā 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg un 140 mg apvalkotās tabletes un pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai (10 mg/ml suspensija pēc pagatavošanas). Devu ieteicams palielināt vai samazināt, pamatojoties uz pacienta atbildes reakciju un zāļu panesamību.

Devas palielināšana

Pediatriem pacientiem ar Ph + HML-HF, kuri nerasniedz hematoloģisko, citoģenētisko un molekulāro atbildes reakciju ieteiktajos laika punktos un kuri panes terapiju, ieteicama 2. tabulā attēlotā devu palielināšana, pamatojoties uz pašreizējām ārstēšanas vadlīnijām.

2. tabula: 2. tabula: Devas palielināšana pacientiem ar Ph+ HML-hroniskā fāzē

	Deva (maksimālā deva dienā)	
	Sākuma deva	Devas palielināšana
Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)
	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)
	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)
	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)
	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)

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

Devu pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā

Mielosupresija

Klīniskajos pētījumos mielosupresiju kontrolēja ar devu lietošanas pārtraukumiem, devu samazināšanu vai pētījuma terapijas pārtraukšanu. Atbilstoši tika lietotas trombocītu transfūzijas un eritrocītu transfūzijas. Hematopoētisko augšanas faktoru lietoja pacientiem ar rezistentu mielosupresiju.

Vadlīnijas par devas pielāgošanu pediatriem pacientiem ar HML-HF apkopotas 3. tabulā.

Vadlīnijas pediatriem pacientiem ar PH+ ALL, kas ārstēti kombinācijā ar ķīmijterapiju, norādītas šīs tabulas atsevišķā sadaļā.

3. tabula. Devas pielāgošana neitropēnijas un trombocitopēnijas gadījumā pediatriem pacientiem ar Ph+ HML- hroniskā fāzē

	Deva (maksimālā deva dienā)		
	Sākotnējā sākmdeva	Viena līmeņa devas samazināšana	Divu līmeņu devas samazināšana
1. Ja citopēnija turpinās ilgāk par 3 nedēļām, pārbaudiet, vai citopēnija ir saistīta ar leikozī (kaulu smadzeņu aspirāts vai biopsija).	Pulveris	4 ml (40 mg)	3 ml (30 mg)
	iekšķīgi	6 ml (60 mg)	5 ml (50 mg)
2. Ja citopēnija nav saistīta ar leikozī, pārtrauc terapiju līdz ANS $\geq 1,0 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 75 \times 10^9/l$, un atsāk terapiju ar sākotnējo sākmdevu vai samazinātu devu.	lietojamas suspensijas pagatavošanai		
		9 ml (90 mg)	7 ml (70 mg)
		10,5 ml (105 mg)	9 ml (90 mg)
		12 ml (120 mg)	10 ml (100 mg)
3. Ja citopēnija atkārtojas, atkārtojiet kaulu smadzeņu aspirāciju/biopsiju un turpiniet ārstēšanu ar samazinātu devu.			

ANS: absolūtais neitrofilo leukocītu skaits

Pediatriem pacientiem ar Ph + HML hroniskā fāzē, ja ≥ 3 . pakāpes neitropēnija vai trombocitopēnija atkārtojas pilnīgas hematoloģiskās atbildes reakcijas laikā, SPRYCEL lietošana jāpārtrauc un pēc tam to var atsākt ar samazinātu devu. Vidējas pakāpes citopēnijas un slimības atbildes reakcijas gadījumā, ja nepieciešams, jāveic devas samazinājums uz laiku.

Pediatriem pacientiem ar Ph + ALL 1.- 4. pakāpes hematoloģiskās toksicitātes gadījumos devu pielāgošana nav ieteicama. Ja neitropēnija un/vai trombocitopēnija izraisa nākamā ārstēšanas cikla aizkavēšanos par vairāk nekā 14 dienām, SPRYCEL lietošana jāpārtrauc un jāatjauno tajā pašā devas līmenī, kad tiek uzsākts nākamais ārstēšanas cikls. Ja neitropēnija un/vai trombocitopēnija saglabājas un nākamais ārstēšanas cikls aizkavējās par nākamām 7 dienām, jāveic kaulu smadzeņu novērtējums, lai novērtētu celularitāti un blastu procentuālo daudzumu. Ja kaulu smadzeņu celularitāte ir $<10\%$,

ārstēšana ar SPRYCEL jāpārtrauc līdz $ANS > 500/\mu L$ ($0,5 \times 10^9/L$), un pēc tam terapiju var atsākt ar pilnu devu. Ja kaulu smadzeņu celularitāte ir $>10\%$, var apsvērt iespēju atsākt ārstēšanu ar SPRYCEL.

Nehematoloģiskas nevēlamas blakusparādības

Ja, lietojot dasatinību, attīstās vidēji smaga 2. pakāpes nehematoloģiska nevēlama blakusparādība, ārstēšana jāpārtrauc, līdz blakusparādība izzūd vai normalizējas līdz sākumstāvokļa līmenim. Ja blakusparādība tiek novērota pirmo reizi, ārstēšanu jāatsāk ar to pašu devu, bet ja blakusparādība ir atkārtota – ar samazinātu devu. Ja sakarā ar dasatinība lietošanu attīstās smagas 3. vai 4. pakāpes nehematoloģiskas nevēlamas blakusparādības, no terapijas jāatturas, līdz tās izzūd. Pēc tam terapiju var attiecīgi atsākt ar samazinātu devu, atkarībā no blakusparādības sākotnējā smaguma. Pediatriem pacientiem ar HML hroniskā fāzē ar nehematoloģiskām nevēlamām blakusparādībām jāievēro iepriekš norādītās devu samazināšanas rekomendācijas, kas attiecinātas uz hematoloģiskām blakusparādībām. Pediatriem pacientiem ar Ph + ALL ar nehematoloģiskām nevēlamām blakusparādībām, ja nepieciešams, jāveic viena līmeņa devas samazināšana atbilstoši iepriekš aprakstītajām devu samazināšanas rekomendācijām attiecībā uz hematoloģiskām blakusparādībām.

Pleirāls izsvīdums

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

Devas samazināšana vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošanu

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

- 40 mg dienā pacientiem, kas lieto SPRYCEL 140 mg tableti dienā.
- 20 mg dienā pacientiem, kas lieto SPRYCEL 100 mg tableti dienā.
- 20 mg dienā pacientiem, kas lieto SPRYCEL 70 mg tableti dienā.

Pacientiem, kas lieto SPRYCEL 60 mg vai 40 mg dienā, jāapsver SPRYCEL devas pārtraukšana līdz tiek pārtraukta CYP3A4 inhibitoru lietošana, vai jāpāriet uz mazāku devu, lietojot pulveri iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai. Pēc tam, kad pārtraukta inhibitoru lietošana, pirms SPRYCEL devas paaugstināšanas, jāparedz apmēram 1 nedēļu ilgs attīrīšanās periods.

Tiek prognozēts, ka šī samazinātā SPRYCEL deva pielāgos zemlīknes laukumu (AUC) līdz diapazonam, kas novērots bez CYP3A4 inhibitoriem; tomēr klīniskie dati par šādu devu pielāgošanu pacientiem, kas saņem spēcīgus CYP3A4 inhibitorus, nav pieejami. Ja pēc devas samazināšanas SPRYCEL nepanes, jāpārtrauc vai nu spēcīgā CYP3A4 inhibitora lietošana vai SPRYCEL lietošana, kamēr tiek lietots inhibitors. Pēc tam, kad pārtraukta inhibitoru lietošana, pirms SPRYCEL devas paaugstināšanas, jāparedz apmēram 1 nedēļu ilgs attīrīšanās periods.

Vadlīnijas par devas samazināšanu pediatriem pacientiem, kuriem SPRYCEL pulveris iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai jālieto kopā ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, ir norādītas 4. tabulā.

4. tabula Devas samazināšana pediatriem pacientiem, vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošanu

Deva		
Ķermeņa masa (kg)	Sākotnējā deva	Devas samazināšana
Pulveris iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai		
no 5 līdz mazāk nekā 10	4 ml (40 mg)	1 ml (10 mg)
no 10 līdz mazāk nekā 20	6 ml (60 mg)	1 ml (10 mg)
no 20 līdz mazāk nekā 30	9 ml (90 mg)	2 ml (20 mg)

no 30 līdz mazāk nekā 45	10,5 ml (105 mg)	2 ml (20 mg)
vismaz 45	12 ml (120 mg)	2,5 ml (25 mg)

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 SPRYCEL jālieto piesardzīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

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

Lietošanas veids

SPRYCEL jālieto iekšķīgi. To var lietot ēšanas laikā vai starp ēdienreizēm, un to jālieto konsekventi vai nu no rīta, vai vakarā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Iekšķīgi lietojamo suspensiju nedrīkst lietot ar greipfrūtu vai greipfrūtu sulu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Sagatavoto iekšķīgi lietojamo suspensiju var tālāk jaukt ar pienu, jogurtu, ābolu sulu vai ābolu biezeni.

Sīkāku informāciju par šo zāļu sagatavošanu un norādījumus par lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

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

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

Lietojot vienlaicīgi dasatinibu un CYP3A4 substrātu, var palielināties CYP3A4 substrāta iedarbība. Tādēļ nepieciešama piesardzība, ja dasatinibu lieto vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātiem, kam ir šaura terapeitiskā darbības intervāls, piemēram, astemizolu, terfenadīnu, cisapīdu, pimoziņu, hinidīnu, bepridīlu vai melnā rudzugauda alkaloīdiem (ergotamīnu, dihidroergotamīnu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

Īpašas pacientu grupas

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

Svarīgas nevēlamas blakusparādības

Mielosupresija

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

Asiņošana

No pacientiem ar HML hroniskā fāzē (n=548) 5 dasatinibu lietojošiem pacientiem (1%) novēroja 3. vai 4. pakāpes asiņošanu. Klīniskajos pētījumos pacientiem ar HML progresējošā fāzē, kuri saņēma ieteicamo SPRYCEL devu (n=304), 1% 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 saistīti ar 3. vai 4. pakāpes trombocitopēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Turklāt *in vitro* un *in vivo* trombocītu testi liecina, ka ārstēšana ar SPRYCEL atgriezeniski ietekmē trombocītu aktivāciju.

Ja pacientiem ir jālieto antikoagulanti vai trombocītu funkciju kavējošas zāles, ir jāievēro piesardzība.

Šķidruma aizture

Dasatiniba 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%) dasatiniba grupā un diviem pacientiem (1%) imatiniba grupā (skatīt 4.8. apakšpunktu). No visiem 548 ar SPRYCEL ārstētajiem pacientiem, kuriem bija HML hroniskā fāzē, 32 pacientiem (6%) pēc ieteicamo SPRYCEL devu lietošanas radās izteikta šķidruma aizture. Klīniskajos pētījumos pacientiem ar HML progresējošā fāzē vai Ph+ ALL (n = 304), kuri saņēma ieteicamās SPRYCEL devas, par 3. vai 4. pakāpes šķidruma aizturi tika ziņots 8% pacientu, tai skaitā 3. vai 4. pakāpes pleirāls un perikardiāls izsvīdums bija attiecīgi 7% un 1% pacientu. No šiem pacientiem 3. vai 4. pakāpes plaušu tūska un plaušu hipertensija bija 1% pacientu.

Pacientiem, kuriem attīstās simptomi, kas liecina par pleirālu izsvīdumu, piemēram, aizdusa vai sauss klepus, jāveic krūšu kurvja rentgenizmeklēšana. 3. vai 4. pakāpes pleirāla izsvīduma 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). Vismaz 65 gadus veciem pacientiem salīdzinājumā ar gados jaunākiem pacientiem

ir augstāks pleirālas izsvīduma, elpas trūkuma, klepus, perikardiāla izsvīduma un sastrēguma sirds mazspējas risks, tādēļ šādi pacienti rūpīgi jānovēro. Ziņots arī par hilotoraksa gadījumiem pacientiem, kuriem bija pleirāls izsvīdums (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pulmonāla arteriāla hipertensija (PAH)

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

Pirms dasatiniba terapijas uzsākšanas jāpārbauda, vai pacientiem nepastāv kardiopulmonālas slimības pazīmes vai simptomi. Katram pacientam ar sirds slimības simptomiem vai pacientiem ar sirds vai plaušu slimības riska faktoriem ārstēšanas sākumā jāveic ehokardiogrāfija. Pacienti, kuriem pēc terapijas uzsākšanas parādās aizdusa un nogurums, jāizmeklē attiecībā uz biežāk sastopamiem iemesliem, tai skaitā izsvīdumu pleirā, plaušu tūsku, anēmiju vai plaušu infiltrāciju. Atbilstoši ieteikumiem par nehematoloģisku nevēlamu blakusparādību ārstēšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu) šīs izmeklēšanas laikā dasatiniba devu jāsamazina vai terapija jāpārtrauc. Ja netiek atklāts iemesls vai samazinot devu vai pārtraucot terapiju, stāvoklis neuzlabojas, jāapsver PAH diagnoze. Diagnostikā jāievēro standarta prakses vadlīnijas. Ja PAH diagnoze tiek apstiprināta, dasatiniba lietošana pilnībā jāpārtrauc. Novērošanai jābūt atbilstoši standarta prakses vadlīnijām. Pacientiem ar PAH, kuri lietojuši dasatinibu, pēc dasatiniba terapijas atcelšanas novēroja hemodinamisko un klīnisko rādītāju uzlabošanos.

QT intervāla pagarināšanās

In vitro dati liecina, ka dasatinibam piemīt sirds kambaru repolarizācijas (QT intervāla pagarināšanās) potenciāls (skatīt 5.3. apakšpunktu). III fāzes pētījumā pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē, kurā piedalījās 258 pacientu, kurus ārstēja ar dasatinibu, un 258 pacientu, kurus ārstēja ar imatinibu, pēc vismaz 60 mēnešus ilgas novērošanas 1 pacientam katrā grupā (< 1%) novēroja QTc intervāla pagarināšanos, par ko ziņoja kā par nevēlamu blakusparādību. QTcF izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli mediāna bija 3,0 msek. dasatiniba terapijas grupā salīdzinājumā ar 8,2 msek. imatiniba grupā. Vienam pacientam (< 1%) katrā grupā novēroja QTcF > 500 msek. 865 leikozes pacientiem, kurus ārstēja ar dasatinibu II fāzes klīniskajos pētījumos, QTc intervāla vidējās izmaiņas no sākumstāvokļa, lietojot Federika metodi (QTcF), bija 4 - 6 msek.; 95% ticamības intervāla augšējā robeža visām vidējām izmaiņām no sākumstāvokļa bija < 7 msek. (skatīt 4.8. apakšpunktu). No 2182 pacientiem ar iepriekšējas imatiniba terapijas rezistenci vai nepanesamību, kuri saņēma dasatinibu klīniskajos pētījumos, 15 (1%) pacientiem QTc intervāla pagarināšanās tika novērota kā nevēlama blakusparādība. Divdesmit vienam no šiem pacientiem (1%) QTcF bija > 500 msek.

Dasatinibs 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 saņem antiaritmiskos līdzekļus vai citas zāles, kas var izraisīt QT intervāla pagarināšanos, un kumulatīvu lielu devu antraciklīnu terapiju. Hipokaliēmija vai hipomagniēmija jākorrigē pirms dasatiniba lietošanas.

Kardiālas nevēlamās blakusparādības

Dasatinibs tika pētīts randomizētā klīniskajā pētījumā 519 pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē, kurā tika iekļauti pacienti ar sirds slimību anamnēzē. Pacientiem, kuri lietoja dasatinibu, tika ziņots par šādām nevēlamām kardiālām blakusparādībām: sastrēguma sirds mazspēja/kardiāla disfunkcija, perikardiāls izsvīdums, aritmija, sirdsklauves, QT intervāla pagarināšanās un miokarda infarkts (tai skaitā letāls). Kardiālās nevēlamās blakusparādības biežāk novēroja pacientiem ar sirds slimību riska faktoriem vai sirds slimību anamnēzē. Pacienti, kuriem pastāv sirds slimību riska faktori (piem., hipertensija, hiperlipidēmija, diabēts) vai kuriem anamnēzē ir sirds slimība (piem., iepriekšēja perkutāna koronārā intervence, dokumentēta koronāro artēriju slimība), rūpīgi jākontrolē, vai neattīstās kardiālai disfunkcijai raksturīgas 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 dasatinība terapijas atsākšanas jāveic funkcionāla izmeklēšana. Terapiju var atsākt, lietojot sākotnējo dasatinība devu, ja novērotas vieglas/vidēji smagas blakusparādības (≤ 2 . pakāpe), vai deva jāsamazina par vienu devas pakāpi, ja novērotas smagas (≥ 3 . pakāpe) blakusparādības (skatīt 4.2. apakšpunktu). Turpinot ārstēšanu, pacienti periodiski jākontrolē.

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

Trombotiskā mikroangiopātija (TMA)

Bcr-Abl tirozīnkināzes inhibitori saistīti ar trombotisko mikroangiopātiju (TMA), ieskaitot individuāla gadījuma drošuma ziņojumus par SPRYCEL (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientiem, kas saņem SPRYCEL, rodas ar TMA saistītas laboratoriskas vai klīniskas atrades, ārstēšana ar SPRYCEL jāpārtrauc un jāveic rūpīga TMA novērtēšana, tai skaitā ADAMTS13 aktivitātes un anti-ADAMTS13 antivielu noteikšana. Ja anti-ADAMTS13 antivielu ir paaugstināta saistībā ar zemu ADAMTS13 aktivitāti, ārstēšanu ar SPRYCEL nedrīkst atsākt.

B hepatīta reaktivizācija

Pēc tam, kad pacienti, kuri ir hroniski B hepatīta vīrusa nēsātāji, bija lietojuši Bcr-Abl tirozīnkināzes inhibitorus, novēroja šā vīrusa reaktivāciju. Dažos gadījumos iestājās akūta aknu mazspēja vai fulminants hepatīts, kura dēļ bija jāveic aknu transplantācija, vai iznākums bija letāls. Pirms uzsākt ārstēšanu ar SPRYCEL, pacienti jātestē uz BHV infekciju. Pacientiem ar pozitīvu B hepatīta vīrusa seroloģiju (tajā skaitā pacientiem ar aktīvu slimību) pirms ārstēšanas uzsākšanas un pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā BHV infekcijas tests ir pozitīvs, jākonsultējas ar aknu slimību un B hepatīta vīrusa ārstēšanas speciālistiem. Terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc terapijas beigšanas BHV nēsātāji, kuriem nepieciešama ārstēšana ar SPRYCEL, rūpīgi jānovēro, vai nerodas aktīvas BHV infekcijas pazīmes un simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ietekme uz augšanu un attīstību pediatriem pacientiem

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

SPRYCEL 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 ar pediatriem pacientiem, kuri ārstēti ar SPRYCEL, novērota augšanas aizture (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc 2 gadu ilgas ārstēšanas tika novērota paredzamā auguma samazināšanās tendence tādā pašā apmērā, kā gadījumā, ja tiek izmantota tikai ķīmijterapija, bez ietekmes uz paredzamo ķermeņa masu un KMI un bez saistības ar hormonālām vai citu laboratorisko rādītāju novirzēm. Pediatriem pacientiem ieteicams kontrolēt kaulu augšanu un attīstību.

Palīgvielas

Nātrijs

Šīs zāles satur 2,1 mg nātrija vienā ml SPRYCEL iekšķīgi lietojamās suspensijas. Pie maksimālās dienas devas 16 ml suspensijas iekšķīgai lietošanai ir līdzvērtīgi 1,7% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Saharoze

SPRYCEL pulveris iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai pēc sajaukšanas ar ūdeni satur apmēram 0,29 g/ml saharozes. Ieteicamā pediatrikā deva SPRYCEL iekšķīgi lietojamās suspensijas pediatrikā deva satur 1,17 gramus saharozes 40 mg dasatinība devā un 4,37 gramus saharozes 150 mg dasatinība devā. Tas jāievēro pacientiem ar cukura diabētu.

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharāzes-izomaltāzes nepietiekamību.
Var kaitēt zobiem.

Benzoskābe un benzoāti

SPRYCEL satur 0,25 mg benzoskābes katrā ml iekšķīgi lietojamas suspensijas ml un 0,25 mg nātrija benzoāta katrā ml iekšķīgi lietojamas suspensijas ml.

Benzoskābes/benzoāta sāls var pastiprināt dzelti (dzeltena āda un acis) jaundzimušajiem (līdz 4 nedēļu vecumam).

Benzilspirts

SPRYCEL satur 0,017 mg benzilspirta katrā ml iekšķīgi lietojamas suspensijas ml.

Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacienti, kas jaunāki par 3 gadiem, jāuzrauga, vai nerodas elpošanas traucējumu simptomi.

SPRYCEL grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar dasatinibu (skatīt 4.6. apakšpunktu). Informējiet pacientes, kurām ir vai kurām var iestāties grūtniecība, par potenciālo risku auglim, ko rada dasatinibs, un palīgviela benzilspirts, kas laika gaitā var uzkrāties un radīt metabolisko acidozi.

Pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem lietojiet piesardzīgi, jo benzilspirts laika gaitā var uzkrāties un radīt metabolisko acidozi.

Sēra dioksīds (E220)

Reti var izraisīt smagas paaugstinātas jutības reakcijas un bronhospazmu.

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. Dasatinibu lietojot vienlaicīgi ar zālēm vai vielām, kas var inhibēt CYP3A4 (piemēram, ketokonazols, itrakonazols, eritromicīns, klaritromicīns, ritonavīrs, telitromicīns vai greipfrūtu sula) var pastiprināties dasatiniba iedarbība. Tādēļ pacientiem, kuri saņem dasatinibu, nav ieteicams vienlaicīgi ordinēt 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

Lietojojot 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 (piemēram, deksametazons, fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls vai augu izcelsmes līdzekļi, kas satur *Hypericum perforatum* jeb asinszāli), var pastiprināt metabolismu un samazināt dasatiniba koncentrāciju plazmā. Tāpēc nav ieteicams vienlaicīgi ar dasatinibu lietot spēcīgus CYP3A4 induktorus. Pacientiem, kuriem rifampicīns vai citi CYP3A4 induktori ir indicēti, jālieto alternatīvas zāles ar mazāku enzīmu indukcijas potenciālu. Ir atļauta deksametazona, vāju CYP3A4 inducētāju vienlaicīga lietošana ar dasatinibu; sagaidāms, ka dasatiniba AUC samazināsies aptuveni par 25%, vienlaicīgi lietojot deksametazonu, kas, visticamāk, nebūs klīniski nozīmīgi.

Histamīna-2 antagonisti un protonu sūkņa inhibitori

Ilgstoša kuņģa skābes sekrēcijas nomākšana ar H₂ antagonistiem vai protonu sūkņa inhibitoriem (piemēram, famotidīnu un omeprazolu), iespējams, samazina dasatiniba iedarbību. Vienas devas pētījumā veselīgiem indivīdiem famotidīna lietošana 10 stundas pirms SPRYCEL vienas devas samazināja dasatiniba iedarbību par 61%. Pētījumā 14 veselīgiem indivīdiem vienas 100 mg SPRYCEL devas lietošana 22 stundas pēc 40 mg omeprazola devas lietošanas 4 dienas samazināja dasatiniba

AUC līdzsvara stāvoklī par 43% un $C_{\max}$ par 42%. Pacientiem, kuri saņem terapiju ar SPRYCEL, H_2 antagonistu vai protonu sūkņa inhibitoru vietā vēlams lietot antacīdos līdzekļus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Antacīdi

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

Aktīvās vielas, kuru koncentrāciju plazmā var izmainīt dasatinibs

Lietojot vienlaicīgi dasatinibu un CYP3A4 substrātu, var palielināties CYP3A4 substrāta iedarbība. Pētījumā veseliem indivīdiem, viena 100 mg dasatiniba deva paaugstināja simvastatīna (kas ir zināms CYP3A4 substrāts) AUC un $C_{\max}$ atbilstoši par 20% un 37%. Nevar izslēgt, ka pēc dasatiniba atkārtotām devām iedarbība ir izteiktāka. Tādēļ nepieciešama piesardzība, ja dasatinibu lieto vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātiem, kam ir šaurs terapeitiskās darbības intervāls (piemēram, astemizols, terfenadīns, cisapriids, pimoizīds, hinidīns, bepridils vai melnā rudzugauda alkaloidi [ergotamīns, dihidroergotamīns]) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

In vitro dati norāda uz iespējamu mijiedarbību ar CYP2C8 substrātiem, tādiem kā glitazoni.

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 jāiesaka izmantot 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). SPRYCEL grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar dasatinibu. Ja SPRYCEL lieto grūtniecības laikā, pacienti jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav pietiekamu datu par dasatiniba ekskreciju pienā cilvēkiem vai dzīvniekiem. Fizikāli ķīmiskie un pieejamie farmakodinamiski toksikoloģiskie dati par dasatinibu norāda uz to, ka tas nonāk mātes pienā, un tāpēc nevar izslēgt risku zīdaiņim.

Ārstēšanas ar SPRYCEL laikā bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Grūtniecēm vai sievietēm, kas baro bērnu ar krūti, jāizvairās no SPRYCEL pulvera iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai lietošanas.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem, dasatiniba lietošana žurku tēviņu un mātišu fertilitāti neietekmēja (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ārstiem un citiem veselības aprūpes sniedzējiem būtu jākonsultē attiecīgā vecuma pacienti vīrieši par iespējamo SPRYCEL ietekmi uz fertilitāti, un šajā konsultācijā var apsvērt spermas uzglabāšanas iespējas.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

SPRYCEL nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jābrīdina, ka ārstēšanas ar dasatinību laikā iespējamās nevēlamās blakusparādības, piemēram, reibonis vai neskaidra redze. Tāpēc jāievēro piesardzība, ja vada transportlīdzekli vai apkalpo mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Tālāk aprakstītie dati atspoguļo SPRYCEL monoterapijas iedarbību ar visām devām klīniskajos pētījumos (N = 2 900), ietverot 324 pieaugušus pacientus ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē, 2 388 pieaugušus pacientus ar HML progresējošā vai hroniskā fāzē ar rezistenci pret imatinību vai tā nepanesību vai Ph + ALL un 188 pediatriškos pacientus.

2 712 pieaugušiem pacientiem ar HML hroniskā fāzē vai Ph+ ALL ārstēšanas ilguma meridiāna bija 19,2 mēneši (intervāls 0-93,2 mēneši). Randomizētā pētījumā pacientiem ar nesen diagnosticētu HML hronisko fāzi vidējais terapijas ilgums bija aptuveni 60 mēneši. 1 618 pacientiem ar HML hroniskā fāzē terapijas ilguma mediāna bija 29 mēneši (intervāls 0-92,9 mēneši). 1 094 pieaugušiem pacientiem ar HML progresējošā fāzē vai Ph+ ALL terapijas ilguma mediāna bija 6,2 mēneši (intervāls 0-93,2 mēneši). Starp 188 pediatrijas pētījumu pacientiem vidējais terapijas ilgums bija 26,3 mēneši (robežās no 0 līdz 99,6 mēnešiem). 130 hroniskās fāzes HML ar SPRYCEL ārstēto pediatriško pacientu apakškopā vidējais terapijas ilgums bija 42,3 mēneši (robežās no 0,1 līdz 99,6 mēnešiem).

Lielākai daļai ar SPRYCEL ārstēto pacientu kādu laiku bija nevēlamās blakusparādības. Kopējā ar SPRYCEL ārstēto 2 712 pacientu populācijā 520 pacientiem (19%) bija blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc zāļu lietošana.

SPRYCEL kopējais drošuma profils pediatriškiem pacientiem ar Ph + HML-HF bija līdzīgs kā pieaugušo populācijā, neatkarīgi no zāļu formas, izņemot to, ka pediatriiskā populācijā netika ziņots par perikardiālu izsvīdumu, pleirālu izsvīdumu, plaušu tūsku vai pulmonālu hipertensiju. No 130 SPRYCEL ārstētiem pediatriškiem pacientiem ar HML hroniskā fāzē 2 (1,5%) novēroja blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc ārstēšana.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

SPRYCEL klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kas tika ārstēti ar SPRYCEL monoterapijas veidā, tika saņemti ziņojumi par šādām nevēlamām blakusparādībām, izņemot laboratorisko testu novirzes (5. tabula). Šīs blakusparādības ir sagrupētas atbilstoši orgānu sistēmu klasei un biežumam. Biežums tiek apzīmēts 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.

5. tabula. Blakusparādību kopsavilkums

Infekcijas un infestācijas	
<i>Ļoti bieži</i>	infekcija (tai skaitā bakteriāla, vīrusu, sēnīšu, nespecifiska)
<i>Bieži</i>	pneimonija (tai skaitā bakteriāla, vīrusu un sēnīšu), augšējo elpceļu infekcija/iekaisums, herpes vīrusu infekcija (tai skaitā citomegalovīrusa — CMV), enterokolīts, sepse (tai skaitā retāk novēroti gadījumi ar letālu iznākumu)
<i>Nav zināmi</i>	B hepatīta reaktivizācija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	mielosupresija (tai skaitā anēmija, neitropēnija un trombocitopēnija)
<i>Bieži</i>	febrila neitropēnija
<i>Retāk</i>	limfadenopātija, limfopēnija
<i>Reti</i>	izolēta eritrocītu aplāzija

Imūnās sistēmas traucējumi	
<i>Retāk</i>	paaugstināta jutība (tai skaitā <i>erythema nodosum</i>)
<i>Reti</i>	anafilaktiskais šoks
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
<i>Retāk</i>	hipotireoze
<i>Reti</i>	hipertireoze, tireoidīts
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
<i>Bieži</i>	ēstgribas traucējumi ^a , hiperurikēmija
<i>Retāk</i>	audzēja sabrukšanas sindroms, dehidratācija, hipoalbuminēmija, hiperholesterinēmija
<i>Reti</i>	cukura diabēts
Psihiskie traucējumi	
<i>Bieži</i>	depresija, bezmiegs
<i>Retāk</i>	trauksme, apjukuma stāvoklis, garastāvokļa svārstības, pavājināts libido
Nervu sistēmas traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	galvassāpes
<i>Bieži</i>	neiropātija (tai skaitā perifēra neiropātija), reibonis, disgeizija, miegainība
<i>Retāk</i>	CNS asiņošana ^{*b} , sinkope, trīce, amnēzija, līdzsvara traucējumi
<i>Reti</i>	cerebrovaskulāri traucējumi, pārejoša išēmijas lēkme, krampji, redzes nerva neirīts, VII nerva paralīze, demence, ataksija
Acu bojājumi	
<i>Bieži</i>	redzes traucējumi (tai skaitā vizuālie traucējumi, neskaidra redze, samazināts redzes asums), sausums acīs
<i>Retāk</i>	redzes traucējumi, konjunktivīts, fotofobija, pastiprināta acu asarošana
Ausu un labirinta bojājumi	
<i>Bieži</i>	troksnis ausīs
<i>Retāk</i>	dzirdes zudums, vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	
<i>Bieži</i>	sastrēguma sirds mazspēja/kardiāla disfunkcija ^{*c} , perikardiāls izsvīdums*, 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, EKG T zoba patoloģiskas izmaiņas, paaugstināts troponīna līmenis
<i>Reti</i>	<i>cor pulmonale</i> (sirds labā kambara mazspēja), miokardīts, akūts koronārs sindroms, sirds apstāšanās, elektrokardiogrammas PR intervāla pagarināšanās, 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, piesarkums
<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>	pleirāls izsvīdums*, elpas trūkums
<i>Bieži</i>	plaušu tūska*, pulmonāla hipertensija*, plaušu infiltrācija, pneimonīts, klepus
<i>Retāk</i>	pulmonāla arteriāla hipertensija, bronhu spazmas, astma, hilotorakss*
<i>Reti</i>	plaušu embolija, akūts respiratorā distresa sindroms
<i>Nav zināmi</i>	intersticiāla plaušu slimība
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā
<i>Bieži</i>	kuņģa-zarnu trakta asiņošana*, kolīts (tai skaitā neitropēniskais kolīts), gastrīts, gļotādas iekaisums (tai skaitā mukozīts/stomatīts), dispepsija, vēdera apjoma palielināšanās, aizcietējums, mutes mīksto audu slimības

<i>Retāk</i>	pankreatīts (tai skaitā akūts pankreatīts), čūla kuņģa-zarnu trakta augšējā daļā, ezofagīts, ascīts*, anāla fisūra, disfāģija, gastroezofageālā atvilkņa slimība
<i>Reti</i>	gastroenteropātija ar proteīnu zudumu, ileuss, anālās atveres fistula
<i>Nav zināmi</i>	letāla asiņošana no kuņģa-zarnu trakta*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
<i>Retāk</i>	hepatīts, holecistīts, holestāze
Ādas un zemādas audu bojājumi	
<i>Ļoti bieži</i>	izsitumi uz ādas ^e
<i>Bieži</i>	alopēcija, dermatīts (tai skaitā ekzēma), nieze, akne, sausa āda, nātrene, hiperhidroze
<i>Retāk</i>	neitrofila dermatoze, fotosensitivitāte, pigmentācijas traucējumi, panikulīts, ādas čūla, bullozi stāvokļi, nagu bojājumi, palmāri-plantāri eritrodisestēzijas sindroms, matu bojājumi
<i>Reti</i>	leikocitoklastisks vaskulīts, ādas fibroze
<i>Nav zināmi</i>	Stīvensa-Džonsona sindroms ^f
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
<i>Ļoti bieži</i>	skeleta-muskuļu sāpes ^g
<i>Bieži</i>	artralģija, mialģija, muskuļu vājums, kaulu un muskuļu stīvums, muskuļu spazmas
<i>Retāk</i>	rabdomiolīze, osteonekroze, muskuļu iekaisums, tendinīts, artrīts
<i>Reti</i>	epifizes aizkavēta saplūšana, ^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>	nefrotisks 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 ievadīšanas vietā	
<i>Ļoti bieži</i>	perifēra tūska ⁱ , nogurums, paaugstināta temperatūra, sejas tūska ⁱ
<i>Bieži</i>	astēnija, sāpes, sāpes krūtīs, ģeneralizēta tūska ^{*k} , drebuļi
<i>Retāk</i>	savārgums, cita virspusēja tūska ⁱ
<i>Reti</i>	gaitas traucējumi
Izmeklējumi	
<i>Bieži</i>	ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās
<i>Retāk</i>	paaugstināta kreatinīna fosfokināzes koncentrācija asinīs, paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
<i>Bieži</i>	sasitums

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

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

^c Ietver nātrijurētiskā peptīda līmeņa paaugstināšanos smadzenēs, 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 CNS asiņošanu; par šīm nevēlamām blakusparādībām tiek ziņots attiecīgi kuņģa-zarnu trakta traucējumu grupā un nervu sistēmas traucējumu grupā.

^e Ietver zāļu izraisītus izsitumus, eritēmu, erythema multiforme, eritrozi, eksfoliatīvus izsitumus, ģeneralizētu eritēmu, ģenitāliju izsitumus, karstuma izraisītus izsitumus, milia, miliāriju, pustulozu psoriāzi, izsitumus, eritematozus izsitumus, folikulārus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, makulozus izsitumus, makulo-papulozus izsitumus, papulozus izsitumus, niezošus izsitumus, pustulārus izsitumus, vezikulārus izsitumus, ādas eksfoliāciju, ādas kairinājumu, toksiskus ādas izsitumus, vezikulozu nātreni un vaskulītiskus izsitumus.

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

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

^h Pediātriskajos pētījumos biežums ziņots kā "bieži".

ⁱ Kāju tūska, lokāla tūska un perifēra tūska.

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

^k 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 uztūkums, tūska incīzijas vietā, dzimumorgānu tūska, dzimumlocekļa tūska, dzimumlocekļa uztūkums, sēklinieku maisiņa tūska, ādas uztūkums, sēklinieku maisiņa uztūkums un vulvas un maksts uztūkums.

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Mielosupresija

Ārstēšana ar SPRYCEL 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 SPRYCEL grupā tika ziņots par asiņošanas blakusparādībām, kas saistītas ar zāļu lietošanu; sākot no petehijām un deguna asiņošanas līdz 3. vai 4. pakāpes kuņģa-zarnu trakta un CNS asiņošanām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Šķidruma aizture

Dažādas nevēlamas blakusparādības, piemēram, pleirāls izsvīdums, ascīts, plaušu tūska un perikardiāls izsvīdums kopā ar virspusēju tūsku vai bez tās var kopīgi raksturot ar vienu terminu – “šķidruma aizture”. Pētījumā pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē, kuri tika novēroti vismaz 60 mēnešus, ar dasatinibu lietošanu saistītas šķidruma aiztures blakusparādības izpaudās kā pleirāls izsvīdums (28%), virspusēja tūska (14%), plaušu hipertensija (5%), ģeneralizēta tūska (4%) un perikardiāls izsvīdums (4%). Mazāk kā 2% pacientu ziņots par sastrēguma sirds mazspēju, sirdsdarbības traucējumiem un plaušu tūsku.

Ar dasatinibu lietošanu saistītā pleirālā izsvīduma (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 pleirālu izsvīdumu recidīvi. 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 pleirāla izsvīduma epizodes.

Laika mediāna, līdz pirmo reizi attīstījās ar dasatinibu lietošanu saistīts 1. vai 2. pakāpes pleirāls izsvīdums, bija 114 nedēļas (intervāls 4 līdz 299 nedēļas). Ar dasatinibu lietošanu saistīts smags (3. vai 4. pakāpes) pleirāls izsvīdums bija mazāk nekā 10% pacientu. Laika mediāna, līdz pirmo reizi attīstījās ar dasatinibu lietošanu saistīts ≥ 3. pakāpes pleirāls izsvīdums, bija 175 nedēļas (intervāls 114 līdz 274 nedēļas). Ar dasatinibu lietošanu saistītu visu smaguma pakāpju pleirālu izsvīdumu ilguma mediāna bija 283 dienas (~ 40 nedēļas).

Pleirāls izsvīdums parasti bija pārejošs, un to bija iespējams novērst, pārtraucot ārstēšanu ar SPRYCEL un lietojot diurētiskos līdzekļus vai izmantojot citus piemērotus uzturošas aprūpes pasākumus (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). No 73 pacientiem, kuriem pēc ārstēšanas ar dasatinibu radās pleirāls izsvīdums, 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 pleirāla izsvīduma dēļ tā lietošana tika pārtraukta.

Pleirāls izsvīdums netraucēja pacientu atbildes reakciju. No dasatinibu saņēmušajiem pacientiem, kuriem bija pleirāls izsvīdums, 96% sasniedza cCCyR, 82% sasniedza MMR, un 50% sasniedza MR4.5, neskatoties uz dasatinibu lietošanas pārtraukšanu vai devas samazināšanu.

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 dasatinibu lietošanas izbeigšanas, pārtraukšanas vai devas samazināšanas, bet vairumā gadījumu bija nepieciešama arī papildu ārstēšana.

Pulmonāla arteriāla hipertensija (PAH)

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

QT intervāla pagarināšanās

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

5 II fāzes klīniskajos pētījumos pacientiem ar iepriekšējās imatiniba terapijas rezistenci vai nepanesamību 865 pacientiem, kuri lietoja SPRYCEL 70 mg divas reizes dienā, tika pierakstīta EKG - atkārtoti sākumstāvoklī un iepriekš definētos laika punktos ārstēšanas laikā; šīs EKG tika analizētas centralizēti. QT intervāls tika koriģēts atbilstoši sirds darbības frekvencei pēc Federika metodes.

8. dienā visos laika punktos pēc devas ievadīšanas QTcF intervāla vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija 4-6 msek. ar attiecīgo 95% ticamības intervāla augšējo robežu < 7 msek. 15 (1%) no 2 182 pacientiem ar iepriekšēju imatiniba terapijas rezistenci vai nepanesamību, kuri klīniskajos pētījumos lietoja SPRYCEL, konstatēja QTc intervāla pagarināšanos, par kuru ziņoja kā par nevēlamu blakusparādību. Divdesmit vienam pacientam (1%) QTcF bija > 500 msek. (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kardiālas nevēlamas 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 iestājās akūta aknu mazspēja vai fulminants hepatīts, kura dēļ bija jāveic aknu transplantācija, vai iznākums bija letāls (skatīt 4.4. apakšpunktu).

III fāzes devas optimizācijas pētījumā pacientiem ar HML hroniskā fāzē ar iepriekšēju imatiniba terapijas rezistenci vai nepanesamību (ārstēšanas ilguma mediāna 30 mēneši) pleirāla izsvīduma un sastrēguma sirds mazspējas/kardiālas disfunkcijas sastopamība bija mazāka pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma SPRYCEL 100 mg vienu reizi dienā, nekā pacientiem, kuri ārstēšanās saņēma SPRYCEL 70 mg divas reizes dienā. Ziņojumi par mielosupresiju arī bija retāki par pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma 100 mg vienu reizi dienā (skatīt zemāk „Laboratorisko testu novirzes”). Ārstēšanas ilguma mediāna grupā, kas saņēma 100 mg vienu reizi dienā saņēma, bija 37 mēneši (intervāls 1-91 mēnesis). Atsevišķu blakusparādību, par kurām ziņoja pēc ieteicamās 100 mg lielās devas lietošanas vienu reizi dienā, kumulatīvie rādītāji ir norādīti 6.a tabulā.

6.a tabula. Atsevišķas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots 3. fāzes devu optimizācijas pētījumā (pacienti ar imatiniba nepanesību vai rezistenci HML hroniskajā fāzē)^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
Pleirāls izsvīdums	18	2	24	4	28	5
Ģeneralizēta tūska	3	0	4	0	4	0
Perikardiāls izsvīdums	2	1	2	1	3	1
Plaušu hipertensija	0	0	0	0	2	1
Asiņošana	11	1	11	1	12	1
Asiņošana no kuņģa-zarnu trakta	2	1	2	1	2	1

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

III fāzes devu optimizācijas pētījumā pacientiem ar HML progresējošā fāzē un Ph+ ALL Lārstēšanas ilguma mediāna HML akcelerācijas fāzē bija 14 mēneši, HML mieloīdo blastu fāzē - 3 mēneši, HML limfoido blastu fāzē - 4 mēneši un Ph+ ALL gadījumā - 3 mēneši. Atsevišķas blakusparādības, par kurām ziņoja pēc ieteicamās 140 mg sākumdevas lietošanas vienu reizi dienā, ir aprakstītas 6.b tabulā. Ir pētīta arī shēma, kad jālieto 70 mg dasatiniba divas reizes dienā. Shēma, kad jālieto 140 mg dasatiniba vienu reizi dienā, bija apmēram tikpat efektīva kā shēma, kad jālieto 70 mg dasatiniba divas reizes dienā, tomēr tai bija labvēlīgāks drošuma profils.

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

	140 mg vienu reizi dienā n = 304	
	Visas pakāpes	3.-4. pakāpe
Vēlamais termins	Procenti (%) pacientu	
Caureja	28	3
Šķidruma aizture	33	7
Virspusēja tūska	15	< 1
Pleirāls izsvīdums	20	6
Ģeneralizēta tūska	2	0
Sastrēguma sirds mazspēja/ kardiāla disfunkcija ^b	1	0
Perikardiāls izsvīdums	2	1
Plaušu tūska	1	1
Asiņošana	23	8
Asiņošana no kuņģa-zarnu trakta	8	6

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

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

Turklāt tika veikti divi pētījumi, kopumā ar 161 pediatriisku pacientu ar Ph + ALL, kuros SPRYCEL lietoja kombinācijā ar ķīmijterapiju. Pivotalā pētījumā 106 pediatriiskie pacienti saņēma SPRYCEL kombinācijā ar ķīmijterapiju, lietojot nepārtrauktu devas režīmu. Uzturošajā pētījumā no 55 pediatriiskiem pacientiem 35 saņēma SPRYCEL kombinācijā ar ķīmijterapiju, lietojot pārtrauktu devu

režīmu (divas nedēļas ar terapiju, kam sekoja vienas vai divas nedēļas pārtraukums) un 20 saņēma SPRYCEL kombinācijā ar ķīmijterapiju, lietojot nepārtrauktu devu režīmu. Starp 126 pediatriem pacientiem ar Ph + ALL, kas tika ārstēti ar SPRYCEL, lietojot nepārtrauktu devas režīmu, terapijas ilguma mediāna bija 23,6 mēneši (diapazons bija 1,4 līdz 33 mēneši).

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

7. tabula: Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots $\geq 10\%$ pediatriem pacientiem ar Ph+ ALL, kas ārstēti ar SPRYCEL nepārtrauktu devu režīmu 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 starp 106 pacientiem kopā, 24 pacienti saņēma pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai vismaz vienu reizi, no kuriem 8 saņēma tikai pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Laboratorisko testu novirzes

Hematoloģija

III fāzes pētījumā pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē, kuri ārstēšanā saņēma SPRYCEL, pēc vismaz 12 mēnešus ilgas novērošanas tika ziņots par šādām 3. vai 4. pakāpes laboratorisko testu novirzēm: 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 ārstēšanā saņēma SPRYCEL un kuriem attīstījās 3. vai 4. pakāpes mielosupresija, blakusparādība parasti izzuda pēc īslaicīgas terapijas pārtraukšanas un/vai devas samazināšanas; pēc vismaz 12 mēnešus ilgas novērošanas terapija pilnībā 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 ar iepriekšējas imatiniba terapijas rezistenci vai nepanesamību sistēmātiska atradne bija citopēnijas (trombocitopēnija, neitropēnija un anēmija). Taču citopēniju sastopamības biežums bija arī skaidri saistīts ar slimības stadiju. 3. un 4. pakāpes hematoloģisko noviržu sastopamības biežums ir norādīts 8. tabulā.

8. tabula: CTC 3. un 4. pakāpes hematoloģisko laboratorijas testu novirzes klīniskos pētījumos pacientiem ar iepriekšējas imatiniba terapijas rezistenci vai nepanesamību^a

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

^a 3. fāzes devu optimizācijas pētījumā iegūtie rezultāti pēc 2 gadus ilgas novērošanas.

^b Pētījumā CA180-034 iegūtie rezultāti pēc ieteicamās 100 mg lielās ieteiktās sākumdevas lietošanas vienu reizi dienā.

^c Pētījumā CA180-035 iegūtie rezultāti pēc ieteicamās 140 mg lielās ieteiktās 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, kumulatīvais 3. un 4. pakāpes citopēniju, tai skaitā neitropēnijas (35%, salīdzinot ar 36%), trombocitopēnijas (23%, salīdzinot ar 24%) un anēmijas (13%, salīdzinot ar 13%), biežums pēc 2 gadiem un pēc 5 gadiem bija līdzīgs.

Pacientiem, kuriem bija 3. vai 4. pakāpes mielosupresija, atlabšana parasti notika pēc īslaicīgas devu pārtraukšanas un/vai mazināšanas, pilnīga ārstēšanas pārtraukšana bija nepieciešama 5% pacientu.

Lielākā daļa pacientu turpināja ārstēšanos bez tālākas 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 SPRYCEL 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 SPRYCEL grupā.

2 gadus ilga novērošana

3. vai 4. pakāpes transamināžu vai bilirubīna līmeņu paaugstināšanās bija 1% HML pacientu hroniskā fāzē (ar imatiniba rezistenci vai nepanesamību), bet par paaugstināšanos ziņoja biežāk - no 1 līdz 7% pacientu ar HML progresējošā fāzē un Ph+ ALL. To parasti kontrolēja, devas samazinot vai pārtraucot. 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 SPRYCEL ārstēto pacientu, kuriem sākotnēji bija normāls kalcija līmenis, novēroja 3. vai 4. pakāpes pārejošu hipokalcēmiju kādu periodu pētījuma laikā. Kopumā pazemināta kalcija līmeņa saistības ar klīniskajiem simptomiem nebija. Pacientiem, kuriem attīstījās 3. vai 4. pakāpes hipokalcēmija, bieži to novērsa, lietojot kalciju papildus 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 limfoido 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.

Pediātriskā populācija

SPRYCEL drošuma profils, lietojot to monoterapijas veidā pediātriskiem pacientiem ar Ph + HML-HF, bija salīdzināms ar drošuma profilu pieaugušajiem.

SPRYCEL drošuma profils, lietots kombinācijā ar ķīmijterapiju pediatriem pacientiem ar Ph + ALL, atbilst jau zināmajam SPRYCEL drošuma profilam pieaugušajiem un paredzamai ķīmijterapijas ietekmei, izņemot zemāku pleirālā izsvīduma rādītāju pediatriem pacientiem, salīdzinot ar pieaugušajiem.

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

Pediatrikajos ALL pētījumos laboratorisko rādītāju izmaiņas bija saskaņā ar zināmo laboratorisko parametru profilu pieaugušajiem kontekstā ar to, ka akūtas leikozes pacienti saņem fona ķīmijterapijas režīmu.

Īpašas pacientu grupas

Lai gan SPRYCEL drošuma profils gados vecākiem pacientiem bija līdzīgs jaunāku pacientu drošuma profilam, 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem var biežāk attīstīties bieži aprakstītās ziņotās blakusparādības, piemēram, nespēks, pleirāls izsvīdums, elpas trūkums, klepus, asiņošana kuņģa-zarnu trakta lejasdaļā un ēstgribas traucējumi, kā arī var palielināties retāk ziņoto blakusparādību, piemēram, vēdera uzpūšanās, reiboņi, perikardiāls izsvīdums, sastrēguma sirds mazspēja un ķermeņa masas samazināšanās varbūtība, tādēļ šādi pacienti rūpīgāk jāuzrauga (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/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

SPRYCEL 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 ieteiktā, rūpīgi jānovēro, vai viņiem neattīstās mielosupresija, un jānozīmē atbilstoša balstterapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Farmakodinamika

Dasatinibs inhibē BCR-ABL kināzes un SRC saimes kināžu aktivitāti līdz ar daudzām citām selektīvām onkogeniskām kināzēm, tai skaitā c-KIT, efrīna (EPH) receptoru kināzes un PDGFβ receptorus. Dasatinibs ir spēcīgs, subnanomolārs BCR-ABL kināzes inhibitors ar spēju iedarboties koncentrācijā 0,6-0,8 nM. Tas saistās gan ar neaktīvu, gan aktīvu BCR-ABL enzīma formu.

Darbības mehānisms

In vitro, dasatinibs ir aktīvs leikožu šūnu līnijās, kas pārstāv imatiniba jutīgos un rezistentos slimības variantus. Šie neklīniskie pētījumi liecina, ka dasatinibs var pārvarēt BCR-ABL pāreksijas, BCR-ABL kināzes domēna mutāciju, alternatīvu signālceļu aktivācijas, kur iesaistītas SRC saimes kināzes (LYN, HCK), un multimedikamentozā rezistences gēna pāreksijas izraisīto imatiniba rezistenci. Bez tam dasatinibs subnanomolārās koncentrācijās inhibē SRC saimes kināzes.

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

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. Atbildes reakcija bija ilgstoša visās HML fāzēs un Ph+ ALL.

Četri vienas grupas, nekontrolēti, atklāti II fāzes klīniskie pētījumi tika veikti, lai noteiktu dasatiniba drošumu un efektivitāti pacientiem ar HML hroniskā, akcelerācijas vai mieloīdo blastu fāzē, kuriem bija imatiniba rezistence vai to nepanesamība. Viens randomizēts, nesalīdzinošs pētījums veikts hroniskās fāzes pacientiem, kuriem sākotnējā terapija ar 400mg vai 600 mg imatiniba bija neveiksmīga. Sākotnējā deva bija 70 mg dasatiniba divas reizes dienā. Devas modifikācija bija atļauta, lai paaugstinātu aktivitāti vai kontrolētu toksicitāti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

Dasatiniba efektivitāti pamato hematoloģiskas un citoģenētiskas atbildes reakcijas rādītāji.

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

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

HML hroniskā fāzē - pirmreizēji diagnosticēta

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

Ārstēšanas grupā kopumā randomizēja 519 pacientus: 259 – SPRYCEL grupā un 260 – imatiniba grupā. Abu ārstēšanas grupu sastāvs sākumstāvoklī bija līdzīgs attiecībā uz vecumu (SPRYCEL grupā vecuma mediāna bija 46 gadi un imatiniba grupā – 49 gadi, un attiecīgi 10% un 11% pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki), dzimumu (attiecīgi 44% un 37% sieviešu) un rasi (baltā rase attiecīgi 51% un 55%; aziātu rase attiecīgi 42% un 37%). Sākumstāvoklī *Hasford* punktu skaits bija līdzīgs SPRYCEL grupā un imatiniba grupā (zems risks attiecīgi 33% un 34%; vidēji augsts risks attiecīgi 48% un 47%; augsts risks attiecīgi 19% un 19%).

Minimālā novērošanas perioda laikā - 12 mēnešos 85% SPRYCEL grupā randomizēto pacientu un 81% imatiniba grupā randomizēto pacientu joprojām saņēma pirmās izvēles ārstēšanu. Terapiju slimības progresēšanas dēļ 12 mēnešu laikā pārtrauca 3% pacientu SPRYCEL grupā un 5% pacientu imatiniba grupā.

Minimālā novērošanas perioda laikā - 60 mēnešos 60% SPRYCEL grupā randomizēto pacientu un 63% imatiniba grupā randomizēto pacientu joprojām saņēma pirmās izvēles ārstēšanu. Terapiju slimības progresēšanas dēļ 60 mēnešu laikā pārtrauca 11% pacientu SPRYCEL grupā un 14% pacientu imatiniba grupā.

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

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

	SPRYCEL n= 259	imatinibs n= 260	p vērtība
Atbildes reakcijas rādītājs (95% TI)			
Citoģenētiskā atbildes reakcija			
12 mēnešu laikā			
cCCyR ^a	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1-71,9)	p< 0,007*
CCyR ^b	85,3% (80,4-89,4)	73,5% (67,7-78,7)	—
24 mēnešu laikā			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	—
CCyR ^b	87,3%	82,3%	—
36 mēnešu laikā			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	—
CCyR ^b	88,0%	83,5%	—
48 mēnešu laikā			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	—
CCyR ^b	87,6%	83,8%	—
60 mēnešu laikā			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	—
CCyR ^b	88,0%	83,8%	—
Nozīmīga molekulārā atbildes reakcija^c			
12 mēneši	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p< 0,00003*
24 mēneši	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	—
36 mēneši	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	—
48 mēneši	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	—
60 mēneši	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0,0021
Riska attiecība (RA)			
12 mēnešu laikā (99,99% TI)			
Laiks līdz cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Laiks līdz MMR	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
cCCyR ilgums	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
24 mēnešu laikā (95% TI)			
Laiks līdz cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		—
Laiks līdz MMR	1,69 (1,34-2,12)		—
cCCyR ilgums	0,77 (0,55-1,10)		—
36 mēnešu laikā (95% TI)			
Laiks līdz cCCyR	1,48 (1,22-1,80)		—
Laiks līdz MMR	1,59 (1,28-1,99)		—
cCCyR ilgums	0,77 (0,53-1,11)		—
48 mēnešu laikā (95% TI)			
Laiks līdz cCCyR	1,45 (1,20-1,77)		—
Laiks līdz MMR	1,55 (1,26-1,91)		—
cCCyR ilgums	0,81 (0,56-1,17)		—
60 mēnešu laikā (95% TI)			
Laiks līdz cCCyR	1,46 (1,20-1,77)		p=0,0001
Laiks līdz MMR	1,54 (1,25-1,89)		p<0,0001
cCCyR ilgums	0,79 (0,55-1,13)		p=0,1983

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

^b Pilnīga citogēnētiskā atbildes reakcija (*complete cytogenetic response*, CCyR) pamatojas uz vienu kaulu smadzeņu citogēnētisko izmeklēšanu.

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

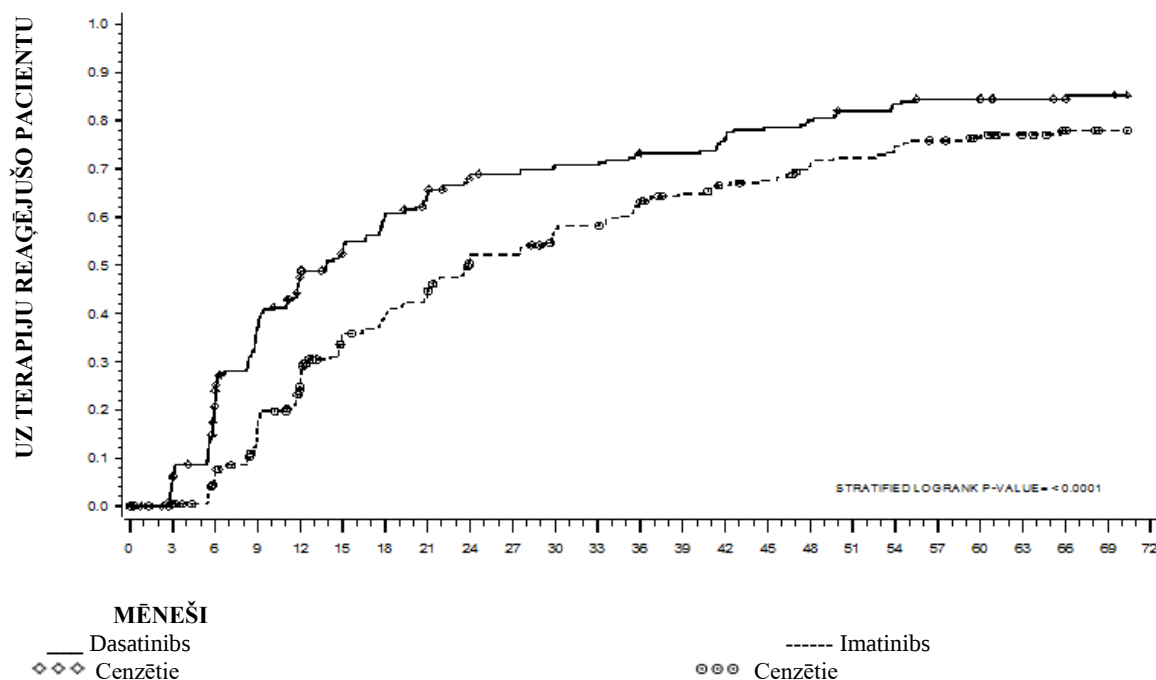
* Koriģēts atbilstoši *Hasford* punktu skaitam, un uzrādīja statistisku ticamību atbilstoši iepriekš definētam nominālam ticamības līmenim.

TI = ticamības intervāls

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

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

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

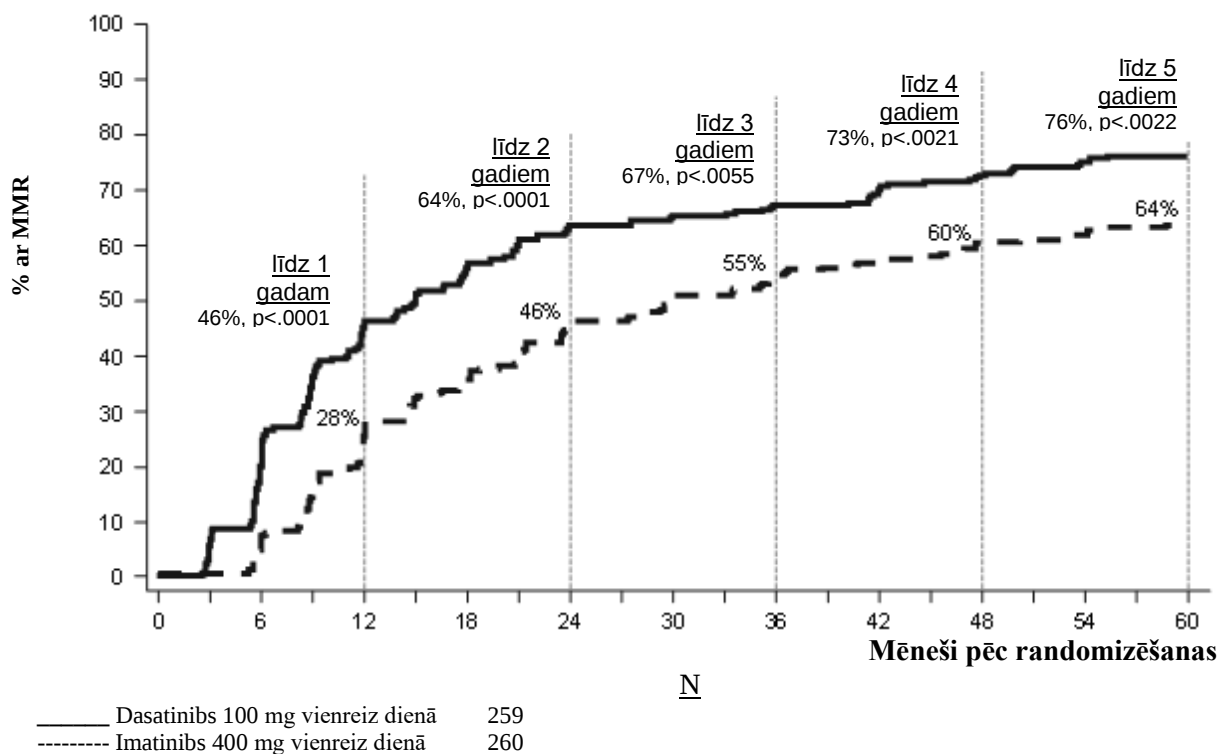


GRUPA	PACIENTI AR ATBILDES REAKCIJU// RANDOMIZĒTIE	RISKA ATTIECĪBA (95% TI)
Dasatinibs	198/259	
Imatinibs	167/260	
Dasatinibs salīdzinājumā ar imatinibu		1,54 (1,25 - 1,89)

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

2. attēlā ir grafiski parādīti MMR rādītāji konkrētā laikā. Ar dasatinibu ārstētajiem pacientiem MMR rādītāji vienmēr bija lielāki nekā ar imatinibu ārstētajiem pacientiem.

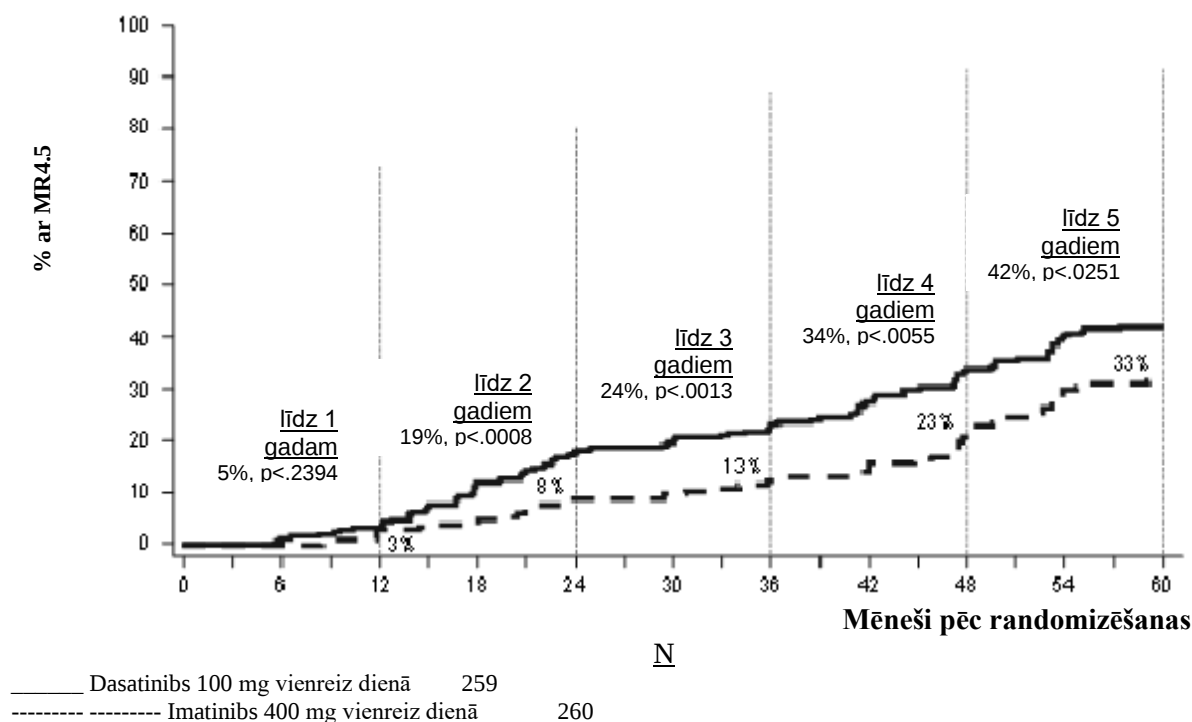
2. attēls. MMR rādītāji laika gaitā - visi randomizētie pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē 3. fāzes pētījumā



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

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

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



MMR rādītājs, noteikts jebkurā brīdī katrā riska grupā pēc *Hasford* punktu skaita, SPRYCEL grupā bija lielāks nekā imatiniba grupā (attiecīgi-mazs risks: 90% un 69%; vidējs risks: 71% un 65%; liels risks: 67% un 54%).

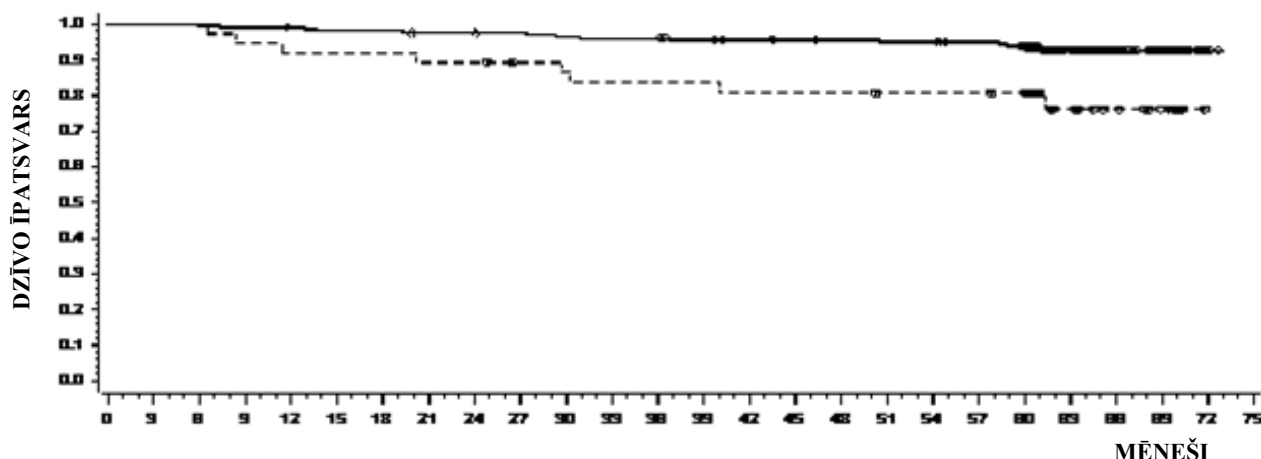
Papildanalīzē tika konstatēts, ka vairāk ar dasatinibu ārstēto pacientu (84%) sasniedza agrīnu molekulāro atbildes reakciju (definētu kā BCR-ABL līmenis $\leq 10\%$ pēc 3 mēnešiem), salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar imatinibu (64%). Pacientiem, kuri sasniedza agrīnu molekulāro atbildes reakciju,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

10. tabula: Ar dasatinibu ārstētie pacienti, kuriem BCR-ABL $\leq 10\%$ un $> 10\%$ pēc 3 mēnešiem

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

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

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



Riskam pakļauti pacienti

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

— $\leq 10\%$
◆◆◆ Cenzētie

⊙⊙⊙ Cenzētie

----- $> 10\%$

GRUPA (95% CI)	# NĀVE / # Pacienti	MEDIĀNA (95% TI)	RISKA ATTIECĪBA
$\leq 10\%$	14/198	(. - .)	
$> 10\%$	8/37	(. - .)	

0,29

(0,12 - 0,69)

Slimības progresēšana tika definēta kā leikocītu skaita palielināšanās, neskatoties uz atbilstošu ārstēšanu, CHR zaudēšana, daļēja CyR vai CCyR, progresēšana līdz akcelerācijas vai blastu fāzei, vai nāve. Paredzamais 60 mēnešu PFS rādītājs bija 88,9% (TI: 84% - 92,4%) gan dasatiniba, gan imatiniba grupā. Pēc 60 mēnešiem transformācija akcelerācijas vai blastu fāzē bija mazāk pacientiem dasatiniba grupā (n = 8; 3%), salīdzinot ar imatiniba grupu (n = 15; 5,8%). Paredzamie 60 mēnešu dzīvildzes rādītāji dasatiniba un imatiniba grupā bija attiecīgi 90,9% (TI: 86,6% - 93,8%) un 89,6% (TI: 85,2% - 92,8%). Atšķirības OS (RA 1,01; 95% TI 0,58-1,73, p= 0,9800) un PFS atšķirības (RA 1,00; 95% TI 0,58-1,72, p= 0,9998) starp dasatinibu un imatinibu nenovēroja.

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

HML hroniskā fāzē - iepriekšējās imatiniba terapijas rezistence vai nepanesamība

Divi klīniskie pētījumi tika veikti pacientiem ar imatiniba terapijas rezistenci vai nepanesamību; primārais efektivitātes mērķa kritērijs šajos pētījumos bija nozīmīga citogēnētiskā atbildes reakcija (*major cytogenetic response*, MCyR).

1. pētījums

Atklāts, randomizēts, nesalīdzinošs daudzcentru pētījums tika veikts pacientiem, kuriem sākotnējā terapija ar 400mg vai 600 mg imatiniba bija neveiksmīga. Tie bija randomizēti (2:1) dasatiniba (70 mg divas reizes dienā) vai imatiniba (400 mg divas reizes dienā) grupā. Pāreja uz alternatīvu ārstēšanu bija atļauta, ja bija pierādījumi par slimības progresēšanu vai terapijas nepanesamību, ko nevarēja kontrolēt ar devu modifikāciju. Primārais mērķa kritērijs bija MCyR pēc 12 nedēļām. Rezultāti ir pieejami par 150 pacientiem: 101 pacients bija randomizēts dasatiniba grupā un 49 imatiniba grupā (visi imatiniba rezistenti). Laika no diagnozes līdz randomizācijai mediāna bija 64 mēneši dasatiniba grupā un 52

mēneši imatiniba grupā. Visi pacienti bija iepriekš intensīvi ārstēti. Iepriekšēja pilna hematoloģiska atbildes reakcija (*complete haematologic response*, CHR) uz imatinibu bija panākta 93% no visas pacientu populācijas. Iepriekšēja MCyR uz imatinibu bija panākta 28% un 29% pacientu atbilstoši dasatiniba un imatiniba grupā.

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

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

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

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

Kopā 43% pacientu dasatiniba grupā un 82% pacientu imatiniba grupā ārstēšana bija neveiksmīga, ko definēja kā slimības progresēšanu vai citas terapijas ordinēšanu (reakcijas trūkums, pētījuma zāļu nepanesamība u.c.).

Nozīmīgas molekulāras reakcijas (definēta kā BCR-ABL/ kontroles transkripti $\leq 0,1\%$ salīdzinot ar RQ-PCR perifēro asiņu paraugos) rādītājs pirms krusteniskās maiņas bija 29% pacientiem, kuri tika ārstēti ar dasatinibu, un 12% pacientiem, kuri tika ārstēti ar imatinibu.

2. pētījums

Atklāts, vienas grupas, daudzcentru pētījums veikts pacientiem ar imatiniba rezistenci vai nepanesamību (t.i., pacientiem, kuriem ārstēšanas ar imatinibu laikā novēroja nozīmīgu toksicitāti, kas nepieļāva tālāku ārstēšanu).

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

Pamatojoties uz Kaplana-Meijera aprēķiniem, 95% (95% TI: [92%-98%]) pacientu MCyR saglabājās 1 gadu un 88% (95% TI: [83%-93%]) pacientu MCyR saglabājās 2 gadus. To pacientu īpatsvars, kuriem CCyR saglabājās 1 gadu bija 97% (95% TI: [94%-99%]) un to pacientu īpatsvars, kuriem CCyR saglabājās 2 gadus bija 90% (95% TI: [86%-95%]). Četrdesmit divi procenti pacientu ar

imatiniba rezistenci, kuriem iepriekš nebija MCyR uz imatinibu (n= 188), tika panākta MCyR ar dasatinibu.

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

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

Nozīmīgas molekulāras reakcijas rādītājs pēc 24 mēnešiem bija 45% (35% imatiniba rezistentiem pacientiem un 74% pacientiem ar imatiniba nepanesamību).

HML akcelerācijas fāze

Atklāts, vienas grupas, daudzcentru pētījums veikts ar pacientiem, kuri nepanesa vai bija rezistenti pret imatinibu. Kopā 174 pacienti (161 rezistenti un 13 ar nepanesamību) saņēma dasatinibu 70 mg divas reizes dienā. Laika mediāna no diagnozes noteikšanas līdz ārstēšanas sākumam bija 82 mēneši.

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

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

HML mieloīdo blastu fāze

Atklāts, vienas grupas, daudzcentru pētījums veikts ar pacientiem, kuri nepanesa vai bija rezistenti pret imatinibu. Kopā 109 pacienti (99 rezistenti un 10 ar nepanesamību) saņēma dasatinibu 70 mg divas reizes dienā. Laika mediāna no diagnozes noteikšanas līdz ārstēšanas sākumam bija 48 mēneši.

Ārstēšanas ar dasatinibu ilguma mediāna bija 3,5 mēneši, 12% pacientu pašlaik ārstēti 24 mēnešus.

Nozīmīgas molekulāras atbildes reakcijas rādītājs (novērtēts 19 pacientiem ar CCyR) pēc 24 mēnešiem bija 68%. Papildu efektivitātes rezultāti apkopoti 11. tabulā.

HML limfoīdo blastu fāze un Ph+ ALL

Atklāts, vienas grupas, daudzcentru pētījums veikts ar HML limfoīdo blastu fāzes un Ph+ ALL pacientiem, kuri iepriekš nepanesa vai bija rezistenti pret terapiju ar imatinibu. Kopā 48 pacienti ar limfoīdo blastu HML (42 rezistenti un 6 ar imatiniba nepanesamību) saņēma dasatinibu 70 mg divas reizes dienā. Laika mediāna no diagnozes noteikšanas līdz ārstēšanas sākumam bija 28 mēneši.

Ārstēšanas ar dasatinibu ilguma mediāna bija 3 mēneši, 2% pacientu pašlaik ārstēti > 24 mēnešus.

Nozīmīgas molekulāras atbildes reakcijas rādītājs (visi 22 ārstētie pacienti ar CCyR) pēc 24 mēnešiem bija 50%. Bez tam 46 pacienti ar Ph+ ALL saņēma dasatinibu 70 mg divas reizes dienā (44 rezistenti un 2 nepanesa imatinibu). Laika mediāna no diagnozes noteikšanas līdz ārstēšanas sākumam bija 18 mēneši. Ārstēšanas ar dasatinibu ilguma mediāna bija 3 mēneši, 7% pacientu pašlaik ārstēti 24 mēnešus. Nozīmīgas molekulāras atbildes reakcijas rādītājs (visi 25 ārstētie pacienti ar CCyR) pēc 24 mēnešiem bija 52%. Papildu efektivitātes rezultāti apkopoti 11. tabulā. Jāatzīmē, ka nozīmīga hematoloģiskā atbildes reakcija (MaHR) tika panākta ātri (lielākā daļa 35 dienās pēc dasatiniba pirmās lietošanas pacientiem ar limfoīdo blastu HML un 55 dienās pacientiem ar Ph+ ALL).

11. tabula: Efektivitāte II fāzes vienas grupas SPRYCEL klīniskos pētījumos

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

Tabulā aprakstītie dati ir no pētījumiem, kuros sākumdeva ir 70 mg divas reizes dienā. Ieteicamo sākumdevu skatīt

4.2. apakšpunktā.

^a Skatītli treknrakstā ir primāro mērķa kritēriju rezultāti.

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

CHR (hroniska HML): leukocīti ≤ iestādes ANR, trombocīti < 450 000/mm³, nav blastu vai promielocītu perifērajās asinīs, < 5% mielocīti un metamielocīti perifērajās asinīs, bazofīlie leukocīti perifērajās asinīs < 20%, un slimība nav izplatījusies ārpus kaulu smadzenēm.

CHR (progresējusi HML/Ph+ ALL): leukocīti ≤ iestādes ANR, ANS ≥ 1,000/mm³, trombocīti ≥ 100 000/mm³, nav blastu vai promielocītu perifērajās asinīs, kaulu smadzeņu blasti ≤ 5%, < 5% mielocīti un metamielocīti perifērajās asinīs, bazofīlie leukocīti perifērajās asinīs < 20%, un slimība nav izplatījusies ārpus kaulu smadzenēm.

NEL: tādi paši kritēriji kā CHR gadījumā, bet ANS ≥ 500/mm³ un < 1 000/mm³ vai trombocīti ≥ 20 000/mm³ un ≤ 100 000/mm³.

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

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

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

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

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

1. pētījums

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

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

12. tabula: SPRYCEL efektivitāte III fāzes devas optimizācijas pētījumā pacientiem ar HML hroniskā fāzē, kuriem ir imatiniba rezistence vai nepanesamība (2 gadu rezultāti)^a

Visi pacienti	n=167
Pret imatinibu rezistentie pacienti	n=124
Hematoloģiskās atbildes reakcijas rādītājs^b (%) (95% TI)	
CHR	92% (86-95)
Citoģenētiskās atbildes reakcijas rādītājs (%)^c(95% TI)	
MCyR	
Visi pacienti	63% (56-71)
Pret imatinibu rezistentie pacienti	59% (50-68)
CCyR	
Visi pacienti	50% (42-58)
Pret imatinibu rezistentie pacienti	44% (35-53)
Nozīmīgas molekulāras atbildes reakcija CCyR^d sasniegušajiem pacientiem (%) (95% TI)	
Visi pacienti	69% (58-79)
Pret imatinibu rezistentie pacienti	72% (58-83)

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

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

^c Citoģenētiskās atbildes reakcijas kritēriji: pilnīga (0% Ph+ metafāžu) vai daļēja ($> 0-35\%$). MCyR (0-35%) – pilnīga + daļēja atbildes reakcija.

^d Nozīmīgas molekulāras atbildes reakcijas kritēriji: definēta kā BCR-ABL/kontroles transkripti $\leq 0,1\%$ perifēro asiņu paraugos, nosakot ar RQ-PCR palīdzību.

13. tabula: SPRYCEL ilgtermiņa efektivitāte 3. fāzes devas optimizācijas pētījumā: pacienti ar HML hroniskā fāzē, kuri ir rezistenti pret imatinibu vai to nepanesa
Minimālais novērošanas ilgums

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

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

^b Slimības progresēšana bija definēta kā leikocītu skaita palielināšanās, CHR vai MCyR zudums, Ph+ metafāžu skaita palielināšanās par $\geq 30\%$, apstiprināta AP/BP slimība vai nāve. PFS tika analizēta ārstētajā populācijā, un pacienti tika novēroti līdz dažādiem notikumiem, tai skaitā cita veida terapijas sākšanai.

Pamatojoties uz Kaplana-Meijera aprēķiniem, MCyR 18 mēnešus saglabājās 93% (95% TI: [88%-98%]).

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

2. pētījums

Pētījumā HML progresējošā fāzē un Ph+ ALL primārais mērķa kritērijs bija MaHR. Kopumā 611 pacienti tika randomizēti šādās dasatiniba grupās: 140 mg vienu reizi dienā vai 70 mg divas reizes dienā. Ārstēšanas ilguma mediāna bija aptuveni 6 mēneši (intervāls 0,03-31 mēnesis).

Novērtējot primāro mērķa kritēriju, shēma, kurā zāles tika lietotas vienu reizi dienā, parādīja līdzvērtīgu efektivitāti (efektivitāte nebija zemāka) kā shēma, kurā zāles tika lietotas divas reizes dienā (MaHR atšķirība 0,8%, 95% ticamības intervāls [-7,1% - 8,7%]). Tomēr shēmai, kurā lietoja 140 mg vienu reizi dienā, bija labāks drošums un panesamība.

Atbildes reakcijas rādītāji ir norādīti 14. tabulā.

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

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

^a Iegūtie 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 leikozu (NEL).
CHR (pilna hematoloģiskā atbildes reakcija): leikocīti $\leq$ iestādes ANR, ANS $\geq$ 1,000/mm³, trombocīti $\geq$ 100 000/mm³, nav blastu vai promielocītu perifērajās asinīs, kaulu smadzenēs blasti $\leq$ 5%, perifērajās asinīs mielocīti plus metamielocīti $<$ 5%, bazofīlie leukocīti perifērajās asinīs $<$ 20% un slimība nav izplatījusies ārpus kaulu smadzenēm.
NEL: tādi paši kritēriji kā CHR gadījumā, bet ANS $\geq$ 500/mm³ un $<$ 1 000/mm³ vai trombocīti $\geq$ 20 000/mm³ un $\leq$ 100 000/mm³.

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

TI = ticamības intervāls; ANR = augšējā normas robeža.

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

Pacientiem ar HML mieloīdo blastu fāzē, kuri tika ārstēti ar 140 mg vienu reizi dienā, MaHR ilguma mediāna bija 8 mēneši, PFS mediāna bija 4 mēneši, un kopējās dzīvildzes mediāna bija 8 mēneši.
Pacientiem ar HML limfocīdo blastu fāzē, kuri tika ārstēti ar 140 mg vienu reizi dienā, MaHR ilguma mediāna bija 5 mēneši, PFS mediāna bija 5 mēneši, un vidējā kopējā dzīvildze bija 11 mēneši.

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

Pediatriskā populācija

Pediatriskie pacienti ar HML

No 130 pacientiem ar HML hroniskā fāzē (HML HF), kas tika ārstēti divos pediatriskos pētījumos, I fāzes, atklāts, nerandomizētas devas pētījums un II fāzes, atklāts, nerandomizēts pētījums, 84 pacientiem (tikai no II fāzes pētījuma) tika pirmreizēji diagnosticēta HML hroniskā fāzē un 46 pacientiem (17 no I fāzes pētījuma un 29 no II fāzes pētījuma) bija iepriekšējās terapijas ar imatinibu rezistence vai nepanesība. Deviņdesmit septiņi no 130 pediatriskiem pacientiem ar HML hroniskā fāzē tika ārstēti ar SPRYCEL tabletēm 60 mg/m² vienu reizi dienā (maksimālā deva 100 mg vienu reizi dienā pacientiem ar augstu BSA). Pacienti tika ārstēti līdz slimības progresēšanai vai nepieļaujamai toksicitātei.

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

15. tabula: SPRYCEL efektivitāte pediatriem pacientiem ar HML hroniskā fāzē Kumulatīvā atbildes reakcija laika gaitā ar minimālo novērošanas periodu

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

^a Pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu HML hroniskā fāzē no II fāzes pediatrikā pētījuma, kas saņēma iekšķīgi tablešu formas.

^b Pacienti ar HML hroniskā fāzē ar rezistenci pret imatinibu vai tā nepanesību no I fāzes un II fāzes pediatriem pacientiem, kas saņēma iekšķīgi tablešu formas.

I fāzes pediatrikā pētījumā pēc vismaz 7 gadus ilga novērošanas perioda, 17 pacientiem ar HML hroniskā fāzē ar rezistenci pret imatinibu vai tā nepanesību vidējais PFS ilgums bija 53,6 mēneši, bet OS bija 82,4%.

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

II fāzes pediatrikā pētījumā 1 nesen diagnosticētam pacientam un 2 pacientiem ar rezistenci pret imatinibu vai tā nepanesību HML progresēja līdz blastu fāzei.

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

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

Pediatriiskie pacienti ar ALL

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

Šajā daudzcentru, vēsturiski kontrolētā 2. fāzes pētījumā ar dasatinibu, kas pievienots standarta ķīmijterapijai, 106 pediatriiskie pacienti ar nesen diagnosticētu Ph + ALL, no kuriem 104 pacientiem bija apstiprināts Ph + ALL, saņēma 60 mg/m² dasatiniba devu dienā nepārtrauktā devu režīmā līdz 24 mēnešiem kombinācijā ar ķīmijterapiju. Astoņdesmit divi pacienti saņēma tikai dasatiniba tabletes, un 24 pacienti saņēma dasatiniba pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai vismaz vienu reizi, no kuriem 8 saņēma tikai dasatiniba pulveri iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai. Fona ķīmijterapijas režīms bija tāds pats kā AIEOP-BFM ALL 2000 pētījumā izmantotais (ķīmijterapijas standarts vairāku aģentu ķīmijterapijas protokols). Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija 3 gadu dzīvildze bez notikumiem (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 bija balstīts 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. Kopumā dasatiniba vidējais terminālais eliminācijas pusperiods pacientiem ir aptuveni 5-6 stundas.

Dati no pētījuma veseliem indivīdiem, kuri saņēma vienu 100 mg devu dasatiniba 30 minūtes pēc augsta tauku satura maltītes, liecina par dasatiniba AUC palielināšanos vidēji par 14%. Zema tauku satura maltīte 30 minūtes pirms dasatiniba palielināja dasatiniba AUC vidēji par 21%. Novērotā ēdiena ietekme klīniski nozīmīgi neietekmē iedarbību. Lielākas dasatiniba iedarbības variācijas novēro tad, ja to lieto tukšā dūšā (variācijas koeficients 47%), nekā tad, ja to lieto pēc ēdienreizes ar zemu tauku saturu (variācijas koeficients 39%) vai pēc ēdienreizes ar augstu tauku saturu (variācijas koeficients 32%).

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

Izkliede

Pacientiem ir liels dasatiniba šķīstamais izkļiedes tilpums (2 505 l), variācijas koeficients (CV% 93%), kas norāda uz to, ka zāles plaši izplatās ekstravaskulāri. 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 farmakoloģiskā darbībā. CYP3A4 ir galvenais enzīms, kas nodrošina dasatiniba metabolismu.

Eliminācija

Dasatiniba vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ir 3 stundas līdz 5 stundas. Vidējais šķīstamais perorālais klīrenss ir 363,8 l/h (CV% 81,3%).

Eliminācija galvenokārt ir ar fecēm, pamatā metabolītu veidā. Pēc atsevišķas perorālas [¹⁴C]-iezīmētas dasatiniba devas aptuveni 89% devas tika eliminēts 10 dienās, atbilstoši 4% un 85% radioaktīvā izotopa tika konstatēts urīnā un fecēs. Dasatinibs neizmainītā veidā bija atbilstoši 0,1% un 19% no devas urīnā un fecēs, 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 vidējais C_{max} un AUC, pielāgots 70 mg devai, 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 vidējais C_{max} un AUC, pielāgots 70 mg devai, 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 pediatriskiem pacientiem ar leikosi vai lokalizētu audzēju (72, kas saņēma tablešu zāļu formu, un 32 pacientiem, kas saņēma pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai).

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

Bioekvivalences pētījums, kurā tika novērtēts pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai pret tabletes formu 77 pieaugušiem pacientiem, parādīja, ka pulvera iekšķīgi lietojamās suspensijas iedarbība bija par 19% mazāka nekā salīdzināmajām tabletēm. Koncentrācijas dati 32 pediatriskiem pacientiem, kurus ārstēja ar pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai ar 72 mg/m² devu, tika apvienoti ar datiem par tabletēm populācijas farmakokinētikas (PFK) analīzei, kas parādīja, ka pulvera iedarbība iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai iedarbība (nosakot vidējā laika koncentrāciju līdzsvara stāvoklī [C_{avg}]) devā 72 mg/m² bija aptuveni par 30% mazāka nekā tabletēm 60 mg/m² devā. Pamatojoties uz PFK modeli balstītu simulāciju, paredzams, ka uz ķermeņa masu balstīti pulvera iekšķīgi lietojamās suspensijas pakāpeniskas dozēšanas ieteikumi, kas norādīti pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas apraksta 4.2. apakšpunktā, paredz sasniegt līdzīgu iedarbību kā 60 mg/m² tabletes deva. Šie dati jāņem vērā, ja pacienti pāriet no tablešu lietošanas uz pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai vai otrādi.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

Galvenā toksiskā iedarbība bija kuņģa un zarnu traktā, asinsrades un limfātiskā 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 mazākā mērā novēroja pērtiķiem. Limfoidā toksicitāte žurkām ietvēra limfmezglu, liesas un aizkrūts dziedzera limfoīdo mazspēju un limfoīdo orgānu svara samazināšanos. Pārmaiņas kuņģa un zarnu traktā, hematopoētiskā un limfātiskā sistēmā bija atgriezeniskas pēc terapijas pārtraukšanas.

Izmaiņas nierēs pērtiķiem, kuri zāles saņēma 9 mēnešus, aprobežojās ar nieru pamatmineralizācijas pastiprināšanos. Ādas hemorāģijas novēroja akūtā, vienas 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 norādīja, ka tam ir spēja pagarināt sirds kambaru repolarizāciju (QT intervālu). Tomēr *in vivo* vienas devas pētījumā apzināti telemetrētiem pērtiķiem nenovēroja QT intervāla vai EKG līknes formas izmaiņas.

Dasatinibs nebija mutagēns *in vitro* bakteriālos šūnu testos (*Ames* testā) un nebija genotoksisks *in vivo* žurkām 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 tāpat inducēja embrioletalitāti un ar to saistītu metiena skaita samazināšanos žurkām, kā arī augļa skeleta izmaiņas žurkām un trušiēm. 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 ar devu samazināšanu un/vai dozēšanas shēmas izmaiņām. 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 deva 3 reizes pārsniedza cilvēkiem paredzēto un tika ievadīta pēc ieteicamās terapeitiskās devas (pamatojoties uz AUC).

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze

Karmelozes nātrija sāls

Simetikona emulsija

kas sastāv no:

- simetikona,
- polietilēnglikola sorbitāna tristearāta,
- polietoksilāta steāriāta,
- glicerīdiem,
- metilcelulozes,
- ksantāna sveķiem
- benzoscābes,
- sorbīnskābes,
- sērskābes.

Vīnskābe

Bezūdens nātrija citrāts

Nātrija benzoāts (E211)

Koloidālais, hidrofbais silīcijadioksīds

Jauktu ogu aromatizētājs [kas satur benzilspirtu, sēra dioksīdu (E220)]

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērta pudele
3 gadi.

Pēc pagatavošanas

Suspensija iekšķīgai lietošanai ir stabila 60 dienas. Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C). Nesasaldēt.

Pagatavotu suspensiju iekšķīgai lietošanai, kas sajaukta ar pienu, jogurtu, ābolu sulu vai ābolu biezeni, var uzglabāt temperatūrā līdz 25 ° C līdz 1 stundai.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Informācijai par uzglabāšanas nosacījumiem pēc zāļu pagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktu.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

120 ml augsta blīvuma polietilēna pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu, kas satur 33 g pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Iepakojuma lielums: 1 pudele.

Katrs iepakojums satur arī pudelē iespiežamu zema blīvuma polietilēna adapteri (PIBA) un 12 ml dozēšanas šļirci zāļu iekšķīgai lietošanai (polipropilēna šļirces cilindrs ar augsta blīvuma polietilēna šļirces virzuļa stieni) aizzīmogatā plastmasas maisiņā.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

SPRYCEL pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai pirms zāļu izsniegšanas pacientam ir jāizšķīdina farmaceitam vai kvalificētam veselības aprūpes speciālistam. Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai sastāv no pulvera maisījuma ar aktīvo vielu un palīgvielām, kas atrodas pudelē, kas paredzēta suspensijas pagatavošanai. Pēc pagatavošanas pudelē ir 99 ml suspensijas iekšķīgai lietošanai, no kuriem 90 ml ir paredzēti dozēšanai un ievadīšanai.

Rikojoties ar pulveri, ieteicams lietot lateksa vai nitrila cimdus, jo tas var nejauši izbirt no pudeles, tādējādi atbilstoši minimizēt risku iedarbībai uz ādu.

Norādījumi pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

SPRYCEL pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas jāpagatavo šādi:

Uzmanību: Ja Jums jāpagatavo vairāk nekā viena pudele, vienlaikus pagatavojiet vienu pudeli.

Pirms gatavošanas uzsākšanas nomazgājiet rokas. Šī procedūra jāveic uz tīras virsmas.

1. solis: Uzmanīgi pasitiet pa pudeles apakšu (satur 33 g SPRYCEL pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai), lai pulveris sabirtu pudeles apakšējā daļā. Noņemiet bērniem neatveramu vāciņu un folijas blīvējumu. Pudelei pievienojiet 77,0 ml attīrīta ūdens un cieši noslēdzat ar vāciņu.

2. solis: Nekavējoties apgrieziet pudeli un enerģiski kratiet vismaz 60 sekundes, lai iegūtu viendabīgu suspensiju. Ja joprojām redzami kunkuļi, turpiniet kratīt līdz tie izzūd. Šādā veidā tiek iegūts 90 ml (ievadāmais tilpums) 10 mg / ml SPRYCEL iekšķīgi lietojamas suspensijas.

3. solis: Noņemiet vāciņu, ievietojiet pudelē iespiežamu adapteri (PIBA) pudeles kaklā un cieši noslēdziet pudeli ar bērniem neatveramu vāciņu.

4. solis: Uz pudelītes etiķetes uzrakstiet pagatavotās iekšķīgi lietojamas suspensijas derīguma termiņa beigas (pagatavotas iekšķīgi lietojamas suspensijas derīguma termiņš ir 60 dienas pēc pagatavošanas).

5. solis: Izniedziet pudeli ar ievietoto PIBA, lietošanas pamācību un iekšķīgi lietojamo dozēšanas šļirci zāļu perorālai ievadīšanai oriģinālajā iepakojumā pacientam vai viņa aprūpētājam. Atgādiniet pacientam vai aprūpētājam, lai pirms katras lietošanas reizes pudeli kārtīgi sakrata.

Instrukcijas pacientam ievadīšanai

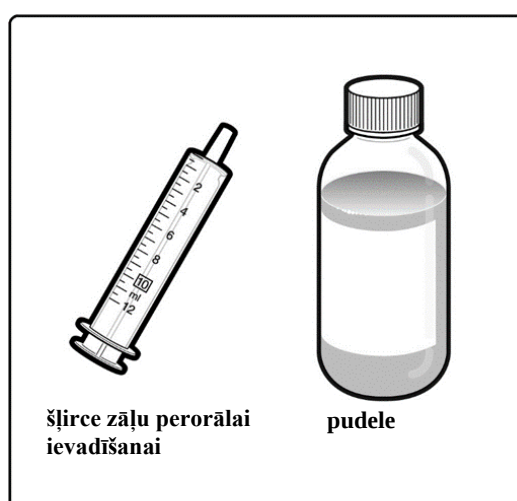
- Lietojiet SPRYCEL suspensiju iekšķīgai lietošanai tukšā dūšā vai pēc ēšanas.
- Nomazgājiet rokas pirms un pēc katras lietošanas reizes.
- Sagatavoto suspensiju iekšķīgai lietošanai uzglabājiet ledusskapī (2°C - 8°C). Nesasaldēt.
- Pārbaudiet kopējo parakstīto devu un nosakiet mililitru daudzumu (ml), kas Jums būs nepieciešams.
- Ja nepieciešamais daudzums pārsniedz 11 ml, tas jāsadala 2 devās, kā norādīts 16. tabulā.

16. tabula: Kā sadalīt iekšķīgi lietojamās suspensijas devu, kas ir lielāka par 11 ml

Kopējā parakstītā deva (ml)	Pirmā deva (ml)	Otrā deva (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Pirms SPRYCEL iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanas pacientam, sagatavojiet šādas lietas:

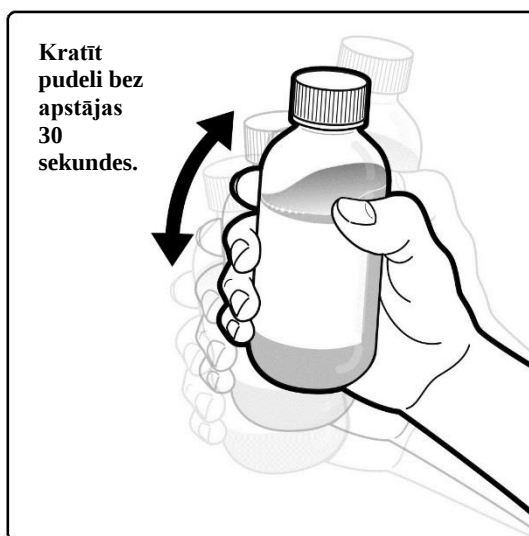
- Papīra dvieli
- 1 SPRYCEL suspensija iekšķīgai lietošanai pudele ar baltu vai dzeltenu necaurspīdīgu suspensiju.
- 12-ml šļirce zāļu perorālai ievadīšanai ar pudeli.
- Neliela tvertne, kas pildīta ar ūdeni šļirces skalošanai.



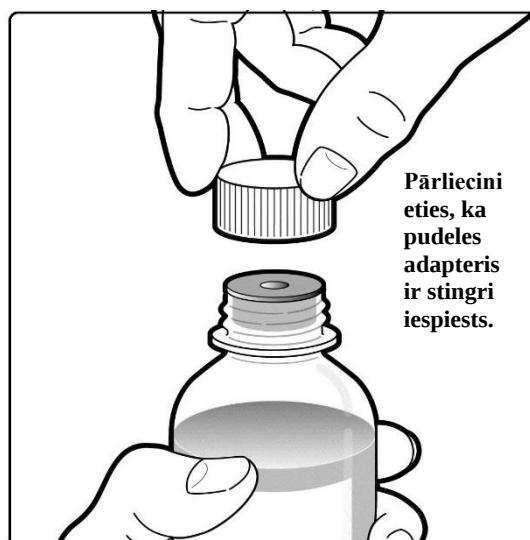
Uzmanīgi sagatavojiet SPRYCEL iekšķīgi lietojamo suspensiju ievadišanai, nosakiet devu un uzpildiet šļirci, šādi:

1. Sajauciet SPRYCEL iekšķīgi lietojamo suspensiju slēgtā pudelē, kratot 30 sekundes.

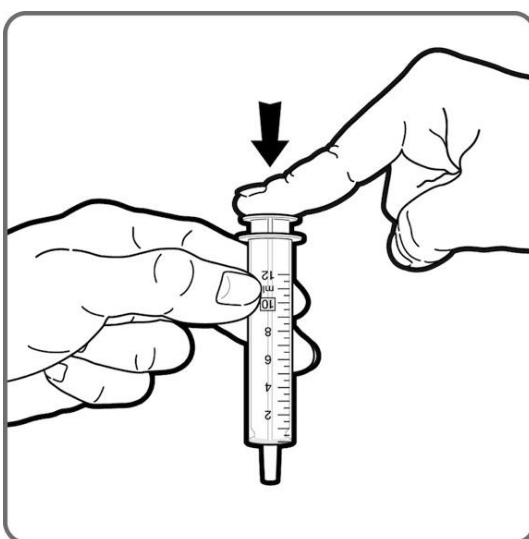
- Pirms katras lietošanas reizes kārtīgi sakratiet.



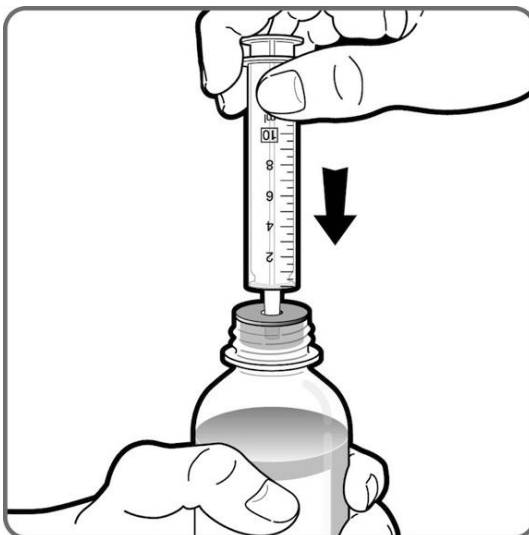
2. Noņemiet vāciņu no pudeles. Pārļiecinieties, ka šļirces ievietošanas pudelē pievienotais adapteris stingri iespiests pudelē.



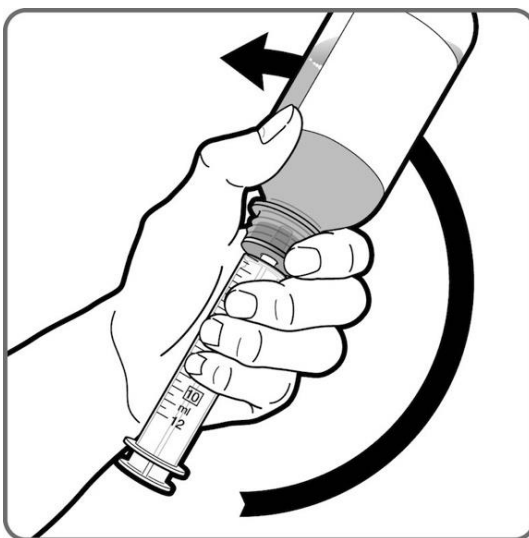
3. Pirms sākat lietot šļirci, apskatiet mērījumus šļirces pusē, lai Jūs varētu redzēt, cik daudz tā jāuzpilda, pirms sākat lietot šļirci. Ņemiet vērā, ka šļirces marķējums ir ml. Atrodiet marķējumu, kas atbilst Jūsu ārsta parakstītajai devai. Pirms katras lietošanas pārļiecinieties, vai šļirces virzuļa virzītājs ir nospiests līdz šļirces apakšai.



4. Pudelei atrodoties vertikālā stāvoklī stingri ievietojiet šļirces galu pudeles adapterī.

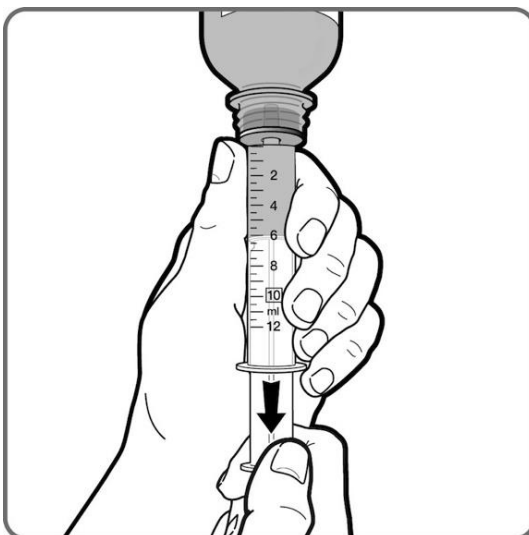


5. Turot šļirces galu pudelē, pagrieziet pudeli ar šļirci otrādi.

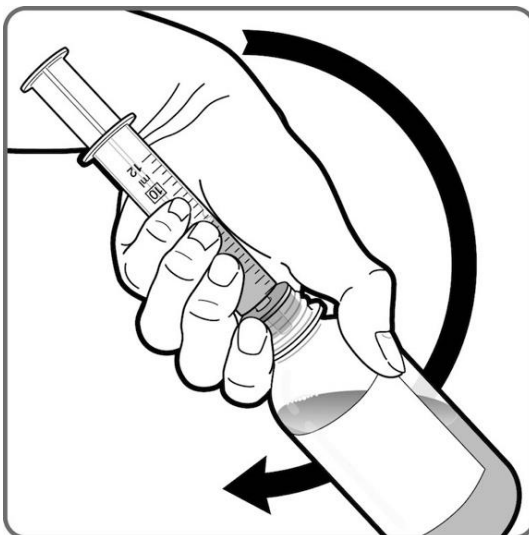


6. Lēni ievelciet SPRYCEL iekšīgi lietojamās suspensijas daudzumu, pavelkot šļirces virzuli, līdz tas sasniedz norādītās devas marķējumu.

- Turiet virzuli, lai tas neizkustētos. Iespējams, ka pastāv vakuums velkot virzuli atpakaļ cilindrā.
- Ja nevarat uzpildīt ar vienu pudeli, lietojiet otru pudeli, lai iepildītu visu paredzēto devu. Pārliecinieties, ka otra pudele ir sakratīta pirms lietošanas.



7. Turiet šļirces galu pudelē, pagriežiet pudeli ar šļirci atkal vertikāli.



8. Uzmanīgi izņemiet šļirci no pudeles, nenospiežot virzuli.



9. Pacientam atrodoties vertikālā stāvoklī, ievietojiet šļirces galu mutē starp mutes atveri un mēli. Lēnām spiediet virzuli uz leju, līdz tiek ievadīta visa deva.

- Pārbaudiet, vai pacients ir norijis visu devu.
- Ja nepieciešama otra deva, lai nodrošinātu kopējo parakstīto devu, atkārtojiet 3.-10. soļus.
- Uzlieciet vāciņu atpakaļ uz pudeles un cieši aizveriet to. Uzglabāt vertikāli.

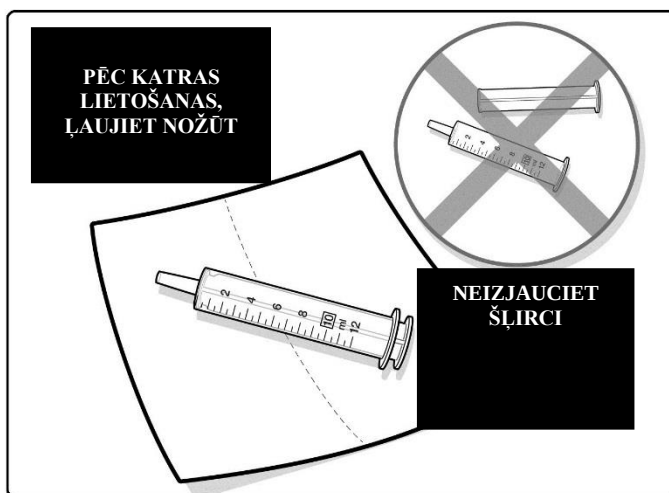
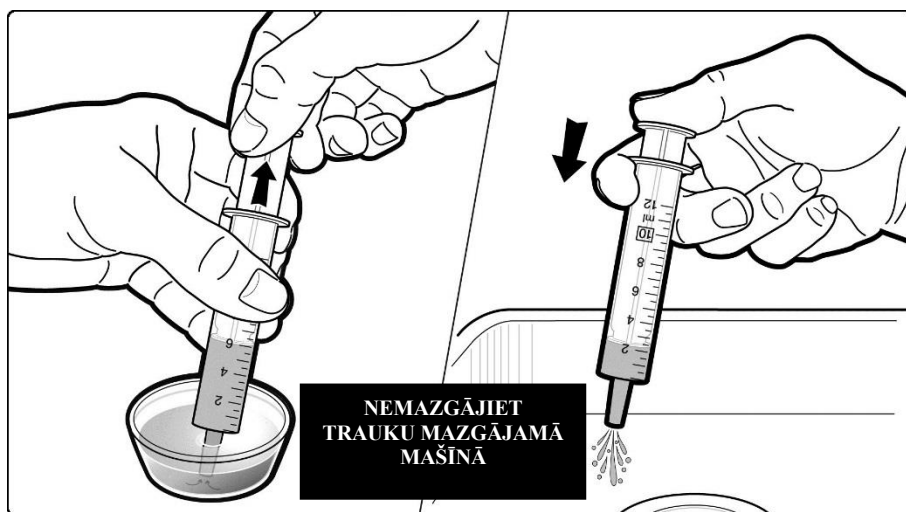


10. Mazgājiet šļircis ārpusi un iekšpusi ar ūdeni un pēc katras lietošanas ļaujiet tai nožūt, lai varētu lietot atkārtoti nākošajā dienā.

- **Nemazgājiet trauku mazgājamā mašīnā.**

- **Neizjauciet šļirci atsevišķās daļās, lai izvairītos no tās sabojāšanas.**

11. Norādījumus par neizlietoto zāļu, šļircis un pudeles likvidēšanu skatīt lietošanas instrukcijā (skatīt 5. punktu "Kā uzglabāt SPRYCEL").



Pēc pagatavošanas suspensiju iekšķīgai lietošanai drīkst ievadīt tikai ar dozēšanas šļirci zāļu iekšķīgai lietošanai, kas ir komplektā katram iepakojumam. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/06/363/016

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2006. gada 20. novembris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016.gada 15. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://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. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

SPRYCEL 50 mg apvalkotās tabletes
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

SPRYCEL 10 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15, Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare, V14 DD39
Īrija

B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

▪ Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

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

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

▪ Riska pārvaldības plāns (RPP)

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

**PUDELES IEPAKOJUMA ĀRĒJĀS KASTĪTE UN ETIĶETE
BLISTERA IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KASTĪTE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SPRYCEL 20 mg apvalkotās tabletes
Dasatinib

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

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg dasatiniba (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/06/363/004 - 56 apvalkotās tabletes (blisteri)
EU/1/06/363/007 - 60 x 1 apvalkotās tabletes (dozējamo vienību blisteri)
EU/1/06/363/001 - 60 apvalkotās tabletes (pudele)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ārējā kastīte:
sprycel 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Ārējā kastīte:
2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA
--

Ārējā kastīte:

PC

SN

NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SPRYCEL 20 mg tabletes
Dasatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

kalendāriepakojums:

Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piektdiena
Sestdiena
Svētdiena

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

**PUDELES IEPAKOJUMA ĀRĒJĀS KASTĪTE UN ETIĶETE
BLISTERA IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KASTĪTE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SPRYCEL 50 mg apvalkotās tabletes
Dasatinib

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

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg dasatiniba (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 apvalkotās tabletes
60 x 1 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/06/363/005 - 56 apvalkotās tabletes (blisteri)
EU/1/06/363/008 - 60 x 1 apvalkotās tabletes (dozējamo vienību blisteri)
EU/1/06/363/002 - 60 apvalkotās tabletes (pudele)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ārējā kastīte:
sprycel 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Ārējā kastīte:
2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Ārējā kastīte:
PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**BLISTERIS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

SPRYCEL 50 mg tabletes
Dasatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

kalendāriepakojums:

Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piektdiena
Sestdiena
Svētdiena

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

**PUDELES IEPAKOJUMA ĀRĒJĀS KASTĪTE UN ETIĶETE
BLISTERA IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KASTĪTE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SPRYCEL 70 mg apvalkotās tabletes
Dasatinib

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

Katra apvalkotā tablete satur 70 mg dasatiniba (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 apvalkotās tabletes
60 x 1 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/06/363/006 - 56 apvalkotās tabletes (blisteri)
EU/1/06/363/009 - 60 x 1 apvalkotās tabletes (dozējamo vienību blisteri)
EU/1/06/363/003 - 60 apvalkotās tabletes (pudele)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ārējā kastīte:
sprycel 70 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Ārējā kastīte:
2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Ārējā kastīte:
PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**BLISTERIS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

SPRYCEL 70 mg tabletes
Dasatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

kalendāriepakojums:

Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piektdiena
Sestdiena
Svētdiena

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

**PUDELES IEPAKOJUMA ĀRĒJĀS KASTĪTE UN ETIĶETE
BLISTERA IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KASTĪTE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SPRYCEL 80 mg apvalkotās tabletes
Dasatinib

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

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg dasatiniba (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 x 1 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/06/363/013 - 30 x 1 apvalkotās tabletes (dozējamo vienību blisteri)
EU/1/06/363/012 - 30 apvalkotās tabletes (pudele)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA RECEPŠU ZĀLES.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ārējā kastīte:
sprycel 80 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Ārējā kastīte:
2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA
--

Ārējā kastīte:

PC

SN

NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SPRYCEL 80 mg tabletes
Dasatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

**PUDELES IEPAKOJUMA ĀRĒJĀS KASTĪTE UN ETIĶETE
BLISTERA IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KASTĪTE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SPRYCEL 100 mg apvalkotās tabletes
Dasatinib

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

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg dasatiniba (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 x 1 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/06/363/011 - 30 x 1 apvalkotās tabletes (dozējamo vienību blisteri)
EU/1/06/363/010 - 30 apvalkotās tabletes (pudele)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ārējā kastīte:
sprycel 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Ārējā kastīte:
2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Ārējā kastīte:

PC

SN

NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**BLISTERIS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

SPRYCEL 100 mg tabletes
Dasatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

**PUDELES IEPAKOJUMA ĀRĒJĀS KASTĪTE UN ETIĶETE
BLISTERA IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KASTĪTE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SPRYCEL 140 mg apvalkotās tabletes
Dasatinib

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

Katra apvalkotā tablete satur 140 mg dasatiniba (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 x 1 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/06/363/015 - 30 x 1 apvalkotās tabletes (dozējamu vienību blisteri)
EU/1/06/363/014 - 30 apvalkotās tabletes (pudele)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ārējā kastīte:
sprycel 140 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Ārējā kastīte:
2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Ārējā kastīte:
PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**BLISTERIS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

SPRYCEL 140 mg tabletes
Dasatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KASTĪTE UN ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SPRYCEL 10 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
Dasatinib

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

Viena iekšķīgi lietojamās suspensijas pudele satur 990 mg dasatiniba (monohidrāta veidā).
Pēc atšķaidīšanas katra pudele satur 99 ml iekšķīgi lietojamās suspensijas. Katrs iekšķīgi lietojamas suspensijas ml satur 10 mg dasatiniba (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: satur saharozi, nātriju, nātrija benzoātu, benzoscābi, benzilspirtu un sēra dioksīdu (E220).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

Ārējā kastīte:

1 pudele ar 33g pulvera

1 pudeles adapteris

1 iekšķīgi lietojama šļirce

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

Pēc atšķaidīšanas, pirms katras lietošanas reizes kārtīgi sakratīt pudeli.

Izmantojiet iepakojumā iekļauto šļirci 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

Pulveris: Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Pēc atšķaidīšanas: uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt. Neizmantoto atlikumu jāiznīcina 60 dienas pēc konstitūcijas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/06/363/016

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ārējā kastīte:
sprycel 10 mg/ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Ārējā kastīte:
2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA
--

Ārējā kastīte:

PC

SN

NN

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

SPRYCEL 20 mg apvalkotās tabletes
SPRYCEL 50 mg apvalkotās tabletes
SPRYCEL 70 mg apvalkotās tabletes
SPRYCEL 80 mg apvalkotās tabletes
SPRYCEL 100 mg apvalkotās tabletes
SPRYCEL 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, vaicāiet 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 SPRYCEL un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms SPRYCEL lietošanas
3. Kā lietot SPRYCEL
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt SPRYCEL
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir SPRYCEL un kādam nolūkam tās lieto

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

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par SPRYCEL darbību vai kāpēc šīs zāles tika Jums parakstītas, jautāiet savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms SPRYCEL lietošanas

Nelietojiet SPRYCEL 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 SPRYCEL lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

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

- ja Jums parādās **apgrūtināta elpošana, sāpes krūtīs vai klepus** SPRYCEL lietošanas laikā: tas var liecināt par šķidruma aizturi plaušās vai krūšu kurvī (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 SPRYCEL var izraisīt B hepatīta atkārtēšanos, kas dažos gadījumos var izraisīt nāvi. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts rūpīgi izmeklēs pacientus, vai viņiem nav šīs infekcijas pazīmju.
- Ja Jums, lietojot SPRYCEL, rodas zilumi, asiņošana, drudzis, nogurums un apjukums, sazinieties ar savu ārstu. Tās var būt asinsvadu bojājumu pazīmes, ko sauc par trombotisko mikroangiopātiju (TMA).

Ārsts regulāri sekos Jūsu stāvoklim, lai kontrolētu, vai SPRYCEL ir vēlamā iedarbība. Jums regulāri veiks arī asins analīzes, kamēr lietojat SPRYCEL.

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles un SPRYCEL

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

SPRYCEL galvenokārt pārveidojas aknās. Noteiktas zāles var ietekmēt SPRYCEL iedarbību, ja tās lieto vienlaicīgi.

Šīs zāles nav jālieto ar SPRYCEL:

- *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 sekrēciju**;
- *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 (**antacīdi**, piemēram, alumīnija hidroksīds vai magnija hidroksīds), **2 stundas pirms vai 2 stundas pēc SPRYCEL lietošanas.**

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

SPRYCEL kopā ar uzturu un dzērienu

Nelietojiet SPRYCEL kopā ar greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai Jums ir aizdomas, ka ir iestājusies grūtniecība, **pasakiet to ārstam nekavējoties. SPRYCEL nedrīkst lietot grūtniecības laikā**, ja tikai tas nav absolūti nepieciešams. Ārsts pārrunās ar Jums SPRYCEL lietošanas grūtniecības laikā potenciālo risku. Gan vīrietim, gan sievietei SPRYCEL lietošanas laikā ieteiks lietot efektīvu kontracepciju.

Informējiet ārstu, ja barojat bērnu ar krūti. Jums jāpārtrauc bērna barošana ar krūti, kamēr lietojat SPRYCEL.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

SPRYCEL satur laktozi.

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

3. Kā lietot SPRYCEL

SPRYCEL parakstīs tikai ārst, kuram ir pieredze leikozes ārstēšanā. Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam. SPRYCEL ir paredzēts pieaugušajiem un bērniem vismaz 1 gada vecuma.

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

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

Bērniem ar HML hroniskā fāzē vai Ph+ ALL dozē, pamatojoties uz ķermeņa masu. SPRYCEL lieto iekšķīgi vienu reizi dienā vai nu SPRYCEL tablešu veidā, vai SPRYCEL pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai veidā. SPRYCEL 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.

Jūsu ārsts izlems par pareizo zāļu formu un devu, ņemot vērā Jūsu svaru, jebkuras blakusparādības un reakciju uz ārstēšanu. Sākotnējā SPRYCEL 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.

SPRYCEL nav devu ieteikumu bērniem līdz 1 gada vecumam.

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

Tabletes var būt kalendārblisteru iepakojumā. Tie ir blisteri, uz kuriem ir norādītas nedēļas dienas. Ar bultām tiek apzīmētas nākošās tabletes, kas jālieto saskaņā ar Jūsu ārstēšanas grafiku.

Kā lietot SPRYCEL

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

Īpaši norādījumi par rīkošanos ar SPRYCEL

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

Cik ilgi lietot SPRYCEL

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

Ja esat lietojis SPRYCEL vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot SPRYCEL

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam 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 krūtīs, kļūst grūti elpot, parādās klepus un ģibonis**;
- ja Jums parādās **negaidīta asiņošana vai zilumi**, ja nav bijuši savainojumi;
- 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 kakla gļotāda, ir ādas un/vai gļotādas pārklāšanās ar pūslīšiem vai lobīšanās.

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 pārtraukšanas laikā vai pēc tās), sāpes vēderā.
- **Izmeklējumi var uzrādīt**: samazinātu trombocītu skaitu, samazinātu balto asins šūnu skaitu (neitropēnija), anēmiju, šķidrumu ap plaušām.

Biežas blakusparādības (var ietekmēt 1 no 10 cilvēkiem)

- **Infekcijas**: pneimonija, herpes vīrusa infekcija (tai skaitā citomegalovīrusa — CMV), augšējo elpceļu infekcija, nopietna asins vai audu infekcija (tai 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, uzpūsts jeb izspiedies vēders, resnās zarnas iekaisums, aizcietējums, grēmas, čūlas mutē, ķermeņa masas palielināšanās, ķermeņa masas samazināšanās, gastrīts.
- **Āda, mati, acis, vispārēji**: tirpas, ādas nieze, sausa āda, pinnes, ādas iekaisums, pastāvīgs troksnis ausīs, matu izkrišana, pastiprināta svīšana, redzes traucējumi (tai skaitā neskaidra redze un traucēta redze), sausuma sajūta acīs, asinsizplūdums, depresija, bezmiegs, pietvīkums, reibonis, sasitums (zilumu veidošanās), ēstgribas trūkums, miegainība, vispārēja tūska.
- **Sāpes**: sāpes locītavās, muskuļu vājums, sāpes krūšu kurvī, sāpes ap plaukstām un pēdām, drebuļi, muskuļu un locītavu stīvums, muskuļu spazmas.
- **Izmeklējumi var uzrādīt**: šķidrumu ap sirdi, šķidrumu ap plaušām, aritmiju, neitropēniju ar drudzi, kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, augstu urīnskābes līmeni asinīs.

Retākas blakusparādības (var ietekmēt 1 no 100 cilvēkiem)

- **Sirds un plaušas**: miokarda infarkts (tai skaitā ar letālu iznākumu), sirds (saistaudu apvalka) apvalka iekaisums, neregulārs sirdsdarbības ritms, sāpes krūšu kurvī, jo sirds netiek pietiekami apgādāta ar asinīm (stenokardija), zems asinsspiediens, elpceļu sašaurināšanās, kas var izraisīt elpošanas traucējumus, 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 atvilkis (stāvoklis, kad daļa kuņģa skābes un pārejā satura nonāk atpakaļ rīklē).

- **Āda, mati, acis, vispārēji:** alerģiska reakcija, tai skaitā jutīgi, sarkani mezgli ādā (mezglainā eritēma), trauksme, apjukums, garastāvokļa svārstības, samazināta dzimumdzīve, gībšana, trīce, acs iekaisums, kas izraisa apsārtumu un sāpes, ādas slimība, kurai raksturīgi sāpīgi, sarkani, labi norobežoti plankumi, kā arī pēkšņs drudzis un palielināts leukocītu skaits (neitrofilā dermatoze), dzirdes zudums, jutība pret gaismu, redzes traucējumi, pastiprināta acu asarošana, ādas krāsas pārmaiņas, zemādas taukaisu 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 vairogdziedzeru darbība, līdzsvara traucējumi staigājot, osteonekroze (slimība, kad raksturīga vājāka kaulaudu apasiņošana, kas savukārt var izraisīt kaulaudu zudumu un bojāeju), artrīts, visa ķermeņa ādas tūska.
- **Sāpes:** vēnas iekaisums, kas var izraisīt apsārtumu, jutību un pietūkumu, cīpslas iekaisums.
- **Galvas smadzenes:** atmiņas zudums.
- **Izmeklējumi var uzrādīt:** patoloģiskus asins analīžu rezultātus un iespējamus nieru darbības traucējumus, ko izraisa audzēja bojāejas atkritumvielas (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, olbaltumvielas urīnā, paaugstinātu kreatīna fosfokināzes (enzīms, kas atrodas galvenokārt sirdī, smadzenēs un skeleta muskuļos) līmeni, paaugstinātu troponīna līmeni (troponīns ir enzīms, kas galvenokārt atrodams sirdī un skeleta muskuļos), paaugstinātu gamma-glutamīltransferāzes līmeni (gamma-glutamīltransferāze ir enzīms, kas galvenokārt atrodams aknās), pienaina izskata šķidrumu ap plaušām (hilotoraksu).

Retas blakusparādības (var ietekmēt 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 koronāro artēriju slimība, sirds un plaušu apvalku audu iekaisums, asins trombu veidošanās, asins trombu veidošanās plaušās.
- **Gremošanas traucējumi:** neaizstājamu 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 liela vairogdziedzeru aktivitāte, vairogdziedzeru iekaisums, ataksija (muskuļu koordinācijas traucējumi), iešanas traucējumi, spontāns aborts, ādas asinsvadu iekaisums, ādas fibroze.
- **Galvas smadzenes:** insults, īslaicīga neiroloģisku traucējumu epizode, ko izraisa apasiņošanas traucējumi, sejas nerva paralīze, demence.
- **Imūnsistēma:** smagas alerģiskas reakcijas.
- **Skeleta-muskuļu sistēma un saistaudi:** aizkavēta noapaļoto galu, kas veido locītavas (epifizes) slēgšanās; lēnāka vai kavētā augšana.

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

- plaušu iekaisums;
- kuņģa vai zarnu asiņošana, kas var būt letāla;
- B hepatīta infekcijas atkārtošanās (reaktivācija), ja iepriekš bijis B hepatīts (aknu infekcija);
- drudzis, pūslīši uz ādas un gļotādu čūlas.
- 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), tostarp samazināts sarkano asins šūnu skaits, samazināts trombocītu skaits un asins recekļu veidošanās.

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

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, **konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu**. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām

arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju*. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt SPRYCEL

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles etiķetes, 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 SPRYCEL satur

- Aktīvā viela ir dasatinibs. Katra apvalkotā tablete satur 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg vai 140 mg dasatiniba (monohidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir:
 - *tabletes kodols*: laktozes monohidrāts (skatīt 2. sadaļu "SPRYCEL satur laktozi"); mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, hidroksipropilceluloze, magnija stearāts;
 - *apvalks*: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), makrogols 400.

SPRYCEL ārējais izskats un iepakojums

SPRYCEL 20 mg: apvalkotā tablete ir balta vai gandrīz balta, abpusēji izliekta, apaļa tablete ar uzrakstu "BMS" vienā pusē un "527" otrā pusē.

SPRYCEL 50 mg: apvalkotā tablete ir balta vai gandrīz balta, abpusēji izliekta, ovāla tablete ar uzrakstu "BMS" vienā pusē un "528" otrā pusē.

SPRYCEL 70 mg: apvalkotā tablete ir balta vai gandrīz balta, abpusēji izliekta, apaļa tablete ar uzrakstu "BMS" vienā pusē un "524" otrā pusē.

SPRYCEL 80 mg: apvalkotā tablete ir balta vai gandrīz balta, abpusēji izliekta, trīsstūrveida tablete ar uzrakstu "BMS 80" vienā pusē un "855" otrā pusē.

SPRYCEL 100 mg: apvalkotā tablete ir balta vai gandrīz balta, abpusēji izliekta, ovāla tablete ar uzrakstu "BMS 100" vienā pusē un "852" otrā pusē.

SPRYCEL 140 mg: apvalkotā tablete ir balta vai gandrīz balta, abpusēji izliekta, apaļa tablete ar uzrakstu "BMS 140" vienā pusē un "857" otrā pusē.

SPRYCEL 20 mg, 50 mg vai 70 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas kartona kastītēs, kas satur 56 apvalkotās tabletes 4 kalendārajos blisteros ar 14 apvalkotām tabletēm katrā, un kartona kastītēs, kas satur 60 x 1 apvalkotās tabletes perforētos dozējamu vienību blisteros. Tās ir pieejamas arī pudelēs, kas noslēgtas ar bērniem neatveramu vāciņu un satur 60 apvalkotās tabletes. Katrā kartona kastītē ir viena pudele.

SPRYCEL 80 mg, 100 mg vai 140 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas kartona kastītēs, kas satur 30 x 1 apvalkotās tabletes perforētos dozējamu vienību blisteros. Tās ir pieejamas arī pudelēs, kas noslēgtas ar bērniem neatveramu vāciņu un satur 30 apvalkotās tabletes. Katrā kartona kastītē ir viena pudele.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

Ražotājs

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.emea.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

SPRYCEL 10 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai 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, vaicāiet 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 iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir SPRYCEL un kādam nolūkam tās lieto

SPRYCEL satur aktīvo vielu dasatinibu. Šīs zāles lieto, lai ārstētu hronisku mieloleikozi (HML) un Filadelfijas hromosomas pozitīvu (Ph+) akūtu limfoleikozi (ALL) pusaudžiem un bērniem vismaz no viena gada vecuma. Leikoze ir balto asinsšūnu vēzis. Baltās šūnas parasti palīdz organismam cīnīties ar infekciju. Cilvēkiem ar HML baltās šūnas, ko sauc par granulocītiem, sāk augt nekontrolēti. SPRYCEL kavē šo leikozes šūnu augšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par SPRYCEL darbību vai kāpēc šīs zāles tika Jums vai Jūsu bērnam parakstītas, jautājiet savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms SPRYCEL lietošanas

Nelietojiet SPRYCEL šādos gadījumos:

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

Ja Jūs vai Jūsu bērns varētu būt alerģisks, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms SPRYCEL lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jūs lietojat **zāles asins šķidrināšanai** vai zāles pret asins recekļu veidošanos (skatīt „Citas zāles un SPRYCEL”);
- ja Jums ir vai kādreiz bija aknu vai sirds slimības;
- ja Jums parādās **apgrūtināta elpošana, sāpes krūtīs vai klepus** SPRYCEL lietošanas laikā: tas var liecināt par šķidruma aizturi plaušās vai krūšu kurvī (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 SPRYCEL 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 SPRYCEL, rodas zilumi, asiņošana, drudzis, nogurums un apjukums, sazinieties ar savu ārstu. Tās var būt asinsvadu bojājumu pazīmes, ko sauc par trombotisko mikroangiopātiju (TMA).

Ārsts regulāri sekos Jūsu stāvoklim, lai kontrolētu, vai SPRYCEL ir vēlamā iedarbība. Jums vai Jūsu bērnam regulāri veiks arī asins analīzes, kamēr lietojat SPRYCEL.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem, kas jaunāki par vienu gadu.

Bērniem, kuri lieto SPRYCEL, rūpīgi uzraudzīs kaulu augšanu un attīstību.

Citas zāles un SPRYCEL

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuri ir lietojāt pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

SPRYCEL galvenokārt pārveidojas aknās. Noteiktas zāles var ietekmēt SPRYCEL iedarbību, ja tās lieto vienlaicīgi.

Šīs zāles nav jālieto ar SPRYCEL:

- *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 sekrēciju**;
- *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 (**antacīdi**, piemēram, alumīnija hidroksīds vai magnija hidroksīds), **2 stundas pirms vai 2 stundas pēc SPRYCEL lietošanas**.

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

SPRYCEL kopā ar uzturu un dzērienu

Nelietojiet SPRYCEL kopā ar greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai Jums ir aizdomas, ka ir iestājusies grūtniecība, **pasakiet to ārstam nekavējoties**. SPRYCEL **nedrīkst lietot grūtniecības laikā**, ja tikai tas nav absolūti nepieciešams.

Ārsts pārrunās ar Jums SPRYCEL lietošanas grūtniecības laikā potenciālo risku.

Gan vīrietim, gan sievietei SPRYCEL lietošanas laikā ieteiks lietot efektīvu kontracepciju.

Informējiet ārstu, ja barojat bērnu ar krūti. Jums jāpārtrauc bērna barošana ar krūti, kamēr lietojat SPRYCEL.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

SPRYCEL satur saharozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesamība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu. Satur 0,29 g saharozes iekšķīgi lietojamās suspensijas vienā ml. Tas jāņem vērā pacientiem ar cukura diabētu. Var kaitēt zobiem.

SPRYCEL satur nātriju

Šīs zāles satur 2,1 mg nātrija (galvenā ēdiena gatavošanas sastāvdaļa/sāls) vienā ml SPRYCEL iekšķīgi lietojamās suspensijas. Pie maksimālās dienas devas 16 ml suspensijas iekšķīgai lietošanai tas ir līdzvērtīgi 1,7% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

SPRYCEL satur benzoscābi un benzoātu

SPRYCEL satur 0,25 mg benzoscābes katrā ml iekšķīgi lietojamas suspensijas ml un 0,25 mg nātrija benzoāta katrā ml iekšķīgi lietojamas suspensijas ml.

Benzoscābes/benzoāta sāls var pastiprināt dzelti (dzeltena āda un acis) jaundzimušajiem (līdz 4 nedēļu vecumam).

SPRYCEL satur benzilspirtu

SPRYCEL satur 0,017 mg benzilspirta katrā iekšķīgi lietojamas suspensijas ml.

Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

SPRYCEL lietošana nav ieteicama grūtniecības laikā. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas nepieciešams tādēļ, ka liels daudzums benzilspirta var uzkrāties Jūsu organismā un izraisīt blakusparādības (ko sauc par metabolisko acidozi).

Ja Jums ir aknu vai nieru slimība, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas nepieciešams tādēļ, ka liels daudzums benzilspirta var uzkrāties Jūsu organismā un izraisīt blakusparādības (ko sauc par metabolisko acidozi).

SPRYCEL satur sēra dioksīdu (E220)

Reti var izraisīt smagas paaugstinātas jutības reakcijas un bronhospazmu.

3. Kā lietot SPRYCEL

SPRYCEL parakstīs tikai ārsts, kuram ir pieredze leikozes ārstēšanā. Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

SPRYCEL iekšķīgi lietojamo suspensiju lieto vienu reizi dienā. Jūsu ārsts noteiks pareizo devu, ņemot vērā Jūsu ķermeņa masu. SPRYCEL devu aprēķina, ņemot vērā ķermeņa masu, kā parādīts zemāk:

Ķermeņa masa (kg)	Dienas deva, ml (mg)
no 5 līdz mazāk nekā 10 kg	4 ml (40 mg)
no 10 līdz mazāk nekā 20 kg	6 ml (60 mg)
20 līdz mazāk nekā 30 kg	9 ml (90 mg)
no 30 līdz mazāk nekā 45 kg	10,5 ml (105 mg)
vismaz 45 kg	12 ml (120 mg)

SPRYCEL ir pieejams arī tablešu formā lietošanai pieaugušajiem un bērniem no viena gada vecuma, kuri sver vairāk 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. Jūsu ārsts izlems par pareizo zāļu formu un devu, ņemot vērā Jūsu svaru, jebkuras blakusparādības un reakciju uz ārstēšanu.

SPRYCEL nav devu ieteikumu bērniem līdz 1 gada vecumam.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanu, ārsts var ieteikt lielāku vai mazāku devu, vai pat uz neilgu laiku apturēt ārstēšanu.

Kā lietot SPRYCEL

Pirms izsniegšanas Jums, farmaceits vai kvalificēts veselības aprūpes speciālists sagatavos (sajauks šķidrums formā) SPRYCEL pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai SPRYCEL suspensijas iekšķīgai lietošanai formā.

Lietojiet SPRYCEL katru dienu vienā un tajā pašā laikā. To var lietot ēšanas laikā vai starp ēdienreizēm. SPRYCEL iekšķīgi lietojamo suspensiju var sajaukt ar pienu, jogurtu, ābolu sulu vai ābolu biezeni.

Skatīt "Lietošanas instrukciju pacientam" lietošanas instrukcijas beigās, kā lietot SPRYCEL iekšķīgi lietojamās suspensijas devu.

Īpaši norādījumi par rīkošanos ar SPRYCEL

Personām, izņemot pacientus, rīkojoties ar SPRYCEL, jālieto cimdi.

Grūtniecēm vai sievietēm, kas baro bērnu ar krūti, jāizvairās no SPRYCEL pulvera iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai lietošanas.

Cik ilgi lietot SPRYCEL

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

Ja esat lietojis SPRYCEL vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot SPRYCEL

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam 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 krūtīs, kļūst grūti elpot, parādās klepus un ģibonis;
- ja Jums parādās **negaidīta asiņošana vai zilumi**, ja nav bijuši savainojumi;
- ja Jūs ievērojat **asinis vemjot, fēcēs vai urīnā**, vai ja fēces ir melnā krāsā;
- ja Jums parādās **infekcijas pazīmes**, piemēram, drudzis, izteikti drebuļi;
- ja Jums ir drudzis, iekaisusi mutes vai kakla gļotāda, ir ādas un/vai gļotādas pārklāšanās ar pūslīšiem vai lobīšanās.

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 pārtraukšanas laikā vai pēc tās), sāpes vēderā.
- **Izmeklējumi var uzrādīt:** samazinātu trombocītu skaitu, samazinātu balto asins šūnu skaitu (neitropēnija), anēmiju, šķidrumu ap plaušām.

Biežas blakusparādības (var ietekmēt 1 no 10 cilvēkiem)

- **Infekcijas:** pneimonija, herpes vīrusa infekcija (tai skaitā citomegalovīrusa — CMV), augšējo elpceļu infekcija, nopietna asins vai audu infekcija (tai 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, uzpūsts jeb izspiedies vēders, resnās zarnas iekaisums, aizcietējums, grēmas, čūlas mutē, ķermeņa masas palielināšanās, ķermeņa masas samazināšanās, gastrīts.
- **Āda, mati, acis, vispārēji:** tirpas, ādas nieze, sausa āda, pinnes, ādas iekaisums, pastāvīgs troksnis ausīs, matu izkrišana, pastiprināta svīšana, redzes traucējumi (tai skaitā neskaidra redze un traucēta redze), sausuma sajūta acīs, asinsizplūdums, depresija, bezmiegs, pietvīkums, reibonis, sasitums (zilumu veidošanās), ēstgribas trūkums, miegainība, vispārēja tūska.
- **Sāpes:** sāpes locītavās, muskuļu vājums, sāpes krūšu kurvī, sāpes ap plaukstām un pēdām, drebuļi, muskuļu un locītavu stīvums, muskuļu spazmas.
- **Izmeklējumi var uzrādīt:** šķidrumu ap sirdi, šķidrumu ap plaušām, aritmiju, neitropēniju ar drudzi, kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, augstu urīnskābes līmeni asinīs.

Retākas blakusparādības (var ietekmēt 1 no 100 cilvēkiem)

- **Sirds un plaušas:** miokarda infarkts (tai skaitā ar letālu iznākumu), sirds (saistaudu apvalka) apvalka iekaisums, neregulārs sirdsdarbības ritms, sāpes krūšu kurvī, jo sirds netiek pietiekami apgādāta ar asinīm (stenokardija), zems asinsspiediens, elpceļu sašaurināšanās, kas var izraisīt elpošanas traucējumus, 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 atvēršanās (stāvoklis, kad daļa kuņģa skābes un pārejā satura nonāk atpakaļ rīklē).
- **Āda, mati, acis, vispārēji:** alerģiska reakcija, tai skaitā jutīgi, sarkani mezgli ādā (mezglainā eritēma), trauksme, apjukums, garastāvokļa svārstības, samazināta dzimumdzīve, gēlība, trīce, acs iekaisums, kas izraisa apsārtumu un sāpes, ādas slimība, kurai raksturīgi sāpīgi, sarkani, ļoti norobežoti plankumi, kā arī pēkšņs drudzis un palielināts leukocītu skaits (neitrofilā dermatoze), dzirdes zudums, jutība pret gaismu, redzes traucējumi, pastiprināta acu asarošana, ādas krāsas pārmaiņas, zemādas taukaudu iekaisums, ādas čūla, pūšļu veidošanās ādā, nagu bojājumi, matu bojājumi, plauktu-pēdu sindroms, nieru mazspēja, bieža urinēšana, krūšu palielināšanās vīriešiem, menstruālā cikla traucējumi, vispārējs vājums un diskomforts, vājāka vairogdziedzera darbība, līdzsvara traucējumi staigājot, osteonekroze (slimība, kad raksturīga vājāka kaulaudu apasiņošana, kas savukārt var izraisīt kaulaudu zudumu un bojāeju), artrīts, visa ķermeņa ādas tūska.
- **Sāpes:** vēnas iekaisums, kas var izraisīt apsārtumu, jutību un pietūkumu, cīpslas iekaisums.
- **Galvas smadzenes:** atmiņas zudums.
- **Izmeklējumi var uzrādīt:** patoloģiskus asins analīžu rezultātus un iespējamus nieru darbības traucējumus, ko izraisa audzēja bojāejas atkritumvielas (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, olbaltumvielas urīnā, paaugstinātu kreatīna fosfokināzes (enzīms, kas atrodas galvenokārt sirdī, smadzenēs un skeleta muskuļos) līmeni, paaugstinātu troponīna līmeni (troponīns ir enzīms, kas galvenokārt atrodams sirdī un skeleta muskuļos), paaugstinātu gamma-glutamīltransferāzes līmeni (gamma-glutamīltransferāze ir enzīms, kas galvenokārt atrodams aknās), pienaina izskata šķidrumu ap plaušām (hilotoraksu).

Retas blakusparādības (var ietekmēt 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 koronāro artēriju slimība, sirds un plaušu apvalku audu iekaisums, asins trombu veidošanās, asins trombu veidošanās plaušās.
- **Gremošanas traucējumi:** neaizstājama uzturviela, 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 liela vairogdziedzera aktivitāte, vairogdziedzera iekaisums, ataksija (muskuļu koordinācijas traucējumi), iešanas traucējumi, spontāns aborts, ādas asinsvadu iekaisums, ādas fibroze.

- **Galvas smadzenes:** insults, īslaicīga neiroloģisku traucējumu epizode, ko izraisa apasiņošanas traucējumi, sejas nerva paralīze, demence.
- **Imūnsistēma:** smagas alerģiskas reakcijas.
- **Skeleta-muskuļu sistēma un saistaudi:** aizkavēta noapaļoto galu, kas veido locītavas (epifīzes) slēgšanās; lēnāka vai kavētā augšana.

Citas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, 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 gļotādu čūlas.
- 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), tostarp samazināts sarkano asins šūnu skaits, samazināts trombocītu skaits un asins recekļu veidošanās.

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt SPRYCEL

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Pulveris

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Pēc pagatavošanas

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C). Nesasaldēt. Iznīciniet neizlietoto suspensiju 60 dienas pēc pagatavošanas.

Pagatavotu suspensiju iekšķīgai lietošanai, kas sajaukta ar pienu, jogurtu, ābolu sulu vai ābolu biezeni, var uzglabāt temperatūrā līdz 25° C līdz 1 stundai.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko SPRYCEL satur

- Aktīvā viela ir dasatinibs. Viena iekšķīgi lietojamās suspensijas pudele satur 990 mg dasatiniba (monohidrāta veidā). Pēc pagatavošanas katra pudele satur 99 ml iekšķīgi lietojamas suspensijas. Katrs iekšķīgi lietojamas suspensijas ml satur 10 mg dasatiniba (monohidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir: saharoze, nātrijs karmeloze, simetikona emulsija (kas sastāv no simetikona, polietilēnglikola sorbitāna tristearāta, polietoksilāta steāra, glicerīdiem, metilcelulozes, ksantāna sveķiem, benzoksābes, sorbīnskābes, sērskābes), vīnskābe, bezūdens nātrija citrāts,

nātrija benzoāts (E211), hidrofobs koloidālais silīcija dioksīds, jauktu ogu aromatizētājs (satur: benzilspirtu, sēra dioksīdu) (skatīt 2. apakšpunktu "Kas Jums jāzina pirms SPRYCEL lietošanas").

SPRYCEL ārējais izskats un iepakojums

SPRYCEL ir balts vai gandrīz balts pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai, kas pēc pagatavošanas ar ūdeni veido baltu vai dzeltenu gaismas necaurlaidīgu suspensiju.

Viena 120 ml plastmasas pudele (ar bērniem neatveramu vāciņu) satur 33 g pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Pēc atšķaidīšanas pudelē ir 99 ml iekšķīgi lietojamas suspensijas, no kuriem 90 ml ir paredzēti dozēšanai un ievadīšanai.

Katrs iepakojums satur arī pudelē iespiežamu adapteri (PIBA) un 12 ml dozēšanas šļirci zāļu perorālai ievadīšanai aizzīmogatā plastmasas maisiņā.

Katrā kartona kastītē ir viena pudele.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

Ražotājs

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15, Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare, V14 DD39
Īrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.emea.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Lietošanas instrukcija pacientam

Šī instrukcija parāda, kā pacientam iedot SPRYCEL iekšķīgi lietojamās suspensijas devu. Pēc tam, kad Jūsu farmaceits vai veselības aprūpes speciālists būs pagatavojis suspensiju iekšķīgai lietošanai, to drīkst ievadīt tikai ar dozēšanas šļirci zāļu iekšķīgai lietošanai, kas ir komplektā katram iepakojumam. Jūsu ārsts noteiks pareizo devu, pamatojoties uz vecumu un ķermeņa masu. Pirms iekšķīgi lietojamas suspensijas lietošanas pārliecinieties, ka esat izlasījis un saprotiet šos norādījumus.

Kas Jums jāzin pirms zāļu lietošanas

- Lietojiet SPRYCEL suspensiju iekšķīgai lietošanai tukšā dūšā vai pēc ēšanas.
- Nomazgājiet rokas pirms un pēc katras lietošanas reizes.
- Sagatavoto suspensiju iekšķīgai lietošanai uzglabāiet ledusskapī (2°C - 8°C). Nesasaldēt.
- Pārbaudiet kopējo parakstīto devu un nosakiet mililitru daudzumu (ml), kas Jums būs nepieciešams.
- Ja nepieciešamais daudzums pārsniedz 11 ml, tas jāsadala 2 devās, kā norādīts turpinājumā.

Kā sadalīt devu, kas ir lielāka par 11 ml

Kopējā parakstītā deva (ml)	Pirma deva (ml)	Otrā deva (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Pirms SPRYCEL iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanas pacientam, sagatavojiet šādas lietas:

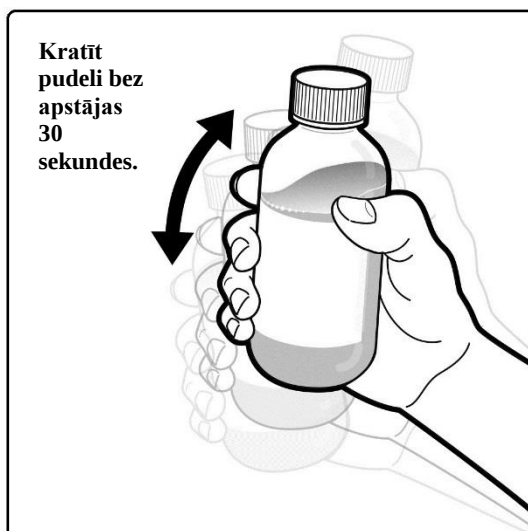
- Papīra dvielis
- 1 SPRYCEL suspensija iekšķīgai lietošanai pudele ar baltu vai dzeltenu necaurspīdīgu suspensiju.
- 12-ml zāļu perorālai ievadīšanai ar pudeli.
- Neliela tvertne, kas pildīta ar ūdeni šļirci skalošanai.



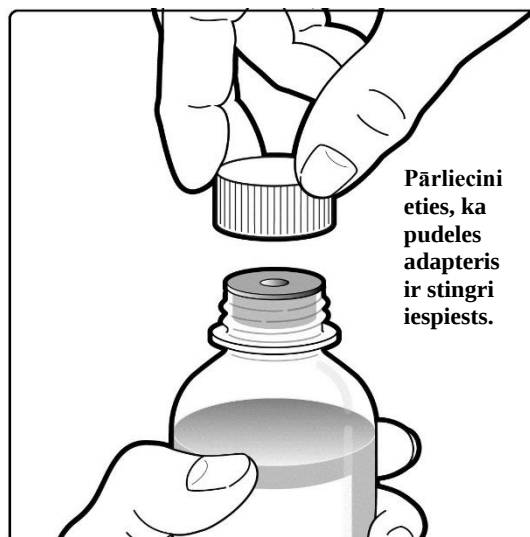
Uzmanīgi sagatavojiet SPRYCEL iekšķīgi lietojamo suspensiju ievadīšanai, nosakiet devu un uzpildiet šļirci, šādi:

1. Sajauciet SPRYCEL iekšķīgi lietojamo suspensiju slēgtā pudelē, kratot 30 sekundes.

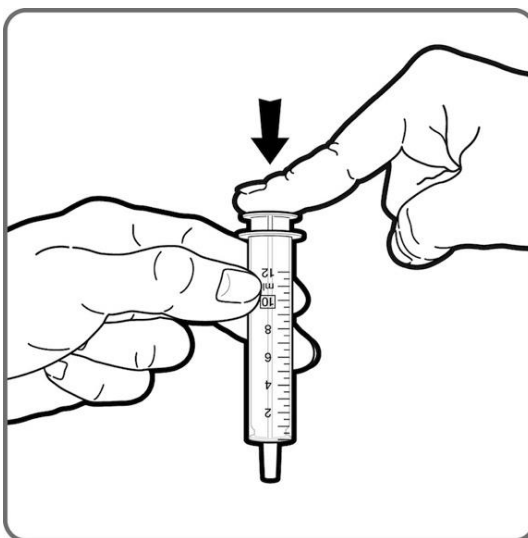
- Pirms katras lietošanas reizes kārtīgi sakratiet.



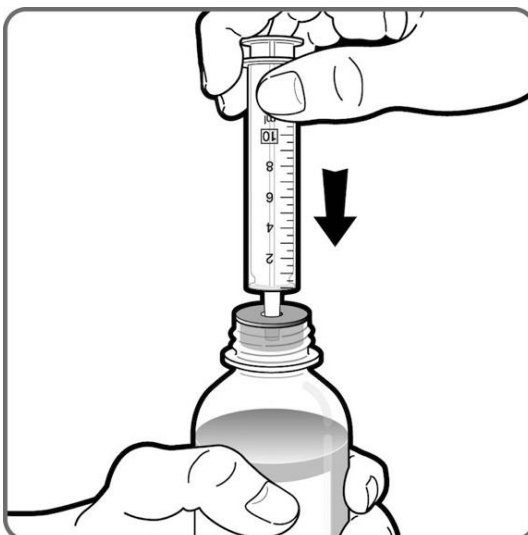
2. Noņemiet vāciņu no pudeles. Pārļiecinieties, ka šļirces ievietošanas pudelē pievienotais adapteris stingri iespiests pudelē.



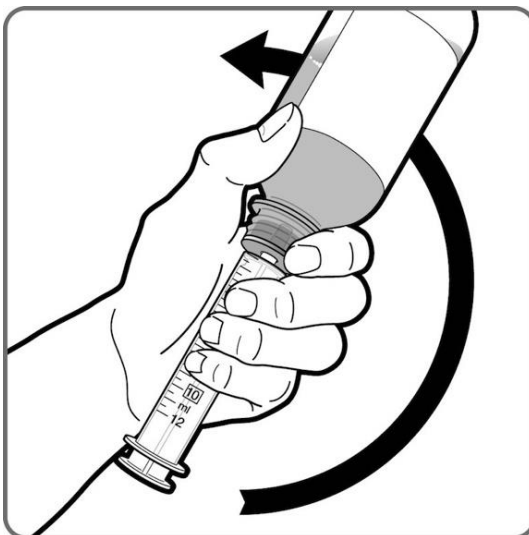
3. Pirms sākat lietot šļirci, apskatiet mērījumus šļirces pusē, lai Jūs varētu redzēt, cik daudz tā jāuzpilda, pirms sākat lietot šļirci. Ņemiet vērā, ka šļirces marķējums ir ml. Atrodiet marķējumu, kas atbilst Jūsu ārsta parakstītajai devai. Pirms katras lietošanas pārļiecinieties, vai šļirces virzuļa virzītājs ir nospiests līdz šļirces apakšai.



4. Pudelei atrodoties vertikālā stāvoklī stingri ievietojiet šļirces galu pudeles adapterī.

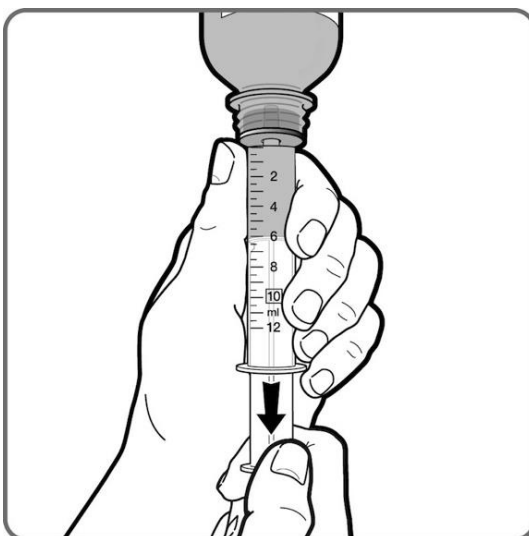


5. Turot šļirces galu pudelē, pagriežiet pudeli ar šļirci otrādi.

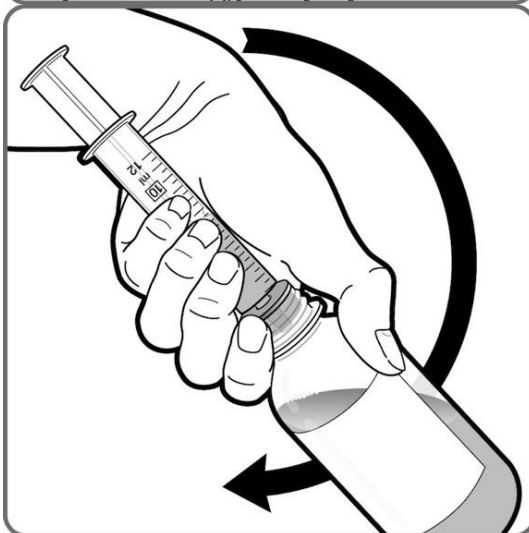


6. Lēni ievelciet SPRYCEL iekšķīgi lietojamās suspensijas daudzumu, pavelkot šļirces virzuli, līdz tas sasniedz norādītās devas marķējumu.

- Turiet virzuli, lai tas neizkustētos. Iespējams, ka pastāv vakuums velkot virzuli atpakaļ cilindrā.
- Ja nevarat uzpildīt ar vienu pudeli, lietojiet otru pudeli, lai iepildītu visu paredzēto devu. Pārliecinieties, ka otra pudele ir sakratīta pirms lietošanas.



7. Turiet šļirces galu pudelē, pagriežiet pudeli ar šļirci atkal vertikāli.



8. Uzmanīgi izņemiet šļirci no pudeles, nenospiežot virzuli.



9. Pacientam atrodies vertikālā stāvoklī, ievietojiet šļirces galu mutē starp mutes atveri un mēli. Lēnām spiediet virzuli uz leju, līdz tiek ievadīta visa deva.

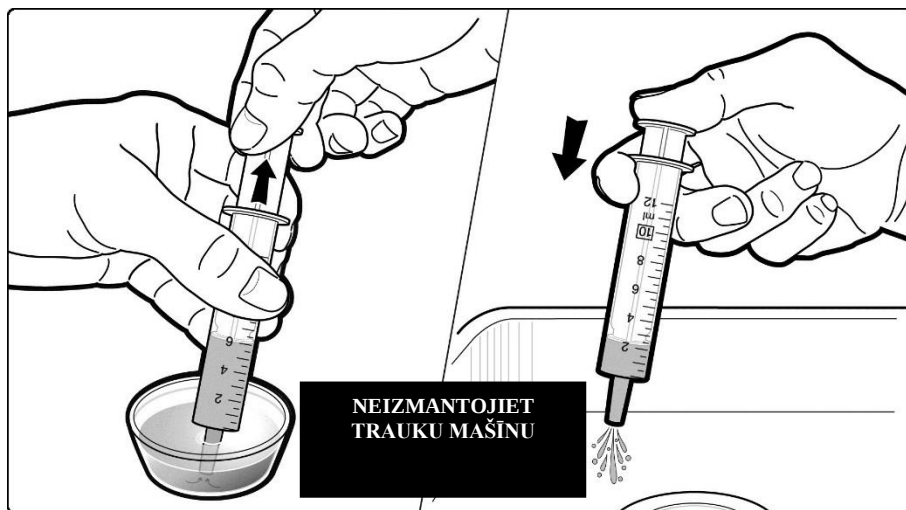
- Pārbaudiet, vai pacients ir norijis visu devu.
- • Ja nepieciešama otra deva, lai nodrošinātu kopējo parakstīto devu, atkārtojiet 3.-10. soļus.
- Uzlieciet vāciņu atpakaļ uz pudeles un cieši aizveriet to. Uzglabāt vertikāli.



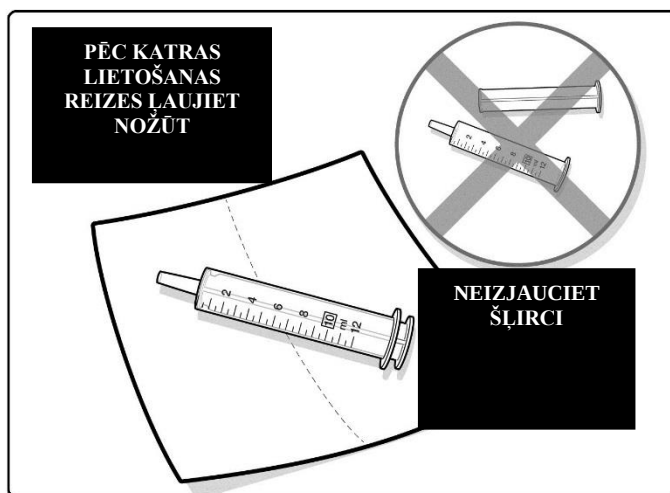
10. Mazgājiet šļircis ārpusi un iekšpusi ar ūdeni un pēc katras lietošanas ļaujiet tai nožūt, lai varētu lietot atkārtoti nākošajā dienā.

- **Nemazgājiet trauku mazgājamā mašīnā.**

- **Neizjauciet šļirci atsevišķās daļās, lai izvairītos no tās sabojāšanas.**



11. Norādījumus par neizlietoto zāļu, šļircis un pudeles likvidēšanu skatīt lietošanas instrukcijā (skatīt 5. punktu "Kā uzglabāt SPRYCEL").



Ja Jums rodas jautājumi par SPRYCEL iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanu vai dozēšanu, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Norādījumi pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

SPRYCEL pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas jāsagatavo šādi:

Uzmanību: Ja Jums jāpagatavo vairāk nekā viena pudele, vienlaikus pagatavojiet vienu pudeli. Pirms gatavošanas uzsākšanas nomazgājiet rokas. Šī procedūra jāveic uz tīras virsmas.

1. solis: Uzmanīgi pasitiet pa pudeles apakšu (satur 33 g SPRYCEL pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai), lai pulveris sabirtu pudeles apakšējā daļā. Noņemiet bērniem neatveramu vāciņu un folijas blīvējumu. Pudelei pievienojiet 77,0 ml attīrīta ūdens un cieši noslēdzat ar vāciņu.

2. solis: Nekavējoties apgrieziet pudeli un enerģiski kratiet vismaz 60 sekundes, lai iegūtu viendabīgu suspensiju. Ja joprojām redzami kunkuļi, turpiniet kratīt līdz tie izzūd. Šādā veidā tiek iegūts 90 ml (ievadāmais tilpums) 10 mg/ml SPRYCEL iekšķīgi lietojamas suspensijas.

3. solis: Noņemiet vāciņu, ievietojiet pudelē iespīezamu adapteri (PIBA) pudeles kaklā un cieši noslēdziet pudeli ar bērniem neatveramu vāciņu.

4. solis Uz pudelītes etiķetes uzrakstiet pagatavotās iekšķīgi lietojamas suspensijas derīguma termiņa beigas (pagatavotas iekšķīgi lietojamas suspensijas derīguma termiņš ir 60 dienas pēc pagatavošanas).

5. solis: Izniedziet pudeli ar ievietoto PIBA, lietošanas pamācību un iekšķīgi lietojamo dozēšanas šļirci zāļu perorālai ievadīšanai oriģinālajā iepakojumā pacientam vai viņa aprūpētājam. Atgādiniet pacientam vai aprūpētājam, lai pirms katras lietošanas reizes pudeli kārtīgi sakrata.