

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Dasatinib Accord 20 mg filmsko obložene tablete  
Dasatinib Accord 50 mg filmsko obložene tablete  
Dasatinib Accord 70 mg filmsko obložene tablete  
Dasatinib Accord 80 mg filmsko obložene tablete  
Dasatinib Accord 100 mg filmsko obložene tablete  
Dasatinib Accord 140 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Dasatinib Accord 20 mg filmsko obložene tablete  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg dasatiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 27 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Dasatinib Accord 50 mg filmsko obložene tablete  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dasatiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 67,5 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Dasatinib Accord 70 mg filmsko obložene tablete  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 70 mg dasatiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 94,5 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Dasatinib Accord 80 mg filmsko obložene tablete  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg dasatiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 108 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Dasatinib Accord 100 mg filmsko obložene tablete  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg dasatiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 135,0 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Dasatinib Accord 140 mg filmsko obložene tablete  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 140 mg dasatiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 189 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Dasatinib Accord 20 mg filmsko obložene tablete

Bele do sivobebe, okrogle, obložene tablete s premerom 5,6 mm ter z oznakama »DAS« na eni in »20« na drugi strani.

#### Dasatinib Accord 50 mg filmsko obložene tablete

Bele do sivobebe, ovalne, obložene tablete velikosti 5,7 x 10,6 mm ter z oznakama »DAS« na eni in »50« na drugi strani.

#### Dasatinib Accord 70 mg filmsko obložene tablete

Bele do sivobebe, okrogle, obložene tablete s premerom 8,7 mm ter z oznakama »DAS« na eni in »70« na drugi strani.

#### Dasatinib Accord 80 mg filmsko obložene tablete

Bele do sivobebe, trikotne, obložene tablete velikosti 9,9 x 10,2 mm ter z oznakama »DAS« na eni in »80« na drugi strani.

#### Dasatinib Accord 100 mg filmsko obložene tablete

Bele do sivobebe, ovalne, obložene tablete velikosti 7,1 x 14,5 mm ter z oznakama »DAS« na eni in »100« na drugi strani.

#### Dasatinib Accord 140 mg filmsko obložene tablete

Bele do sivobebe, okrogle, obložene tablete s premerom 11 mm ter z oznakama »DAS« na eni in »140« na drugi strani.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Dasatinib Accord je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov:

- s Ph+ akutno limfoblastno levkemijo (ALL), ki se na predhodna zdravljenja niso odzvali ali jih niso prenašali.

Zdravilo Dasatinib Accord je indicirano za zdravljenje pediatričnih bolnikov:

- z na novo diagnosticirano Ph+ ALL v kombinaciji s kemoterapijo.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje sme uvesti le zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem bolnikov z levkemijo.

#### Odmerjanje

##### Odrasli bolniki

Priporočen začetni odmerek za zdravljenje Ph+ ALL je 140 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

##### Pediatrična populacija (Ph+ ALL)

Pri otrocih in mladostnikih odmerjanje temelji na telesni masi (glejte preglednico 1). Dasatinib se uporablja peroralno enkrat na dan v obliki Dasatinib Accord filmsko obloženih tablet ali praška za peroralno suspenzijo. Odmerek je treba preračunati vsake 3 mesece na osnovi spremembe telesne mase, po potrebi pa tudi pogosteje. Pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 10 kg, uporaba tablet ni priporočljiva; pri teh bolnikih je treba uporabljati prašek za peroralno suspenzijo. Priporoča se povečanje ali zmanjšanje odmerka na osnovi odziva in prenašanja zdravila pri vsakem posameznem bolniku. Pri otrocih, mlajših od 1 leta, ni izkušenj z zdravljenjem z zdravilom Dasatinib Accord.

Zdravilo Dasatinib Accord filmsko obložene tablete in dasatinib v obliki praška za peroralno suspenzijo nista bioekvivalentna. Pri bolnikih, ki lahko pogoltnejo tablete, in želijo preiti z zdravljenja z dasatinibom v obliki praška za peroralno suspenzijo na zdravljenje z zdravilom Dasatinib Accord v obliki tablet ali pri bolnikih, ki ne morejo pogoltniti tablet, in želijo preiti z zdravljenja s tabletami na

zdravljenje s peroralno suspenzijo se zdravljenje lahko zamenja, vendar pa je pri tem treba upoštevati ustrezna priporočila za odmerjanje posamezne farmacevtske oblike.

Priporočeni začetni dnevni odmerek zdravila Dasatinib Accord v obliki tablet pri pediatričnih bolnikih je prikazan v preglednici 1.

**Preglednica 1: Odmerjanje zdravila Dasatinib Accord v obliki tablet pri pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL**

Telesna masa (kg) <sup>a</sup>	Dnevni odmerek (mg)
10 do manj kot 20 kg	40 mg
20 do manj kot 30 kg	60 mg
30 do manj kot 45 kg	70 mg
najmanj 45 kg	100 mg

<sup>a</sup> Pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 10 kg, uporaba tablet ni priporočljiva; pri teh bolnikih je treba uporabljati prašek za peroralno suspenzijo.

Trajanje zdravljenja

V kliničnih študijah je zdravljenje z dasatinibom pri odraslih bolnikih s Ph+ ALL trajalo, dokler bolezen ni napredovala oziroma dokler je bolnik zdravljenje prenašal. Učinek prekinitve zdravljenja po dosegu citogenetskega ali molekularnega odziva [vključno s popolnim citogenetskim odzivom (CCyR), dobrim molekularnim odzivom (MMR) in MR4.5] na dolgoročni izid bolezn ni bil raziskan.

V kliničnih študijah je zdravljenje z dasatinibom pri pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL trajalo neprekinjeno, dodano je bilo k zaporednim blokom osnovne kemoterapije, zdravljenje pa je trajalo največ dve leti. Pri bolnikih z naknadno presaditvijo krvotvornih matičnih celic se dasatinib lahko uporablja še dodatno leto po presaditvi.

Za doseg priporočenega odmerka je zdravilo Dasatinib Accord na voljo v obliki 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg in 140 mg filmsko obloženih tablet. Odmerek je treba povečati ali zmanjšati v skladu z bolnikovim odzivom na zdravljenje in prenašanjem zdravila.

Povečevanje odmerka

V kliničnih študijah so pri odraslih bolnikih s Ph+ ALL, pri katerih hematološki ali citogenetski odziv z uporabo priporočenega začetnega odmerka ni bil dosežen, odmerek povečali na 180 mg enkrat na dan (Ph+ ALL).

Pri pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL povečevanje odmerka ni priporočljivo, saj se pri teh bolnikih zdravilo Dasatinib Accord uporablja v kombinaciji s kemoterapijo.

Prilagoditev odmerka glede na neželene učinke

Mielosupresija

V kliničnih študijah so mielosupresijo nadzirali s prekinitvijo zdravljenja, z zmanjšanjem odmerka ali izključitvijo iz študijskega zdravljenja. Bolniki so po potrebi prejeli transfuzijo trombocitov ali eritrocitov. Bolniki z rezistentno mielosupresijo so prejeli hematopoetski rastni faktor.

Smernice za prilagoditev odmerka pri odraslih so povzete v preglednici 2. Smernice za pediatrične bolnike s Ph+ ALL, ki se zdravijo v kombinaciji s kemoterapijo, so navedene v ločenem odstavku, ki sledi preglednicam.

**Preglednica 2: Prilagoditve odmerka v primeru pojava nevtropenije ali trombocitopenije pri odraslih**

<p>Odrasli s Ph+ ALL (začetni odmerek 140 mg enkrat na dan)</p>	<p>Absolutno število nevtrofilcev <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math> in/ali trombocitov <math>&lt; 10 \times 10^9/l</math></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Preverite, če je citopenija povezana z levkemijo (aspiracija ali biopsija kostnega mozga).</li> <li>2. Če citopenija ni povezana z levkemijo, prekinite zdravljenje, dokler absolutno število nevtrofilcev ne doseže <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math> in trombocitov <math>\geq 20 \times 10^9/l</math> in nato ponovno uvedite običajni začetni odmerek.</li> <li>3. Če se citopenija ponovi, ponovite postopek, opisan pod zaporedno številko 1, in nato ponovno uvedite zdravljenje, in sicer z zmanjšanim odmerkom 100 mg enkrat na dan (druga ponovitev) ali 80 mg enkrat na dan (tretja ponovitev).</li> <li>4. Če je citopenija povezana z levkemijo, presodite o povečanju odmerka na 180 mg enkrat na dan.</li> </ol>
---	---	---

Pri pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL v primeru pojava hematoloških toksičnosti stopnje 1 do 4 odmerka ni priporočljivo prilagajati. Če zaradi nevtropenije in/ali trombocitopenije pride do odložitve naslednjega bloka zdravljenja za več kot 14 dni, je treba zdravljenje z dasatinibom prekiniti in ga nato znova uvesti v enakem odmerku, ko se začne naslednji blok zdravljenja. Če nevtropenija in/ali trombocitopenija vztrajata in se naslednji blok zdravljenja odloži še za dodatnih 7 dni, je treba ovrednotiti kostni mozeg in določiti celularnost in odstotek blastov. Če je celularnost kostnega mozga  $< 10\%$ , je treba zdravljenje z dasatinibom prekiniti, dokler absolutno število nevtrofilcev ne doseže  $> 500/\mu l$  ( $0,5 \times 10^9/l$ ), v tem trenutku pa se zdravljenje lahko nadaljuje v celotnem odmerku. Če je celularnost kostnega mozga  $> 10\%$ , se lahko razmisli o nadaljevanju zdravljenja z dasatinibom.

*Nehematološki neželeni učinki*

Če se med zdravljenjem z dasatinibom pojavi zmerni nehematološki neželeni učinek (stopnje 2), je treba zdravljenje prekiniti, dokler neželeni učinek ne mine oziroma se vrednosti ne vrnejo na izhodiščne vrednosti. Če se je neželeni učinek pojavil prvič, se lahko zdravljenje nadaljuje z istim odmerkom, če pa se je neželeni učinek pred tem že pojavil, je treba zdravljenje nadaljevati z zmanjšanim odmerkom. Če se med zdravljenjem z dasatinibom pojavi resen nehematološki neželeni učinek (stopnje 3 ali 4), je treba zdravljenje prekiniti, dokler neželeni učinek ne mine. Nato se lahko z zdravljenjem nadaljuje, in sicer s primerno zmanjšanim odmerkom, odvisno od resnosti prvega pojava neželenega učinka. Pri bolnikih s Ph+ ALL, ki so prejeli odmerek 140 mg enkrat na dan, se priporoča zmanjšanje odmerka na 100 mg enkrat na dan in nato po potrebi nadaljnje zmanjšanje z odmerka 100 mg enkrat na dan na odmerek 50 mg enkrat na dan. Pri pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL z nehematološkimi neželenimi učinki se po potrebi odmerek lahko zmanjša za eno stopnjo v skladu s priporočili za zmanjšanje odmerka pri hematoloških neželenih učinkih, ki so opisani zgoraj.

*Plevralni izliv*

Če pri bolniku ugotovite plevralni izliv, je treba zdravljenje z dasatinibom prekiniti dokler se simptomi ne raziščejo, minejo ali se vrnejo na izhodiščno stanje. Če se stanje v približno enem tednu ne izboljša, je treba razmisliti o zdravljenju z diuretiki ali s kortikosteroidi ali s kombinacijo obeh sočasno (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Ko bolnik okreva po prvi epizodi, je treba razmisliti o ponovni uvedbi zdravljenja z dasatinibom v istem odmerku. Ko bolnik okreva po nadaljnji epizodi, je treba ponovno uvesti zdravljenje z dasatinibom v zmanjšanem odmerku za eno stopnjo. Ko bolnik okreva po hudi epizodi

(stopnja 3 ali 4), se zdravljenje lahko nadaljuje z ustrežno zmanjšanim odmerkom, odvisno od začetne jakosti neželenega učinka.

#### *Zmanjšanje odmerka pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4*

Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 in soka grenivke skupaj z zdravilom Dasatinib Accord se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5). Če je mogoče, je treba izbrati drugo sočasno zdravilo, ki nima ali ima minimalen potencial za zaviranje encima. Če je treba zdravilo Dasatinib Accord uporabljati skupaj z močnim zaviralcem CYP3A4, je treba presoditi o zmanjšanju odmerka na:

- 40 mg na dan pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Dasatinib Accord 140 mg tableto na dan.
- 20 mg na dan pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Dasatinib Accord 100 mg tableto na dan.
- 20 mg na dan pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Dasatinib Accord 70 mg tableto na dan.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Dasatinib Accord v odmerku 60 mg ali 40 mg na dan, presodite o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Dasatinib Accord dokler se zdravljenje z zaviralcem CYP3A4 ne ukine ali preidite na zdravljenje z manjšim odmerkom zdravila v obliki praška za peroralno suspenzijo (glejte povzetek glavnih značilnosti praška dasatiniba za peroralno suspenzijo). Pred ponovno uvedbo zdravljenja z zdravilom Dasatinib Accord naj obdobje izpiranja po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem traja približno 1 teden.

Predvidevamo, da se bo s temi zmanjšanimi odmerki zdravila Dasatinib Accord območje pod krivuljo (AUC) prilagodilo na obseg, opažen v odsotnosti zaviralcev CYP3A4, vendar pa pri bolnikih, ki prejemajo močne zaviralce CYP3A4, klinični podatki s temi prilagoditvami odmerka niso na voljo. Če bolnik zdravila Dasatinib Accord po zmanjšanju odmerka ne prenaša, ukinite močan zaviralec CYP3A4 ali pa prekinite zdravljenje z zdravilom Dasatinib Accord, dokler se zaviralec ne ukine. Pred povečanjem odmerka zdravila Dasatinib Accord naj obdobje izpiranja po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem traja približno 1 teden.

#### Posebne skupine bolnikov

##### Starostniki

Pri teh bolnikih niso zasledili klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih lastnostih, povezanih s starostjo. Posebna priporočila za odmerjanje pri starostnikih niso potrebna.

##### Okvara jeter

Pri bolnikih z blago, zmerno ali s hudo okvaro jeter se zdravljenje lahko uvede s priporočenim začetnim odmerkom, vendar pa je pri bolnikih z okvaro jeter kljub temu potrebna previdnost pri uporabi zdravila Dasatinib Accord (glejte poglavje 5.2).

##### Okvara ledvic

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic klinične študije z dasatinibom niso bile izvedene. Ker je ledvični očistek dasatiniba in njegovih presnovkov manjši od 4%, pri bolnikih z insuficienco ledvic zmanjšanja skupnega telesnega očistka ne pričakujemo.

##### Način uporabe

Zdravilo Dasatinib Accord je namenjeno za peroralno uporabo.

Za ohranitev doslednosti odmerjanja in da bi se tveganje za izpostavljenost kože učinkovini kar se da zmanjšalo, se filmsko obloženih tablet ne sme drobiti, razpolavljati ali žvečiti. Bolnik mora tablete pogoltniti cele. Filmsko obloženih tablet se ne sme razdrobiti, saj je izpostavljenost pri bolnikih, ki prejmejo razdrobljeno tableto, manjša kot pri tistih, ki pogoltnjejo celo tableto. Dasatinib je na voljo tudi v obliki praška za peroralno suspenzijo za uporabo pri pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL, ki ne morejo pogoltniti tablet. Zdravilo Dasatinib Accord se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje. Bolnik mora zdravilo dosledno jemati zjutraj ali zvečer (glejte poglavje 5.2). Zdravila Dasatinib Accord se ne sme jemati skupaj z grenivko ali s sokom grenivke (glejte poglavje 4.5).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Klinično pomembne interakcije

Dasatinib je substrat in zaviralec citokroma P450 (CYP) 3A4. Pri sočasnem zdravljenju z drugimi zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP3A4 ali spreminjajo njegovo aktivnost, torej obstaja možnost medsebojnega delovanja (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasnem zdravljenju z dasatinibom in zdravili ali snovmi, ki močno zavirajo CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, eritromicin, klaritromicin, ritonavir, telitromicin, sok grenivke), se lahko poveča izpostavljenost dasatinibu. Pri bolnikih, ki se zdravijo z dasatinibom, sočasnega zdravljenja z močnimi zaviralci CYP3A4 ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi dasatiniba in zdravil, ki inducirajo CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital ali zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*)), se lahko izpostavljenost dasatinibu bistveno zmanjša, kar lahko poveča tveganje za neuspešnost zdravljenja. Pri bolnikih, ki se zdravijo z dasatinibom, je torej v primeru sočasnega zdravljenja treba izbrati alternativna zdravila, pri katerih je tveganje za indukcijo CYP3A4 manjše (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi dasatiniba in substratov za CYP3A4 se lahko poveča izpostavljenost substratu za CYP3A4. Pri sočasnem zdravljenju z dasatinibom in substrati za CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom, kot so astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil ali alkaloidi ergot (ergotamin, dihidroergotamin) je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi dasatiniba in antagonistov histaminskih receptorjev H<sub>2</sub> (npr. famotidin), zaviralcev protonske črpalke (npr. omeprazol) ali aluminijevega hidroksida/magnezijevega hidroksida se lahko izpostavljenost dasatinibu zmanjša. Uporabe antagonistov histaminskih receptorjev H<sub>2</sub> in zaviralcev protonske črpalke ne priporočamo. Zdravila z aluminijevim hidroksidom/magnezijevim hidroksidom mora bolnik vzeti najmanj 2 uri pred ali 2 uri po jemanju dasatiniba (glejte poglavje 4.5).

##### Posebne skupine bolnikov

Glede na ugotovitve farmakokinetične študije z enkratnim odmerkom se pri bolnikih z blago, zmerno ali s hudo okvaro jeter zdravljenje lahko uvede s priporočenim začetnim odmerkom (glejte poglavje 5.2). Zaradi omejenosti te klinične študije pa se pri predpisovanju dasatiniba bolnikom z okvaro jeter svetuje previdnost.

##### Pomembni neželeni učinki

###### Mielosupresija

Zdravljenje z dasatinibom je povezano z anemijo, nevtropenijo in trombocitopenijo. Njihova pojavnost je zgodnja in večja pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju ali s Ph<sup>+</sup> ALL kot pa pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju. Pri odraslih bolnikih s KML v napredovalem obdobju ali s Ph<sup>+</sup> ALL, ki se z dasatinibom zdravijo v monoterapiji, je preiskavo celotne krvne slike prva 2 meseca zdravljenja treba izvajati enkrat na teden, nato pa enkrat na mesec, oziroma kot je to klinično indicirano. Pri odraslih in pediatričnih bolnikih s KML v kroničnem obdobju je treba preiskavo celotne krvne slike prvih 12 tednov zdravljenja izvajati na vsaka 2 tedna, nato pa na vsake 3 mesece, oziroma kot je to klinično indicirano. Pri pediatričnih bolnikih s Ph<sup>+</sup> ALL, ki se zdravijo z dasatinibom v kombinaciji s kemoterapijo, je treba preiskavo celotne krvne slike izvesti pred začetkom vsakega bloka kemoterapije in kot je to klinično indicirano. Med bloki konsolidacijske kemoterapije je treba preiskavo celotne krvne slike izvajati vsaka 2 dni do izboljšanja (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Mielosupresija je v splošnem reverzibilna in običajno nadzirana z začasno prekinitvijo zdravljenja z dasatinibom ali z zmanjšanjem odmerka.

###### Krvavitve

Pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju (n=548) so se krvavitve stopnje 3 ali 4 pojavile pri 5 bolnikih (1%), ki so prejeli dasatinib. V kliničnih študijah pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju, ki so prejeli priporočeni odmerek dasatiniba (n=304), so se hujše krvavitve v osrednjem

živčevju pojavile pri 1% bolnikov. En primer se je končal smrtno in je bil povezan s trombocitopenijo stopnje 4 po lestvici toksičnosti CTC ("Common Toxicity Criteria"). Krvavitve v prebavilih stopnje 3 ali 4 so se pojavile pri 6% bolnikov s KML v napredovalem obdobju in so običajno terjale prekinitve zdravljenja in dajanje transfuzij. Druge krvavitve stopnje 3 ali 4 so se pojavile pri 2% bolnikov s KML v napredovalem obdobju. Pri teh bolnikih je bila večina neželenih učinkov, povezanih s krvavitvami, značilno povezanih s trombocitopenijo stopnje 3 ali 4 (glejte poglavje 4.8). Razen tega pa *in vitro* ter *in vivo* testi funkcije trombocitov kažejo, da ima zdravljenje z dasatinibom tudi reverzibilen vpliv na aktivacijo trombocitov.

Pri bolnikih, ki potrebujejo zdravljenje z zdravili, ki zavirajo funkcijo trombocitov ali z antikoagulanti, je potrebna previdnost.

#### Zastajanje tekočin

Dasatinib je bil povezan z zastajanjem tekočin. V klinični študiji III. faze pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju so po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja o zastajanju tekočin stopnje 3 ali 4 poročali pri 13 bolnikih (5%) iz skupine, ki se je zdravila z dasatinibom, in 2 bolnikih (1%) iz skupine, ki se je zdravila z imatinibom (glejte poglavje 4.8). Od vseh bolnikov s KML v kroničnem obdobju, ki so se zdravili z dasatinibom, se je hudo zastajanje tekočin pojavilo pri 32 bolnikih (6%), ki so dasatinib prejeli v priporočenem odmerku (n=548). V kliničnih študijah pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju ali Ph+ ALL, ki so dasatinib prejeli v priporočenem odmerku (n=304), so o zastajanju tekočin stopnje 3 ali 4 poročali pri 8% bolnikov, vključno s plevralnim izlivom stopnje 3 ali 4, o katerem so poročali pri 7% bolnikov, in perikardialnim izlivom stopnje 3 ali 4, o katerem so poročali pri 1% bolnikov. Pri teh bolnikih so tako o pljučnem edemu kot pljučni hipertenziji stopnje 3 ali 4 poročali pri 1% bolnikov.

Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo simptomi, ki kažejo na plevralni izliv, npr. dispneja ali suh kašelj, je treba opraviti rentgensko slikanje prsnega koša. V primeru plevralnega izliva stopnje 3 ali 4 bo morda treba izvesti torakocentezo in uvesti zdravljenje s kisikom. Neželene učinke, povezane z zastajanjem tekočin, so običajno zdravili s podpornimi ukrepi, ki so obsegali dajanje diuretikov in kratkotrajno zdravljenje s kortikosteroidi (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Pri bolnikih, starih 65 let in starejših, je pojav plevralnega izliva, dispneje, kašlja, perikardialnega izliva in kongestivnega srčnega popuščanja verjetnejši kot pri mlajših bolnikih, zato je treba te bolnike skrbno nadzirati. Pri bolnikih s plevralnim izlivom so poročali tudi o primerih hilotoraksa (glejte poglavje 4.8).

#### Pljučna arterijska hipertenzija (PAH)

V povezavi z uporabo dasatiniba so poročali o pojavu PAH (prekapilarni pljučni arterijski hipertenziji, potrjeni s kateterizacijo desne strani srca) (glejte poglavje 4.8). O pojavu PAH so poročali po uvedbi zdravljenja z dasatinibom in sicer tudi več kot eno leto po uvedbi zdravljenja.

Pred uvedbo zdravljenja z dasatinibom je pri bolniku treba ovrednotiti znake in simptome že prisotne kardiopulmonalne bolezni. Pri vsakem bolniku s simptomi bolezni srca je pred uvedbo zdravljenja z dasatinibom treba izvesti elektrokardiografijo. O elektrokardiografiji je treba razmisliti tudi pri bolnikih z dejavniki tveganja za srčno ali pljučno bolezen. Če se po uvedbi zdravljenja pri bolniku pojavita dispneja in utrujenost, je treba bolnika preiskati na pogoste vzroke teh stanj, vključno s plevralnim izlivom, pljučnim edemom, z anemijo ali s pljučnimi infiltrati. V skladu s priporočili za ukrepanje v primeru pojava nehematoloških neželenih učinkov (glejte poglavje 4.2) je treba v času trajanja teh preiskav odmerke dasatiniba zmanjšati ali zdravljenje prekiniti. Če za pojav stanja ni ustreznega pojasnila, ali če po prekinitvi zdravljenja ali zmanjšanju odmerka ne pride do izboljšanja, je treba razmisliti o diagnozi PAH. Diagnostiko PAH je treba izvesti v skladu z običajnimi smernicami. Če je PAH potrjena, je treba zdravljenje z dasatinibom trajno prekiniti. Bolnike z ugotovljeno PAH je treba spremljati v skladu z običajnimi smernicami. Pri bolnikih, pri katerih se je med zdravljenjem z dasatinibom pojavila PAH, so po prekinitvi zdravljenja z dasatinibom poročali o izboljšanju hemodinamskih in kliničnih parametrov.

#### Podaljšanje intervala QT

Podatki, pridobljeni *in vitro* kažejo, da je uporaba dasatiniba lahko povezana s podaljšanjem repolarizacije ventriklov (interval QT) (glejte poglavje 5.3). V skupini 258 bolnikov, ki so prejeli



dasatinib in v skupini 258 bolnikov, ki so prejeli imatinib v študiji III. faze pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju, so po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja o podaljšanju intervala QTc kot neželenem učinku poročali pri 1 bolniku (< 1%) iz vsake skupine. Pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom, je srednja vrednost spremembe vrednosti QTcF od izhodišča znašala 3,0 milisekunde, pri bolnikih, ki so se zdravili z imatinibom, pa 8,2 milisekund. Pri enem bolniku (< 1%) iz vsake skupine je bila vrednost QTcF > 500 milisekund. Med kliničnimi študijami II. faze so bile pri 865 bolnikih z levkemijo, zdravljenih z dasatinibom, srednje vrednosti sprememb intervala QTc (z metodo po Fridericiju; QTcF) v primerjavi z izhodiščem 4 - 6 milisekund; zgornja meja 95% intervala zaupanja je bila pri vseh srednjih vrednostih sprememb v primerjavi z izhodiščem manjša od 7 milisekund (glejte poglavje 4.8).

Pri 15 (1%) od 2.182 bolnikov, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali, in so v kliničnih študijah prejeli dasatinib, so o podaljšanju intervala QTc poročali kot o neželenem učinku. Pri 21 od teh bolnikov (1%) je bila vrednost QTcF > 500 milisekund.

Pri bolnikih s podaljšanim intervalom QTc oziroma bolnikih, pri katerih bi se podaljšanje intervala QTc lahko pojavilo, je potrebna previdnost pri predpisovanju dasatiniba. Sem so vključeni bolniki s hipokaliemijo ali hipomagneziemijo, bolniki s kongenitalnim sindromom podaljšanega intervala QT, bolniki, ki se zdravijo z antiaritmiki ali drugimi zdravili, ki lahko povzročijo podaljšanje intervala QT in bolniki, ki se zdravijo z visokimi kumulativnimi odmerki antraciklina. Pred začetkom zdravljenja z dasatinibom je treba popraviti hipokaliemijo ali hipomagneziemijo.

#### Neželeni učinki na srce

Uporabo dasatiniba so raziskovali v randomizirani klinični študiji pri 519 bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju, vključno z bolniki, ki so že predhodno imeli znano bolezen srca. Pri bolnikih, ki so prejeli dasatinib, so poročali o pojavu neželenih učinkov za srce, kot so kongestivno srčno popuščanje/srčna disfunkcija, perikardialni izliv, aritmije, palpitacije, podaljšanje intervala QT in miokardni infarkt (vključno z usodnimi izidi). Neželeni učinki za srce so bili pogostejši pri bolnikih, ki so imeli dejavnike tveganja za bolezen srca ali pa so že kdaj imeli bolezen srca. Bolnike z dejavniki tveganja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen) in bolnike s predhodno boleznijo srca (npr. predhodna perkutana koronarna intervencija, dokumentirana bolezen koronarnih arterij) je treba skrbno nadzirati glede znakov in simptomov srčne disfunkcije, kot so bolečina v prsnem košu, kratka sapa in čezmerno znojenje.

V primeru pojava teh kliničnih znakov ali simptomov je priporočljivo, da se zdravljenje z dasatinibom prekine in presodi o potrebi po alternativnem specifičnem zdravljenju KML. Po okrevanju je treba izvesti testiranje delovanja srca, preden se zdravljenje z dasatinibom nadaljuje. Pri blagih/zmernih neželenih učinkih ( $\leq$  stopnje 2) se zdravljenje z dasatinibom lahko nadaljuje v predhodnem odmerku, pri hujših neželenih učinkih ( $\geq$  stopnje 3) pa z zmanjšanim odmerkom (glejte poglavje 4.2). Bolnike, pri katerih se zdravljenje nadaljuje, je treba redno spremljati.

Bolniki z nenadzorovanim ali pomembnejšim kardiovaskularnim obolenjem niso bili vključeni v klinične študije.

#### Trombotična mikroangiopatija (TMA)

Ugotovljena je bila povezava med zaviralci BCR-ABL tirozin-kinaze in trombotično mikroangiopatijo (TMA), o kateri so tudi poročali v posameznih primerih zdravljenja z dasatinibom (glejte poglavje 4.8). V primeru s TMA povezanih rezultatov laboratorijskih ali kliničnih preiskav v času zdravljenja z dasatinibom je treba zdravljenje prekiniti in opraviti temeljito oceno za potrditev TMA, vključno z določanjem aktivnosti ADAMTS13 in prisotnosti protiteles anti-ADAMTS13. V primeru zvišanja vrednosti protiteles anti-ADAMTS13 s sočasno nizko aktivnostjo ADAMTS13 se zdravljenja z dasatinibom ne sme ponovno uvesti.

#### Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacija hepatitisa B pri bolnikih, ki so kronični prenašalci tega virusa, se je pojavila, potem ko so ti bolniki prejeli zaviralce BCR-ABL tirozin-kinaze. V nekaterih primerih je prišlo do akutne odpovedi jeter ali fulminantnega hepatitisa in posledično do presaditve jeter ali smrtnega izida.

Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Dasatinib Accord testirati glede okužbe z virusom hepatitisa B. Pri bolnikih s pozitivno serologijo na hepatitis B (vključno z bolniki z aktivno boleznijo) in bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem test glede okužbe z virusom hepatitisa B izkaže za pozitivnega, se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s strokovnjaki za obolenja jeter in zdravljenje hepatitisa B. Pri prenašalcih virusa hepatitisa B, pri katerih je potrebno zdravljenje z dasatinibom, je treba med zdravljenjem in nekaj mesecev po njegovem zaključku skrbno spremljati pojav znakov in simptomov aktivne okužbe z virusom hepatitisa B (glejte poglavje 4.8).

#### Učinki na rast in razvoj pri pediatričnih bolnikih

V pediatričnih preskušanjih dasatiniba so pri pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali in pri predhodno nezdravljenih pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO po najmanj 2 letih zdravljenja poročali o z zdravljenjem povezanih neželenih učinkih na rast in razvoj kosti pri 6 (4,6%) bolnikih, pri enem hude intenzitete (zaostanek v rasti stopnje 3). Teh 6 primerov vključuje primere zapoznelega zaprtja epifiz, osteopenije, zaostanka v rasti in ginekomastije (glejte poglavje 5.1). Te rezultate je težko interpretirati v okviru kroničnih bolezni, kot je KML, in zahtevajo dolgoročno spremljanje.

V pediatričnih preskušanjih uporabe dasatiniba v kombinaciji s kemoterapijo so pri pediatričnih bolnikih z na novo diagnosticirano Ph+ ALL po največ 2 letih zdravljenja pri 1 (0,6%) bolniku poročali o z zdravljenjem povezanim neželenem dogodku na rast in razvoj kosti. Ta primer je bila osteopenija stopnje 1.

V kliničnih preskušanjih so pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z dasatinibom, opazili zaostanek v rasti (glejte poglavje 4.8). Pri pediatričnih bolnikih je priporočeno spremljanje rasti in razvoja kosti.

#### Pomožne snovi

##### Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktóze ne smejo jemati tega zdravila.

##### Izopropilalkohol

To zdravilo vsebuje izopropilalkohol kot ostanek proizvodnega procesa.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Učinkovine, ki lahko zvečajo plazemske koncentracije dasatiniba

*In vitro* študije kažejo, da je dasatinib substrat za CYP3A4. Pri sočasni uporabi dasatiniba in zdravil ali snovi, ki močno zavirajo CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, eritromicin, klaritromicin, ritonavir, telitromicin, sok grenivke) se lahko poveča izpostavljenost dasatinibu. Pri bolnikih, ki jemljejo dasatinib, sočasna sistemska uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

Na osnovi poskusov *in vitro* je pri klinično pomembnih koncentracijah vezava dasatiniba na plazemske proteine približno 96%. Študije, ki bi ovrednotile medsebojno delovanje med dasatinibom in drugimi zdravili, ki se vežejo na proteine, niso bile izvedene. Potencial za izpodrivanje z vezavnih mest in njegov klinični pomen nista znana.

#### Učinkovine, ki lahko zmanjšajo plazemske koncentracije dasatiniba

Pri bolnikih, ki so dasatinib prejeli po 8-dnevnem dajanju rifampicina (močan induktor CYP3A4) v odmerku 600 mg zvečer, se je vrednost AUC dasatiniba zmanjšala za 82%. Druga zdravila, ki inducirajo aktivnost CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ali zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*)) lahko prav tako povečajo presnovo in zmanjšajo plazemske koncentracije dasatiniba. Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4 in dasatiniba torej ni priporočljiva. Pri bolnikih, pri katerih je indicirana uporaba rifampicina ali drugih induktorjev CYP3A4, je treba uporabljati alternativna zdravila z manjšim potencialom za indukcijo encima. Sočasna uporaba deksametazona, šibkega induktorja CYP3A4, skupaj z

dasatinibom je dovoljena. Pri sočasni uporabi deksametazona je pričakovati, da se bo vrednost AUC dasatiniba zmanjšala za približno 25%, za kar pa ni verjetno, da bi imelo klinični pomen.

#### Antagonisti histaminskih receptorjev H<sub>2</sub> in zaviralci protonske črpalke

Verjetno je, da bo dolgotrajno zavrtje izločanja želodčne kisline z antagonisti histaminskih receptorjev H<sub>2</sub> ali zaviralci protonske črpalke (npr. famotidin in omeprazol) zmanjšalo izpostavljenost dasatinibu. V študiji pri zdravih osebah je enkratni odmerek famotidina, dan 10 ur pred enkratnim odmerkom dasatiniba, zmanjšal izpostavljenost dasatinibu za 61%. V študiji pri 14 zdravih osebah je uporaba enkratnega 100 mg odmerka dasatiniba 22 ur po 4-dnevnem odmerjanju omeprazola v odmerku 40 mg v stanju dinamičnega ravnovesja zmanjšala AUC dasatiniba za 43% in C<sub>max</sub> za 42%. Pri bolnikih, ki se zdravijo z dasatinibom, je treba namesto antagonistov histaminskih receptorjev H<sub>2</sub> ali zaviralcev protonske črpalke uporabljati antacide (glejte poglavje 4.4).

#### Antacidi

Predklinični podatki kažejo, da je topnost dasatiniba odvisna od vrednosti pH. Pri zdravih osebah se je pri sočasni uporabi aluminijevega hidroksida/magnezijskega hidroksida in dasatiniba AUC enkratnega odmerka dasatiniba zmanjšala za 55%, C<sub>max</sub> pa za 58%. Če so osebe antacide prejele 2 uri pred enkratnim odmerkom dasatiniba, pomembnih sprememb koncentracije ali izpostavljenosti dasatinibu niso opazili. Bolnik lahko antacid vzame do 2 uri pred ali 2 uri po jemanju dasatiniba (glejte poglavje 4.4).

#### Učinkovine, katerih plazemske koncentracije se lahko spremenijo zaradi dasatiniba

Pri sočasni uporabi dasatiniba in substratov za CYP3A4 se lahko poveča izpostavljenost substratu za CYP3A4. V študiji pri zdravih osebah je enkratni 100 mg odmerek dasatiniba povečal AUC in C<sub>max</sub> izpostavljenosti simvastatinu (znan substrat za CYP3A4), in sicer AUC za 20%, C<sub>max</sub> pa za 37%. Večjega učinka po večkratnih odmerkih dasatiniba ni možno izključiti. Pri bolnikih, ki se zdravijo z dasatinibom, je potrebna previdnost pri predpisovanju substratov za CYP3A4 z znano ozkim terapevtskim indeksom (npr. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoizid, kinidin, bepridil ali alkaloidi ergot [ergotamin, dihidroergotamin]) (glejte poglavje 4.4). Podatki, pridobljeni *in vitro*, kažejo na možno tveganje za interakcije s substrati za CYP2C8, kot so glitazoni.

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Med zdravljenjem morajo spolno aktivni moški in ženske v rodni dobi uporabljati učinkovito kontracepcijo.

#### Nosečnost

Na podlagi izkušenj pri ljudeh se sumi, da dasatinib povzroča kongenitalne malformacije, vključno z okvarami nevralne cevi, in škodljive farmakološke učinke na plod, če ga jemljejo nosečnice. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dasatiniba ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z dasatinibom. V primeru uporabe dasatiniba med nosečnostjo morate bolnici pojasniti možno tveganje za plod.

#### Dojenje

Podatki o izločanju dasatiniba s človeškim ali z živalskim mlekom so nezadostni/omejeni. Fizikalno-kemijski in razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki kažejo, da bi se dasatinib lahko izločal z materinim mlekom. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z dasatinibom je treba prenehati z dojenjem.

#### Plodnost

V študijah na živalih uporaba dasatiniba ni vplivala na plodnost samcev in samic podgan (glejte poglavje 5.3). Zdravniki in drugi zdravstveni delavci morajo bolnikom moškega spola ustrezne starosti pojasniti možne učinke dasatiniba na plodnost, vključno z morebitno shranitvijo semena.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Dasatinib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba pojasniti, da se med zdravljenjem z dasatinibom lahko pojavijo neželeni učinki, kot sta omotica in zamegljen vid, in da morajo biti zato pri vožnji in upravljanju strojev previdni.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

V nadaljevanju navedeni podatki odražajo izpostavljenost dasatinibu pri samostojnem zdravljenju pri vseh odmerkih, ki so jih preskusili v kliničnih študijah (n=2.900), vključno s 324 odraslimi bolniki z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju, 2.388 odraslimi bolniki s KML v kroničnem obdobju ali obdobju pospešenega poteka, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali ali s Ph+ ALL in 188 pediatričnimi bolniki.

Pri 2.712 odraslih bolnikih s KML v kroničnem obdobju, KML v obdobju pospešenega poteka ali Ph+ ALL je mediana trajanja zdravljenja znašala 19,2 meseca (razpon 0 do 93,2 meseca). V randomiziranem preskušanju pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju je mediana trajanja zdravljenja znašala približno 60 mesecev. Pri 1.618 odraslih bolnikih s KML v kroničnem obdobju je mediana trajanja zdravljenja znašala 29 mesecev (razpon 0 do 92,9 meseca). Pri 1.094 odraslih bolnikih s KML ali Ph+ ALL je mediana trajanja zdravljenja znašala 6,2 meseca (razpon 0 do 93,2 meseca). Pri 188 bolnikih v pediatričnih študijah je mediana trajanja zdravljenja znašala 26,3 meseca (razpon 0 do 99,6 meseca). V podskupini 130 pediatričnih bolnikov s KML v kroničnem obdobju, ki so se zdravili z dasatinibom, je mediana trajanja zdravljenja znašala 42,3 meseca (razpon 0,1 do 99,6 meseca).

V določenem času so se neželeni učinki pojavili pri večini z dasatinibom zdravljenih bolnikov. V celotni populaciji 2.712 odraslih bolnikov, ki so se zdravili z dasatinibom, je bilo zaradi pojava neželenih učinkov zdravljenje treba prekiniti pri 520 (19%) bolnikih.

Pri pediatrični populaciji s Ph+ KML-KO je bil celokupen varnostni profil dasatiniba podoben tistemu pri odraslih, ne glede na farmacevtsko obliko, z izjemo perikardialnega izliva, plevralnega izliva, pljučnega edema ali pljučne hipertenzije, o katerih pri pediatrični populaciji niso poročali. Od 130 pediatričnih bolnikov s KML-KO, ki so se zdravili z dasatinibom, je bilo zaradi pojava neželenih učinkov zdravljenje treba prekiniti pri 2 (1,5%) bolnikih.

##### Seznam neželenih učinkov

V kliničnih študijah in po pridobitvi dovoljenja za promet so pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom kot samostojnim zdravilom, poročali o pojavu naslednjih neželenih učinkov (preglednica 3). Tu navedeni neželeni učinki ne vključujejo podatkov o odstopanjih od normalnih vrednosti laboratorijskih preiskav. Neželeni učinki so navedeni glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnost je definirana kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); neznan pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov po pridobitvi dovoljenja za promet ni mogoče oceniti).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

#### **Preglednica 3: Seznam neželenih učinkov**

<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	
<i>Zelo pogosti</i>	okužbe (vključno z bakterijskimi, virusnimi, glivičnimi in nespecifičnimi okužbami)

<i>Pogosti</i>	pljučnica (vključno z bakterijsko, virusno in mikotično pljučnico), okužba/vnetje zgornjih dihal, okužba z virusi herpesa (vključno s citomegalovirusom - CMV), enterokolitis, sepsa (tudi občasni primeri s smrtnimi izidi)
<i>Neznana pogostnost</i>	reaktivacija hepatitisa B
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
<i>Zelo pogosti</i>	mielosupresija (vključno z anemijo, nevtropenijo in trombocitopenijo)
<i>Pogosti</i>	febrilna nevtropenija
<i>Občasni</i>	limfadenopatija, limfopenija
<i>Redki</i>	čista aplastična anemija
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
<i>Občasni</i>	preobčutljivost (vključno z nodoznim eritemom)
<i>Redki</i>	anafilaktični šok
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>	
<i>Občasni</i>	hipotiroidizem
<i>Redki</i>	hipertiroidizem, tiroiditis
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
<i>Pogosti</i>	motnje apetita <sup>a</sup> , hiperurikemija
<i>Občasni</i>	sindrom tumorske lize, dehidracija, hipoalbuminemija, hiperholesterolemija
<i>Redki</i>	sladkorna bolezen
<b>Psihiatrične motnje</b>	
<i>Pogosti</i>	depresija, nespečnost
<i>Občasni</i>	anksioznost, zmedenost, čustvena labilnost, zmanjšan libido
<b>Bolezni živčevja</b>	
<i>Zelo pogosti</i>	glavobol
<i>Pogosti</i>	nevropatija (vključno s periferno nevropatijo), omotica, paragevzija, somnolenca
<i>Občasni</i>	krvavitve v centralnem živčevju <sup>*b</sup> , sinkopa, tremor, amnezija, motnje ravnotežja
<i>Redki</i>	cerebrovaskularni akcident, tranzitorna ishemična ataka, konvulzije, vnetje vidnega živca, paraliza sedmega možganskega živca, demenca, ataksija
<b>Očesne bolezni</b>	
<i>Pogosti</i>	motnje vida (vključno z okvaro vida, zamegljenim vidom in zmanjšano ostrino vida), suhe oči
<i>Občasni</i>	okvara vida, konjunktivitis, fotofobija, povečano solzenje
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	
<i>Pogosti</i>	tinitus
<i>Občasni</i>	izguba sluha, vrtoglavica
<b>Srčne bolezni</b>	
<i>Pogosti</i>	kongestivno srčno popuščanje/srčna disfunkcija <sup>*c</sup> , perikardialni izliv*, aritmije (vključno s tahikardijo), palpitanje
<i>Občasni</i>	miokardni infarkt (tudi s smrtnim izidom)*, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu*, perikarditis, ventrikularna aritmija (vključno z ventrikularno tahikardijo), angina pectoris, kardiomegalija, nenormalni val T na elektrokardiogramu, zvišana vrednost troponina
<i>Redki</i>	pljučno srce, miokarditis, akutni koronarni sindrom, srčni zastoj, podaljšanje intervala PR na elektrokardiogramu, koronarna arterijska bolezen, plevroperikarditis
<i>Neznana pogostnost</i>	atrijska fibrilacija/atrijsko plapolanje
<b>Žilne bolezni</b>	
<i>Zelo pogosti</i>	krvavitve <sup>*d</sup>
<i>Pogosti</i>	hipertenzija, vročinski oblivi

<i>Občasni</i>	hipotenzija, tromboflebitis, tromboza
<i>Redki</i>	globoka venska tromboza, embolija, livedo reticularis
<i>Neznana pogostnost</i>	trombotična mikroangiopatija
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
<i>Zelo pogosti</i>	plevralni izliv*, dispneja
<i>Pogosti</i>	pljučni edem*, pljučna hipertenzija*, pljučni infiltrati, pnevmonitis, kašelj
<i>Občasni</i>	pljučna arterijska hipertenzija, bronhospazem, astma, hliotoraks*
<i>Redki</i>	pljučna embolija, akutni respiratorni distressni sindrom
<i>Neznana pogostnost</i>	intersticijska pljučna bolezen
<b>Bolezni prebavil</b>	
<i>Zelo pogosti</i>	driska, bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu
<i>Pogosti</i>	krvavitve v prebavilih*, kolitis (vključno z nevtropeničnim kolitisom), gastritis, vnetje sluznic (vključno z mukozitisom/stomatitisom), dispepsija, napihnjenost trebuha, obstipacija, spremembe na mehkih tkivih ust
<i>Občasni</i>	vnetje trebušne slinavke (vključno z akutnim vnetjem trebušne slinavke), razjeda zgornjih prebavil, vnetje požiralnika, ascites*, analna fisura, disfagija, gastroezofagealna refluksna bolezen
<i>Redki</i>	eksudativna gastroenteropatija, ileus, analna fistula
<i>Neznana pogostnost</i>	usodna gastrointestinalna krvavitvev*
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
<i>Občasni</i>	hepatitis, vnetje žolčnika, holestaza
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
<i>Zelo pogosti</i>	kožni izpuščaj <sup>e</sup>
<i>Pogosti</i>	alopecija, dermatitis (vključno z ekcemom), pruritus, akne, suha koža, urtikarija, čezmerno znojenje
<i>Občasni</i>	nevtrofilna dermatitoza, fotosenzitivnost, motnje pigmentacije, vnetje podkožnega maščevja, kožna razjeda, bulozna stanja, spremembe na nohtih, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske bolezni las
<i>Redki</i>	levkocitoklastični vaskulitis, kožna fibroza
<i>Neznana pogostnost</i>	Stevens-Johnsonov sindrom <sup>f</sup>
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
<i>Zelo pogosti</i>	mišično-skeletne bolečine <sup>e</sup>
<i>Pogosti</i>	artralgijska, mialgijska, mišična oslabelelost, okorelost mišic in sklepov, mišični krči
<i>Občasni</i>	rabdomioliza, osteonekroza, vnetje mišic, tendinitis, artritis
<i>Redki</i>	zapoznelo zaprtje epifiz <sup>h</sup> , zaostanek v rasti <sup>h</sup>
<b>Bolezni sečil</b>	
<i>Občasni</i>	ledvična okvara (vključno z ledvično odpovedjo), pogosto uriniranje, proteinurija
<i>Neznana pogostnost</i>	nefrotski sindrom
<b>Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju</b>	
<i>Redki</i>	splav
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	
<i>Občasni</i>	ginekomastija, motnje menstruacije
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
<i>Zelo pogosti</i>	periferni edem <sup>i</sup> , utrujenost, zvišana telesna temperatura, edem obraza <sup>j</sup>
<i>Pogosti</i>	astenija, bolečina, bolečina v prsih, generalizirani edem <sup>*k</sup> , mrzlica
<i>Občasni</i>	splošno slabo počutje, drugi površinski edemi <sup>l</sup>

<i>Redki</i>	motnje pri hoji
<b>Preiskave</b>	
<i>Pogosti</i>	zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase
<i>Občasni</i>	zvišana vrednost kreatin-fosfokinaze v krvi, zvišana vrednost gama-glutamiltransferaze
<b>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</b>	
<i>Pogosti</i>	kontuzije

- <sup>a</sup> Vključuje zmanjšan apetit, zgodnji občutek sitosti in povečan apetit.
- <sup>b</sup> Vključuje krvavitve v osrednjem živčevju, cerebralni hematom, cerebralno krvavitev, ekstraduralni hematom, intrakranialno krvavitev, hemoragično kap, subarahnoidno krvavitev, subduralni hematom in subduralno krvavitev.
- <sup>c</sup> Vključuje zvišano vrednost možganskega natriuretičnega peptida, ventrikularno disfunkcijo, disfunkcijo levega prekata, disfunkcijo desnega prekata, srčno popuščanje, akutno srčno popuščanje, kronično srčno popuščanje, kongestivno srčno popuščanje, kardiomiopatijo, kongestivno kardiomiopatijo, diastolno disfunkcijo, zmanjšanje iztisnega deleža in ventrikularno popuščanje, odpoved levega prekata, odpoved desnega prekata in ventrikularno hipokinezijo.
- <sup>d</sup> Krvavitve v prebavilih in centralnem živčevju niso vključene. Ti neželeni učinki so navedeni kot bolezni prebavil oziroma bolezni živčevja.
- <sup>e</sup> Vključuje izpuščaj zaradi zdravil, eritem, multiformni eritem, eritrozo, eksfoliativni izpuščaj, generalizirani eritem, genitalni izpuščaj, vročinski izpuščaj, milium, miliario, pustulozno psorijazo, izpuščaj, eritemski izpuščaj, folikularni izpuščaj, generalizirani izpuščaj, makulozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, srbeči izpuščaj, pustulozni izpuščaj, vezikulozni izpuščaj, lusčenje kože, draženje kože, toksične kožne erupcije, vezikulozno urtikarijo in vaskulitični izpuščaj.
- <sup>f</sup> Po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o posameznih primerih Stevens-Johnsonovega sindroma. Ni bilo mogoče ugotoviti, ali so bili ti mukokutani neželeni učinki neposredno povezani z dasatinibom ali s sočasno uporabljenimi zdravili.
- <sup>g</sup> Mišično-skeletne bolečine o katerih so poročali med zdravljenjem ali po prekinitvi zdravljenja.
- <sup>h</sup> Pogostnost v pediatričnih študijah navedena kot pogosti.
- <sup>i</sup> Gravitacijski edem, lokalizirani edem in periferni edem.
- <sup>ij</sup> Edem veznic, očesni edem, oteklina oči, edem očesnih vek, edem obraza, edem ustnic, makularni edem, edem ust, orbitalni edem, periorbitalni edem in oteklina obraza.
- <sup>k</sup> Preobremenitev s tekočino, retencija tekočin, gastrointestinalni edem, generalizirani edem, periferno otekanje, edem, edem zaradi bolezni srca, perinefritični izliv, edem po posegu in visceralni edem.
- <sup>l</sup> Oteklina genitalij, edem na mestu kirurškega reza, genitalni edem, edem penisa, oteklina penisa, edem modnika, otekanje kože, otekanje mod, otekanje vulve in vagine.
- \* Za dodatne podrobnosti glejte poglavje "Opis izbranih neželenih učinkov".

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### Mielosupresija

Zdravljenje z dasatinibom je bilo povezano z anemijo, nevtropenijo in trombocitopenijo. Njihova pojavnost je bila zgodnja in večja pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju ali s Ph+ ALL kot pa pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju (glejte poglavje 4.4).

#### Krvavitve

Pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom, so poročali o pojavu krvavitev, od petehij in epistakse do krvavitev v prebavilih in osrednjem živčevju stopnje 3 ali 4 (glejte poglavje 4.4).

#### Zastajanje tekočin

Raznovrstni neželeni učinki, kot so plevralni izliv, ascites, pljučni edem in perikardialni izliv s površinskimi edemi ali brez, se lahko enotno opredelijo kot "zastajanje tekočin". V študiji pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju so po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja neželeni učinki zastajanja tekočin, povezani z uporabo dasatiniba, vključevali plevralni izliv (28%), površinski edem (14%), pljučno hipertenzijo (5%), generalizirani edem (4%) in perikardialni izliv (4%). O kongestivnem srčnem popuščanju/srčni disfunkciji in pljučnem edemu so poročali pri < 2% bolnikov.

Kumulativni delež plevralnega izliva (vseh stopenj), povezanega z uporabo dasatiniba, je po 12 mesecih znašal 10%, po 24 mesecih 14%, po 36 mesecih 19%, po 48 mesecih 24 % in po 60 mesecih 28%. Skupno je 46 bolnikov, ki so se zdravili z dasatinibom, imelo ponavljajoče se plevralne izlive. Sedemnajst bolnikov je imelo 2 ločena neželena učinka, 6 bolnikov 3 neželene

učinke, 18 bolnikov od 4 do 8 neželenih učinkov, 5 bolnikov pa > 8 epizod pleuralnega izliva. Srednja vrednost časa do prvega z dasatinibom povezanega pleuralnega izliva stopnje 1 ali 2 je bila 114 tednov (razpon: 4 do 299 tednov). Manj kot 10% bolnikov s pleuralnim izlivom je imelo resne (stopnja 3 ali 4) z dasatinibom povezane pleuralne izlive. Srednja vrednost časa do prvega pojava z dasatinibom povezanega pleuralnega izliva stopnje  $\geq 3$  je bila 175 tednov (razpon: 114 do 274 tednov). Srednja vrednost časa trajanja z dasatinibom povezanega pleuralnega izliva (vse stopnje) je bila 283 dni (~40 tednov).

Pleuralni izliv je bil običajno reverzibilen, zdravili pa so ga s prekinitvijo zdravljenja z dasatinibom in uporabo diuretikov ali drugih ustreznih podpornih ukrepov (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih s pleuralnim izlivom zaradi zdravljenja z dasatinibom (n=73) je bilo zdravljenje prekinjeno pri 45 (62%) bolnikih, odmerki pa je bil zmanjšan pri 30 (41%) bolnikih. Dodatno je 34 (47%) bolnikov prejelo diuretike, 23 (32%) bolnikov kortikosteroide, 20 (27%) bolnikov pa je prejelo kortikosteroide in diuretike. Terapevtska torakocenteza je bila opravljena pri 9 (12%) bolnikih.

Zaradi z zdravilom povezanega pleuralnega izliva je bilo zdravljenje z dasatinibom prekinjeno pri 6% bolnikov.

Pleuralni izliv ni zmanjšal sposobnosti bolnikov za doseg odziva. Med bolniki s pleuralnim izlivom, ki so se zdravili z dasatinibom, je kljub prekinitvam zdravljenja ali prilagoditvi odmerka cCCyR doseglo 96% bolnikov, MMR 82% bolnikov, MR4.5 pa 50% bolnikov.

Za nadaljnje informacije o bolnikih s KML v kroničnem obdobju in KML v napredovalem obdobju ali s Ph+ ALL glejte poglavje 4.4.

Pri bolnikih s pleuralnim izlivom so poročali o primerih hiloraksa. Nekateri primeri hiloraksa so izzveneli po prenehanju ali prekinitvi zdravljenja z dasatinibom ali po zmanjšanju odmerka dasatiniba, vendar je bilo v večini primerov potrebno tudi dodatno zdravljenje.

#### Pljučna arterijska hipertenzija (PAH)

V povezavi z uporabo dasatiniba so poročali o pojavu PAH (prekapilarni pljučni arterijski hipertenziji, potrjeni s kateterizacijo desne strani srca). O pojavu PAH so poročali po uvedbi zdravljenja z dasatinibom in sicer tudi več kot eno leto po uvedbi zdravljenja. Bolniki, pri katerih so med zdravljenjem z dasatinibom poročali o pojavu PAH, so se pogosto sočasno zdravili z drugimi zdravili ali pa so poleg osnovne maligne bolezni sočasno imeli še druge bolezni. Pri bolnikih s PAH so po prekinitvi zdravljenja z dasatinibom poročali o izboljšanju hemodinamskih in kliničnih parametrov.

#### Podaljšanje intervala QT

V študiji III. faze pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju so po najmanj 12-mesečnem obdobju spremljanja pri enem bolniku (< 1%), ki se je zdravil z dasatinibom, poročali o vrednosti QTcF > 500 milisekund (glejte poglavje 4.4). Po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja o pojavu vrednosti QTcF > 500 milisekund pri dodatnih bolnikih niso poročali.

V 5 kliničnih študijah II. faze pri bolnikih, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali, so bili pri 865 bolnikih, ki so prejeli dasatinib v odmerku 70 mg dvakrat na dan, v izhodišču in vnaprej določenih časovnih točkah med zdravljenjem pridobljeni elektrokardiogrami, ki so bili nato ovrednoteni centralno. Interval QT je bil glede na srčno frekvenco prilagojen z metodo po Fridericiju. V vseh časovnih točkah po odmerku na 8. dan so bile srednje spremembe od izhodišča v intervalu QTcF 4 -6 milisekund, s pridruženimi zgornjimi 95-odstotnimi intervali zaupanja < 7 milisekund. Pri 15 (1%) od 2.182 bolnikov, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali, in so v kliničnih študijah prejeli dasatinib, so o podaljšanju intervala QTc poročali kot o neželenem učinku. Pri 21 bolnikih (1%) je bila vrednost QTcF > 500 milisekund (glejte poglavje 4.4).

#### Neželeni učinki za srce

Bolnike z dejavniki tveganja ali s predhodno boleznijo srca je treba skrbno nadzirati glede pojava znakov in simptomov srčne disfunkcije in jih ustrezno ovrednotiti ter zdraviti (glejte poglavje 4.4).

#### Reaktivacija hepatitisa B

V zvezi z zaviralci BCR-ABL tirozin-kinaze so poročali o reaktivaciji hepatitisa B. V nekaterih primerih je prišlo do akutne odpovedi jeter ali fulminantnega hepatitisa in posledično do presaditve jeter ali smrtnega izida (glej poglavje 4.4).



V študiji III. faze za določitev optimalnega odmerka pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali (zdravljenje je v povprečju trajalo 30 mesecev), je bila pojavnost pleuralnega izliva in kongestivnega srčnega popuščanja/srčne disfunkcije pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom v odmerku 100 mg enkrat na dan manjša kot pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom v odmerku 70 mg dvakrat na dan. Pri uporabi odmerka 100 mg enkrat na dan so manj pogosto poročali tudi o pojavu mielosupresije (glejte Odstopanja od normalnih vrednosti laboratorijskih preiskav v nadaljevanju). V skupini z odmerkom 100 mg enkrat na dan je srednja vrednost časa trajanja zdravljenja znašala 37 mesecev (razpon 1-91 mesecev). Kumulativni deleži izbranih neželenih učinkov, o katerih so poročali pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 100 mg enkrat na dan, so prikazani v preglednici 4a.

**Preglednica 4a: Izbrani neželeni učinki, o katerih so poročali v študiji 3. faze za določitev optimalnega odmerka (bolniki s KML v kroničnem obdobju, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali)<sup>a</sup>**

	Najmanj 2-letno spremljanje		Najmanj 5-letno spremljanje		Najmanj 7-letno spremljanje	
	Vse stopnje	Stopnja 3/4	Vse stopnje	Stopnja 3/4	Vse stopnje	Stopnja 3/4
<b>Priporočeni izraz</b>	Odstotek (%) bolnikov					
<b>Driska</b>	27	2	28	2	28	2
<b>Zastajanje tekočin</b>	34	4	42	6	48	7
Površinski edem	18	0	21	0	22	0
Plevralni izliv	18	2	24	4	28	5
Generalizirani edem	3	0	4	0	4	0
Perikardialni izliv	2	1	2	1	3	1
Pljučna hipertenzija	0	0	0	0	2	1
<b>Krvavitve</b>	11	1	11	1	12	1
Gastrointestinalne krvavitve	2	1	2	1	2	1

<sup>a</sup> Rezultati študije 3. faze za določitev optimalnega odmerka pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 100 mg enkrat na dan (n=165).

V študiji III. faze za določitev optimalnega odmerka pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju ali Ph+ ALL so bile srednje vrednosti trajanja zdravljenja naslednje: 14 mesecev pri KML v obdobju pospešenega poteka, 3 mesece pri KML v obdobju mieloblastne preobrazbe, 4 mesece pri KML v obdobju limfoblastne preobrazbe in 3 mesece pri Ph+ ALL. Izbrani neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 140 mg enkrat na dan, so prikazani v preglednici 4b. Raziskali so tudi režim odmerjanja 70 mg dvakrat na dan. Profil učinkovitosti režima odmerjanja 140 mg enkrat na dan je bil primerljiv s profilom učinkovitosti odmerjanja 70 mg dvakrat na dan, vendar pa je bil profil varnosti pri režimu odmerjanja 140 mg enkrat na dan ugodnejši.

**Preglednica 4b: Izbrani neželeni učinki, o katerih so poročali v študiji III. faze za določitev optimalnega odmerka: KML v napredovalem obdobju in Ph+ ALL<sup>a</sup>**

Priporočeni izraz	140 mg enkrat na dan n = 304	
	Vse stopnje	Stopnja 3/4
	Odstotek (%) bolnikov	
<b>Driska</b>	28	3
<b>Zastajanje tekočin</b>	33	7
Površinski edem	15	< 1
Plevralni izliv	20	6
Generalizirani edem	2	0
Kongestivno srčno popuščanje /srčna disfunkcija <sup>b</sup>	1	0

Perikardialni izliv	2	1
Pljučna hipertenzija	1	1
<b>Krvavitve</b>	23	8
Gastrointestinalne krvavitve	8	6

<sup>a</sup> Rezultati študije 3. faze za določitev optimalnega odmerka pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 140 mg enkrat na dan (n=304) po končanem 2-letnem obdobju spremljanja.

<sup>b</sup> Vključuje ventrikularno disfunkcijo, srčno popuščanje, kongestivno srčno popuščanje, kardiomiopatijo, kongestivno kardiomiopatijo, diastolno disfunkcijo, zmanjšanje iztisnega deleža in ventrikularno popuščanje.

Poleg tega pa sta bili izvedeni še dve študiji pri skupno 161 pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL, v katerih so bolniki dasatinib prejemali v kombinaciji s kemoterapijo. V ključni študiji je 106 pediatričnih bolnikov prejelo dasatinib v kombinaciji s kemoterapijo po režimu neprekinjenega odmerjanja. V podporni študiji s 55 pediatričnimi bolniki je 35 bolnikov prejelo dasatinib v kombinaciji s kemoterapijo po režimu prekinjenega odmerjanja (dva tedna zdravljenja, nato pa eden do dva tedna brez zdravljenja), 20 bolnikov pa je prejelo dasatinib v kombinaciji s kemoterapijo po režimu neprekinjenega odmerjanja. Pri 126 pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL, ki so se zdravili z dasatinibom po režimu neprekinjenega odmerjanja, je mediana trajanja zdravljenja znašala 23,6 meseca (razpon 1,4 do 33 mesecev).

Od 126 pediatričnih bolnikov s Ph+ ALL, ki so se zdravili po režimu neprekinjenega odmerjanja, so se pri 2 (1,6%) bolnikih pojavili neželeni učinki zaradi katerih je bilo treba zdravljenje prekiniti. Neželeni učinki, o katerih so poročali v teh dveh pediatričnih študijah s pogostnostjo  $\geq 10\%$  pri bolnikih z neprekinjenim režimom odmerjanja, so prikazani v preglednici 5. Opozorimo naj, da so o plevralnem izlivu poročali pri 7 (5,6%) bolnikih iz te skupine in zato ni vključen v to preglednico.

**Preglednica 5: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri  $\geq 10\%$  pediatričnih bolnikov s Ph+ ALL, ki so se zdravili z dasatinibom po režimu neprekinjenega odmerjanja v kombinaciji s kemoterapijo (N=126)<sup>a</sup>**

Neželeni učinek	Odstotek (%) bolnikov	
	Vse stopnje	Stopnja 3/4
Febrilna nevtropenija	27,0	26,2
Navzea	20,6	5,6
Bruhanje	20,6	4,8
Bolečina v trebuhu	14,3	3,2
Driska	12,7	4,8
Zvišana telesna temperatura	12,7	5,6
Glavobol	11,1	4,8
Zmanjšanje apetita	10,3	4,8
Utrujenost	10,3	0

<sup>a</sup> V ključni študiji je od skupno 106 bolnikov 24 bolnikov vsaj enkrat prejelo prašek za peroralno suspenzijo, 8 od teh bolnikov pa je zdravilo prejelo le v obliki praška za peroralno suspenzijo.

#### Odstopanja od normalnih vrednosti laboratorijskih preiskav

##### *Hematologija*

V študiji III. faze pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju so po najmanj 12-mesečnem obdobju spremljanja pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom, poročali o naslednjih odstopanjih stopnje 3 ali 4 od normalnih vrednosti laboratorijskih preiskav: nevtropenija (21%), trombocitopenija (19%) in anemija (10%). Po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja je kumulativni delež nevtropenije znašal 29%, kumulativni delež trombocitopenije 22%, kumulativni delež anemije pa 13%.

Pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju, pri katerih se je med zdravljenjem z dasatinibom pojavila mielosupresija stopnje 3 ali 4, je običajno prišlo do izboljšanja že po kratkotrajni prekinitvi zdravljenja in/ali zmanjšanju odmerka. Po najmanj 12-mesečnem obdobju

spremljanja je bilo zdravljenje trajno prekinjeno pri 1,6% bolnikov. Po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja je kumulativni delež trajne prekinitve zdravljenja zaradi pojava mielosupresije stopnje 3 ali 4 znašal 2,3%.

Pri bolnikih s KML, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali, so praviloma poročali o pojavu citopenij (trombocitopenija, nevtropenija in anemija), vendar pa je bil pojav citopenij tudi jasno povezan s stadijem bolezni. Pogostnost hematoloških nepravilnosti stopnje 3 in 4 je prikazana v preglednici 6.

**Preglednica 6: Odstopanja od normalnih hematoloških vrednosti laboratorijskih preiskav stopnje 3/4 po CTC v kliničnih študijah pri bolnikih, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali<sup>a</sup>**

	Kronično obdobje (n = 165) <sup>b</sup>	Obdobje pospešenega poteka (n = 157) <sup>c</sup>	Obdobje mieloblastne preobrazbe (n = 74) <sup>c</sup>	Obdobje limfoblastne preobrazbe Ph+ ALL (n = 168) <sup>c</sup>
	Odstotek (%) bolnikov			
<b>Hematološki parametri</b>				
Nevtropenija	36	58	77	76
Trombocitopenija	23	63	78	74
Anemija	13	47	74	44

<sup>a</sup> Rezultati študije 3. faze za določitev optimalnega odmerka po 2-letnem obdobju spremljanja.

<sup>b</sup> Rezultati študije CA180-034 pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 100 mg enkrat na dan.

<sup>c</sup> Rezultati študije CA180-035 pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 140 mg enkrat na dan.

Stopnje po CTC: nevtropenija (stopnja 3  $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ , stopnja 4  $< 0,5 \times 10^9/l$ ); trombocitopenija (stopnja 3  $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$ , stopnja 4  $< 25 \times 10^9/l$ ); anemija (hemoglobin; stopnja 3  $\geq 65 - < 80$  g/l, stopnja 4  $< 65$  g/l).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z odmerkom 100 mg enkrat na dan, je bila kumulativna pojavnost citopenij stopnje 3 ali 4 po 2 in 5 letih zdravljenja podobna, in sicer: nevtropenija (35% v primerjavi s 36%), trombocitopenija (23% v primerjavi s 24%) in anemija (13% v primerjavi s 13%).

Bolniki z mielosupresijo stopnje 3 ali 4 so običajno okrevali po kratki prekinitvi zdravljenja in/ali zmanjšanju odmerka. Zdravljenje je bilo trajno prekinjeno pri 5% bolnikov. Pri večini bolnikov se je zdravljenje nadaljevalo brez nadaljnjih znakov mielosupresije.

#### Biokemija

V študiji pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju so po najmanj 12-mesečnem obdobju spremljanja pri 4% bolnikov, ki so se zdravili z dasatinibom, poročali o hipofosfatemiji stopnje 3 ali 4, o zvišanju vrednosti transaminaz, kreatinina in bilirubina stopnje 3 ali 4 pa pri  $\leq 1\%$  bolnikov. Po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja je kumulativni delež hipofosfatemije stopnje 3 ali 4 znašal 7%, kumulativni delež zvišanja vrednosti kreatinina in bilirubina stopnje 3 ali 4 je znašal 1%, kumulativni delež zvišanja transaminaz stopnje 3 ali 4 pa je ostal 1%. Zaradi teh biokemijskih parametrov zdravljenje z dasatinibom pri nobenem bolniku ni bilo prekinjeno.

#### 2-letno obdobje spremljanja

O stopnji 3 ali 4 povišanja vrednosti transaminaz ali bilirubina so poročali pri 1% bolnikov s KML v kroničnem obdobju, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali. Pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju in bolnikih s Ph+ ALL so bila poročila o povišanju vrednosti pogostejša (od 1 do 7%). Povišanja so običajno nadzirali s prilagoditvijo odmerka ali prekinitvijo zdravljenja. V študiji III. faze za določitev optimalnega odmerka pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju so o povišanju vrednosti transaminaz ali bilirubina stopnje 3 ali 4 poročali pri  $\leq 1\%$  bolnikov. Podobna nizka pojavnost je bila opažena v vseh štirih skupinah bolnikov, ki so prejeli zdravljenje. V študiji III. faze za določitev optimalnega odmerka pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju ali s Ph+ ALL so o povišanju vrednosti transaminaz ali bilirubina stopnje 3 ali 4 poročali pri od 1% do 5% bolnikov v vseh zdravljenih skupinah.

Pri približno 5% z dasatinibom zdravljenih bolnikov z normalnimi izhodiščnimi vrednostmi se je v določenem času med potekom študije pojavila prehodna hipokalcemija stopnje 3 ali 4. Zmanjšane vrednosti kalcija na splošno niso bile povezane s kliničnimi simptomi. Bolniki, pri katerih se je pojavila hipokalcemija stopnje 3 ali 4, so pogosto okrevali po peroralnem nadomeščanju kalcija. O hipokalcemiji, hipokaliemiji in hipofosfatemiji stopnje 3 ali 4 so poročali pri bolnikih s KML v vseh obdobjih, vendar pa so bila poročila pogostejša pri bolnikih s KML v obdobju mieloblastne ali limfoblastne preobrazbe in bolnikih s Ph+ ALL. O zvišanju vrednosti kreatinina stopnje 3 ali 4 so poročali pri < 1% bolnikov s KML v kroničnem obdobju. Poročila so bila pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju pogostejša (1 do 4% bolnikov).

#### Pediatrična populacija

Varnostni profil dasatiniba pri samostojnem zdravljenju pri pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO je bil primerljiv z varnostnim profilom pri odraslih. Varnostni profil dasatiniba v kombinaciji s kemoterapijo je bil pri pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL skladen z znanim varnostnim profilom dasatiniba pri odraslih in pričakovanimi učinki kemoterapije, z izjemo manjšega deleža plevralnega izliva pri pediatričnih bolnikih v primerjavi z odraslimi.

V pediatričnih študijah KML so bili deleži laboratorijskih odstopanj skladni z znanim profilom za laboratorijske parametre pri odraslih.

V pediatričnih študijah ALL so bili deleži laboratorijskih odstopanj skladni z znanim profilom za laboratorijske parametre pri odraslih, v kontekstu bolnikov z akutno levkemijo, ki prejemajo režim osnovne kemoterapije.

#### Posebne skupine bolnikov

Varnostni profil dasatiniba je pri starostnikih sicer podoben kot pri mlajših osebah, vendar pa pri bolnikih, starih 65 let in starejših, obstaja večja verjetnost za pojav pogostejših neželenih učinkov, kot so utrujenost, plevralni izliv, dispneja, kašelj, krvavitve v spodnjih prebavilih in motnje apetita, pa tudi manj pogostih neželenih učinkov, kot so distenzija abdomna, omotica, perikardialni izliv, kongestivno srčno popuščanje in zmanjšanje telesne mase, zato je treba te bolnike skrbno nadzirati (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem dasatiniba v kliničnih študijah so omejene na posamezne primere. O največjem prevelikem odmerjanju (280 mg na dan v trajanju enega tedna) so poročali pri dveh bolnikih. Pri obeh se je število trombocitov pomembno zmanjšalo. Ker je uporaba dasatiniba povezana s pojavom mielosupresije stopnje 3 ali 4 (glejte poglavje 4.4), je treba bolnike v primeru prevelikega odmerka skrbno nadzirati glede pojava mielosupresije in uvesti ustrezno podporno zdravljenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), Zaviralci proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01EA02

#### Farmakodinamika

Dasatinib zavira aktivnost BCR-ABL kinaze in kinaz iz družine SRC skupaj s številnimi drugimi izbranimi onkogenimi kinazami, vključno s c-KIT, kinazami efrinskih (EPH) receptorjev in PDGFβ

receptorjev. Dasatinib je močan subnanomolaren zaviralec BCR-ABL kinaze, učinkovit pri koncentraciji od 0,6 do 0,8 nM. Dasatinib se veže tako na neaktivno kot na aktivno konformacijo encima BCR-ABL.

#### Mehanizem delovanja

*In vitro* dasatinib učinkuje na linijah levkemičnih celic, ki predstavljajo različici za imatinib občutljive in na imatinib odporne bolezni. Te predklinične študije kažejo, da lahko dasatinib premaga odpornost na imatinib, kar je posledica čezmerne ekspresije BCR-ABL, mutacij domene BCR-ABL kinaze, aktivacije alternativnih signalnih poti z vključitvijo kinaz iz družine SRC (LYN, HCK) in čezmerno ekspresijo gena za multiplo odpornost ("multidrug resistance gene"). Dasatinib pri subnanomolarnih koncentracijah zavira tudi kinaze iz družine SRC.

#### Klinična učinkovitost in varnost

V študiji I. faze pri prvih 84 zdravljenih bolnikih, ki so jih spremljali do 27 mesecev, so hematološke in citogenetske odzive opazili v vseh obdobjih KML in Ph+ ALL. Odzivi so se ohranili v vseh obdobjih KML in Ph+ ALL.

Učinkovitost dasatiniba temelji na odstotkih hematološkega in citogenetskega odziva. Trajanje odziva in ocene deležev preživetja bolnikov dodatno potrjujejo klinično korist dasatiniba.

#### Ph+ ALL

Pri bolnikih s Ph+ ALL, ki imatiniba niso prenašali ali pa so bili na predhodno zdravljenje z imatinibom odporni, je bila izvedena odprta, enoskupinska ("single-arm"), multicentrična študija. Dasatinib v odmerku 70 mg dvakrat na dan je skupaj prejelo 46 bolnikov s Ph+ ALL (44 rezistentnih in 2 intolerantna na imatinib). Od diagnoze do začetka zdravljenja je v povprečju minilo 18 mesecev. Zdravljenje z dasatinibom je v povprečju trajalo 3 mesece, pri 7% bolnikov je zdravljenje do danes trajalo dlje kot 24 mesecev. Delež dobrega molekularnega odziva (vseh 25 zdravljenih bolnikov s popolnim citogenetskim odzivom) je bil po 24 mesecih 52%. Nadaljnji rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 7. Izpostaviti velja, da je bil dober hematološki odziv dosežen hitro (pri večini bolnikov s Ph+ ALL v 55 dneh po prejemu prvega omerka dasatiniba).

#### **Preglednica 7: Učinkovitost dasatiniba v enoskupinskih ("single-arm") kliničnih preskušanjih II. faze<sup>a</sup>**

	<b>Ph+ ALL (n = 46)</b>
<b>Delež hematološkega odziva<sup>b</sup> (%)</b>	
Dober hematološki odziv (95% IZ)	<b>41%</b> <b>(27-57)</b>
Popoln hematološki odziv (95% IZ)	35% (21-50)
Brez znakov levkemije (95% IZ)	7% (1-18)
Trajanje dobrega hematološkega odziva (%; Kaplan-Meierjeva ocena)	
1 leto	32% (8-56)
2 leti	24% (2-47)
<b>Citogenetski odziv<sup>c</sup> (%)</b>	
Dober citogenetski odziv (95% IZ)	57% (41-71)
Popoln citogenetski odziv (95% IZ)	54% (39-69)
<b>Preživetje (%; Kaplan-Meierjeva ocena)</b>	
Brez progresije	

1 leto	21% (9-34)
2 leti	12% (2-23)
<hr/>	
Skupno	
1 leto	35% (20-51)
2 leti	31% (16-47)

Podatki, predstavljeni v tej preglednici, izhajajo iz študij z uporabo začetnega odmerka 70 mg dvakrat na dan. Za priporočene začetne odmerke glejte poglavje 4.2.

<sup>a</sup> Številke v krepkem tisku so rezultati primarnih opazovanih dogodkov.

<sup>b</sup> Kriteriji hematološkega odziva (vsi odzivi potrjeni po 4 tednih): Dober hematološki odziv (MaHR) = popoln hematološki odziv (CHR) + brez znakov levkemije (NEL).

Popoln hematološki odziv (Ph+ ALL): število belih krvnih celic  $\leq$  zgornje meje referenčnih vrednosti, absolutno število nevtrofilcev  $\geq 1.000/\text{mm}^3$ , trombociti  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ , brez blastov ali promielocitov v periferni krvi, blasti v kostnem mozgu  $\leq 5\%$ ,  $< 5\%$  mielocitov in metamielocitov v periferni krvi,  $< 20\%$  bazofilcev v periferni krvi in brez ekstramedularne vpletenosti.

Brez znakov levkemije: isti kriteriji kot za popoln hematološki odziv, vendar absolutno število nevtrofilcev  $\geq 500/\text{mm}^3$  in  $< 1.000/\text{mm}^3$  ali trombocitov  $\geq 20.000/\text{mm}^3$  and  $\leq 100.000/\text{mm}^3$ .

<sup>c</sup> Kriteriji citogenetskega odziva: popolni (0% Ph+ metafaze) ali delni ( $> 0\%$  - 35%). Dober citogenetski odziv (0% - 35%) je kombinacija obeh, popolnega in delnega odziva.

n/a = ni pomembno; IZ = interval zaupanja

Izid presaditve kostnega mozga po zdravljenju z dasatinibom ni bil popolnoma ovrednoten.

Klinične študije III. faze pri bolnikih s Ph+ ALL, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali

Izvedeni sta bili dve randomizirani, odprti študiji, ki sta vrednotili učinkovitost uporabe dasatiniba enkrat na dan v primerjavi z uporabo dasatiniba dvakrat na dan. Rezultati, navedeni v nadaljevanju, temeljijo na najmanj 2-letnem in 7-letnem obdobju spremljanja bolnikov po uvedbi zdravljenja z dasatinibom.

V študiji Ph+ ALL je bil primarni opazovani dogodek dober hematološki odziv. Na dasatinib v odmerku 140 mg enkrat na dan ali 70 mg dvakrat na dan je bilo skupaj randomiziranih 611 bolnikov. Zdravljenje je v povprečju trajalo približno 6 mesecev (razpon od 0,03 do 31 mesecev).

Pri primarnem opazovanem dogodku učinkovitosti se je izkazalo, da je učinkovitost režima zdravljenja enkrat na dan primerljiva (enakovredna) z režimom zdravljenja dvakrat na dan (razlika v dobrem hematološkem odzivu 0,8%; 95% interval zaupanja [-7,1% - 8,7%]), vendar pa je bil režim odmerjanja 140 mg enkrat na dan povezan z boljšo varnostjo in prenašanjem.

Deleži odziva so predstavljeni v preglednici 8.

**Preglednica 8: Učinkovitost dasatiniba v študiji III. faze za določitev optimalnega odmerka: Ph+ ALL (rezultati po 2 letih)<sup>a</sup>**

	Ph+ALL (n = 40)
<b>MaHR<sup>b</sup></b> (95% IZ)	38% (23-54)
CHR <sup>b</sup> (95% IZ)	33% (19-49)
NEL <sup>b</sup> (95% IZ)	5% (1-17)
<b>MCyR<sup>c</sup></b> (95% IZ)	70% (54-83)
CCyR (95% IZ)	50% (34-66)

<sup>a</sup> Rezultati pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 140 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

- <sup>b</sup> Kriteriji hematološkega odziva (vsi odzivi potrjeni po 4 tednih): Dober hematološki odziv (MaHR) = popoln hematološki odziv (CHR) + brez znakov levkemije (NEL).  
 Popoln hematološki odziv (CHR): število belih krvnih celic  $\leq$  zgornje meje referenčnih vrednosti, absolutno število nevtrofilcev  $\geq 1.000/\text{mm}^3$ , trombociti  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ , brez blastov ali promielocitov v periferni krvi, blasti v kostnem mozgu  $\leq 5\%$ ,  $< 5\%$  mielocitov in metamielocitov v periferni krvi,  $< 20\%$  bazofilcev v periferni krvi in brez ekstramedularne vpletenosti.  
 Brez znakov levkemije (NEL): isti kriteriji kot za popoln hematološki odziv (CHR), vendar absolutno število nevtrofilcev  $\geq 500/\text{mm}^3$  in  $< 1.000/\text{mm}^3$  ali trombocitov  $\geq 20.000/\text{mm}^3$  in  $\leq 100.000/\text{mm}^3$ .
- <sup>c</sup> Pomemben citogenetski odziv (MCyR) je kombinacija popolnega (0% Ph+ metafaze) in delnega ( $> 0\%$  - 35%) odziva. IZ = interval zaupanja.

Pri bolnikih s Ph+ ALL, ki so se zdravili z odmerkom 140 mg enkrat na dan, je srednja vrednost trajanja dobrega hematološkega odziva znašala 5 mesecev, srednja vrednost preživetja brez napredovanja bolezni 4 mesece, srednja vrednost celokupnega preživetja pa 7 mesecev.

### Pediatrična populacija

#### Pediatrični bolniki z ALL

Učinkovitost dasatiniba v kombinaciji s kemoterapijo so vrednotili v ključni študiji pri pediatričnih bolnikih, starejših od enega leta, z na novo diagnosticirano Ph+ ALL.

V tej multicentrični, historično nadzorovani študiji II. faze uporabe dasatiniba kot dodatka k standardni kemoterapiji je 106 pediatričnih bolnikov z na novo diagnosticirano Ph+ ALL, od katerih so 104 bolniki imeli potrjeno Ph+ ALL, prejelo dasatinib v dnevni odmerku 60 mg/m<sup>2</sup> po režimu neprekinjenega odmerjanja do 24 mesecev v kombinaciji s kemoterapijo. Dvainosemdeset bolnikov je prejelo dasatinib le v obliki tablet, 24 bolnikov je dasatinib vsaj enkrat prejelo v obliki praška za peroralno suspenzijo, 8 od teh pa je dasatinib prejelo le v obliki praška za peroralno suspenzijo. Režim osnovne kemoterapije je bil enak kot v preskušanju AIEOP-BFM ALL 2000 (standardni protokol kemoterapije z več kemoterapevtiki). Ključni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo 3-letno preživetje brez dogodkov (EFS), katerega delež je znašal 65,5% (55,5; 73,7).

Tudi v študiji 2 je negativni delež minimalne rezidualne bolezni (MRD - minimal residual disease), ocenjen s preureditvijo Ig/TCR do konca konsolidacije pri vseh zdravljenih bolnikih znašal 71,7%. Če ta delež temeljimo na 85 bolnikih z ovrednotenimi ocenami Ig/TCR, ocena znaša 89,4%. Negativni delež MRD, merjen s pretočno citometrijo, je na koncu indukcije znašal 66,0%, na koncu konsolidacije pa 84,0%.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetične lastnosti dasatiniba so bile ovrednotene pri 229 zdravih odraslih oseb in 84 bolnikih.

### Absorpcija

Pri bolnikih je absorpcija dasatiniba po peroralnem dajanju hitra. Največje koncentracije so dosežene v 0,5 do 3 urah. Po peroralnem dajanju se srednja izpostavljenost ( $AUC_T$ ) povečuje približno sorazmerno s povečevanjem odmerka v razponu odmerkov od 25 mg do 120 mg dvakrat na dan. Celotna srednja končna razpolovna doba dasatiniba je pri bolnikih približno 5 do 6 ur.

Podatki pri zdravih osebah, ki so prejele enkratno 100 mg odmerko dasatiniba 30 minut po obroku z visoko vsebnostjo maščob, kažejo, da se je srednja vrednost  $AUC$  povečala za 14%. Zaužitje obroka z nizko vsebnostjo maščob 30 minut pred prejemom dasatiniba je posledično povečalo srednjo vrednost  $AUC$  za 21%. Opaženi vpliv hrane ne predstavlja klinično pomembnih sprememb pri izpostavljenosti. Variabilnost izpostavljenosti dasatinibu je večja pri uporabi zdravila na tešče (KV 47 %) v primerjavi z uporabo zdravila skupaj z obrokom z nizko vsebnostjo maščob (KV 39 %) in obrokom z visoko vsebnostjo maščob (KV 32 %).

Na osnovi podatkov populacijske farmakokinetične analize pri bolnikih je bilo ocenjeno, da je variabilnost izpostavljenosti dasatinibu predvsem posledica variabilnosti med različnimi situacijami

(inter-occasion variability) biološke uporabnosti (KV 44 %) in le v manjši meri variabilnosti biološke uporabnosti in variabilnosti očistka med posameznimi bolniki (KV 30 % oziroma KV 32 %). Pričakuje se, da naključna variabilnost med različnimi situacijami v primeru izpostavljenosti ne vpliva na kumulativno izpostavljenost in učinkovitost ali varnost.

#### Porazdelitev

Dasatinib ima pri bolnikih velik navidezni volumen porazdelitve (2.505 l), koeficient variacije (KV% 93%), kar kaže na ekstenzivno porazdelitev zdravila v ekstravaskularni prostor. Na osnovi *in vitro* preskušanj je bilo ugotovljeno, da je pri klinično pomembnih koncentracijah dasatiniba vezava na plazemske proteine približno 96%.

#### Biotransformacija

Presnova dasatiniba je pri človeku obširna. Pri nastanku presnovkov so vključeni številni encimi. Pri zdravih osebah, ki so prejele s [<sup>14</sup>C] označeni dasatinib v odmerku 100 mg, je nespremenjeni dasatinib predstavljal 29% cirkulirajoče radioaktivnosti v plazmi. Plazemska koncentracija in izmerjena aktivnost *in vitro* kažeta na majhno verjetnost, da bi lahko presnovki dasatiniba imeli pomembnejšo vlogo pri opazovanih farmakoloških učinkih zdravila. CYP3A4 je glavni encim, ki je odgovoren za presnovo dasatiniba.

#### Izločanje

Srednji končni razpolovni čas dasatiniba znaša 3 ure do 5 ur. Srednji navidezni peroralni očistek znaša 363,8 l/uro (KV% 81,3%).

Izločanje v glavnem poteka z blatom, večinoma v obliki presnovkov. Po enem samem peroralnem odmerku s [<sup>14</sup>C] označenega dasatiniba se je približno 89% odmerka izločilo v 10 dneh. 4% radioaktivnosti so zasledili v urinu, 85% pa v blatu. Nespremenjeni dasatinib predstavlja 0,1% z urinom izločenega odmerka in 19% z blatom izločenega odmerka; preostali del odmerka predstavljajo presnovki.

#### Okvara jeter in ledvic

Vpliv okvare jeter na farmakokinetiko enkratnega odmerka dasatiniba so ovrednotili pri osmih osebah z zmerno okvaro jeter, ki so prejele 50 mg odmerka, in petih osebah s hudo okvaro jeter, ki so prejele 20 mg odmerka, in jo primerjali s primerljivimi zdravimi osebami, ki so prejele 70 mg odmerka dasatiniba. V primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter sta bili pri osebah z zmerno okvaro jeter srednji vrednosti  $C_{max}$  in AUC dasatiniba, prilagojeni na 70 mg odmerka dasatiniba, manjši, in sicer  $C_{max}$  za 47%, AUC pa za 8%. Srednji vrednosti  $C_{max}$  in AUC, prilagojeni na 70 mg odmerka dasatiniba, sta bili v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter manjši tudi pri osebah s hudo okvaro jeter, in sicer  $C_{max}$  za 43%, AUC pa za 28% (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Izločanje dasatiniba in njegovih presnovkov preko ledvic je minimalno.

#### Pediatrična populacija

Farmakokinetiko dasatiniba so ovrednotili pri 104 pediatričnih bolnikih z levkemijo ali s solidnimi tumorji (72 jih je prejelo dasatinib v obliki tablet, 32 pa v obliki praška za peroralno suspenzijo).

V pediatrični farmakokinetični študiji je bila izpostavljenost dasatinibu ( $C_{avg}$ ,  $C_{min}$  in  $C_{max}$ ), normalizirana glede na odmerka, pri 21 bolnikih s KO-KML videti podobna kot pri 16 bolnikih s Ph+ ALL.

Farmakokinetiko dasatiniba v obliki tablete so ovrednotili pri 72 pediatričnih bolnikih s ponovljeno ali neodzivno levkemijo ali solidnimi tumorji pri peroralnih odmerkih v razponu od 60 do 120 mg/m<sup>2</sup> enkrat na dan in od 50 do 110 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan. Združeni podatki iz obeh študij kažejo, da se dasatinib hitro absorbira. Srednja vrednost  $T_{max}$  je bila opažena med 0,5 in 6 urami, srednji razpolovni čas pa se je gibal v razponu od 2 do 5 ur pri vseh odmerkih in starostnih skupinah. Farmakokinetika dasatiniba je pokazala sorazmernost z odmerka odvisnim povečanjem izpostavljenosti pri pediatričnih bolnikih. Pri otrocih in mladostnikih ni bilo pomembne razlike v farmakokinetiki dasatiniba. Kaže, da so geometrijske srednje, na odmerka normalizirane vrednosti  $C_{max}$ , AUC (0-T) in AUC (INF) pri otrocih in mladostnikih pri različnih velikostih odmerka podobne. Simulacija na osnovi



modeliranja populacijske farmakokinetike (PPK) kaže, da se s priporočenim odmerjanjem na osnovi telesne mase, opisanim za tableto v poglavju 4.2, lahko pričakuje podobno izpostavljenost kot pri uporabi tablete v odmerku 60 mg/m<sup>2</sup>. Te podatke je treba upoštevati, če bolniki preidejo z zdravljenja s tabletami na zdravljenje s peroralno suspenzijo dasatiniba ali obratno.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični varnostni profil dasatiniba je bil ovrednoten z vrsto *in vitro* ter *in vivo* študij na miših, podganah, opicah in kuncih.

Do primarne toksičnosti je prišlo v gastrointestinalnem, hematopoetskem in limfoidnem sistemu. Pri podganah in opicah je bila gastrointestinalna toksičnost omejena z odmerkom; črevo je bilo konsistentno ciljni organ. Pri podganah so minimalno do blago zmanjšane eritrocitne parametre spremljale spremembe v kostnem mozgu; podobne spremembe so se z manjšo pojavnostjo pojavile tudi pri opicah. Pri podganah se je limfoidna toksičnost kazala z izginjanjem limfatičnega tkiva bezgavk, vranice in timusa ter zmanjšano težo limfatičnih organov. Spremembe v gastrointestinalnem, hematopoetskem in limfoidnem sistemu so bile po prekinitvi dajanja zdravila reverzibilne.

Pri opicah, ki so zdravilo prejemale do 9 mesecev, so bile spremembe v ledvicah omejene na mineralizacijo. Pri opicah so pri akutni študiji z enim peroralnim odmerkom opazili kožne krvavitve, vendar pa pri študijah s ponavljajočimi se odmerki kožnih krvavitev pri opicah ali podganah niso opazili. Pri podganah je dasatinib *in vitro* zaviral agregacijo trombocitov ter *in vivo* podaljšal čas krvavitve iz kutikule kremlja, vendar pa ni povzročil spontanih krvavitev.

Aktivnost dasatiniba pri hERG testih in testih na Purkynjevih vlaknih *in vitro* kaže na možnost podaljšanja repolarizacije ventriklov (QT interval), vendar pa *in vivo* pri študiji z enkratnim odmerkom na zavestnih opicah niso opazili sprememb QT intervala ali oblike zobcev na elektrokardiogramu.

Pri *in vitro* testih na bakterijskih celicah (Amesov test) dasatinib ni deloval mutageno in tudi ni bil genotoksičen pri *in vivo* študiji s podganjimi mikronukleusi. *In vitro* na delečih se ovarijskih celicah kitajskega hrčka je dasatinib deloval klastogeno.

V klasični študiji plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah dasatinib ni vplival na plodnost samcev ali samic, je pa povzročal smrtnost zarodkov pri odmerkih, ki so bili podobni izpostavljenosti pri človeku. Prav tako je dasatinib pri študijah embriofetalnega razvoja pri podganah povzročal smrtnost zarodkov in s tem povezano manjše število mladičev. Pri podganah in kuncih so zasledili tudi spremembe na skeletu plodov. Ti učinki so se pojavili pri odmerkih, ki niso bili toksični za mater, kar kaže, da je dasatinib selektivno toksičen v obdobju reprodukcije, in sicer v obdobju od vgnezditev do zaključka organogeneze.

Pri miših je dasatinib povzročil imunosupresijo, ki je bila odvisna od odmerka in se je lahko učinkovito nadzirala z zmanjšanjem odmerka in/ali spremembo odmerne sheme. Pri *in vitro* testu "neutral red uptake phototoxicity" na mišjih fibroblastih je imel dasatinib fototoksični potencial. Ocenjeno je bilo, da dasatinib *in vivo*, po enkratnem peroralnem odmerku, ki so ga prejele samice brezdlakavih miši, ni bil fototoksičen. Izpostavljenost je ustrezala do 3-kratni izpostavljenosti človeka po prejetju priporočenega terapevtskega odmerka (na osnovi AUC).

V študiji kancerogenosti, ki je trajala dve leti, so podgane prejemale dnevne peroralne odmerke 0,3 mg/kg, 1 mg/kg in 3 mg/kg. Pri uporabi največjega odmerka je bil nivo plazemske izpostavljenosti (AUC) ekvivalenten izpostavljenosti pri človeku pri uporabi priporočenih začetnih odmerkov od 100 mg do 140 mg na dan. Opazili so statistično značilno povečanje v skupni pojavnosti ploščatoceličnega karcinoma in papiloma maternice in materničnega vratu pri samicah, ki so prejemale velike odmerke in adenoma prostate pri samcih, ki so prejemali majhne odmerke. Pomen ugotovitev študije kancerogenosti pri podganah za ljudi ni znan.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

laktoza monohidrat  
hidroksipropilceluloza  
mikrokristalna celuloza  
metakrilna kislina in metakrilat, kopolimer (1 : 2)  
smukec  
premreženi natrijev karmelozat  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga

hipromeloza (E464)  
titanov dioksid (E171)  
srednjeverižni trigliceridi

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

12 mesecev

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

#### Dasatinib Accord 20 mg, 50 mg in 70 mg filmsko obložene tablete

Alu/alu pretisni omoti (pretisni omoti ali perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki).

Škatla s 56 ali 60 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih.

Škatla s 56 x 1 ali 60 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih, deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

#### Dasatinib Accord 80 mg, 100 mg in 140 mg filmsko obložene tablete

Alu/alu pretisni omoti (pretisni omoti ali perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki)

Škatla s 30 ali 56 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih.

Škatla s 30 x 1 ali 56 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih, deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanjem z zdravilom**

Pri rokovanju s tabletami je priporočljiva uporaba rokavic iz lateksa ali nitrila za ustrezno odstranjevanje v primeru zdreditve ali poškodbe tablete, da se tveganje za izpostavljenost kože kar najbolj zmanjša.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### Dasatinib Accord 20 mg filmsko obložene tablete

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

### Dasatinib Accord 50 mg filmsko obložene tablete

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

### Dasatinib Accord 70 mg filmsko obložene tablete

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

### Dasatinib Accord 80 mg filmsko obložene tablete

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

### Dasatinib Accord 100 mg filmsko obložene tablete

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

### Dasatinib Accord 140 mg filmsko obložene tablete

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 24. marec 2022

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI, ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Pharmascience International Limited  
1<sup>st</sup> Floor Iacovides Tower, 81-83 Griva Digeni Avenue  
Nicosia, 1090  
Ciper

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**A. OZNAČEVANJE**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Dasatinib Accord 20 mg filmsko obložene tablete  
dasatinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg dasatiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: vsebuje laktozo monohidrat. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

56 filmsko obloženih tablet  
60 filmsko obloženih tablet  
56 x 1 filmsko obložena tableta  
60 x 1 filmsko obložena tableta

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dasatinib Accord 20 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Dasatinib Accord 20 mg tablete  
dasatinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Dasatinib Accord 50 mg filmsko obložene tablete  
dasatinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dasatiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: vsebuje laktozo monohidrat. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

56 filmsko obloženih tablet  
60 filmsko obloženih tablet  
56 x 1 filmsko obložena tableta  
60 x 1 filmsko obložena tableta

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dasatinib Accord 50 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Dasatinib Accord 50 mg tablete  
dasatinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Dasatinib Accord 70 mg filmsko obložene tablete  
dasatinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 70 mg dasatiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: vsebuje laktozo monohidrat. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

56 filmsko obloženih tablet  
60 filmsko obloženih tablet  
56 x 1 filmsko obložena tableta  
60 x 1 filmsko obložena tableta

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dasatinib Accord 70 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Dasatinib Accord 70 mg tablete  
dasatinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Dasatinib Accord 80 mg filmsko obložene tablete  
dasatinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg dasatiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: vsebuje laktozo monohidrat. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet  
56 filmsko obloženih tablet  
30 x 1 filmsko obložena tableta  
56 x 1 filmsko obložena tableta

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dasatinib Accord 80 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Dasatinib Accord 80 mg tablete  
dasatinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Dasatinib Accord 100 mg filmsko obložene tablete  
dasatinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg dasatiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: vsebuje laktozo monohidrat. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet  
56 filmsko obloženih tablet  
30 x 1 filmsko obložena tableta  
56 x 1 filmsko obložena tableta

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dasatinib Accord 100 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Dasatinib Accord 100 mg tablete  
dasatinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Dasatinib Accord 140 mg filmsko obložene tablete  
dasatinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 140 mg dasatiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: vsebuje laktozo monohidrat. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet  
56 filmsko obloženih tablet  
30 x 1 filmsko obložena tableta  
56 x 1 filmsko obložena tableta

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**



**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dasatinib Accord 140 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Dasatinib Accord 140 mg tablete  
dasatinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

**Dasatinib Accord 20 mg filmsko obložene tablete**  
**Dasatinib Accord 50 mg filmsko obložene tablete**  
**Dasatinib Accord 70 mg filmsko obložene tablete**  
**Dasatinib Accord 80 mg filmsko obložene tablete**  
**Dasatinib Accord 100 mg filmsko obložene tablete**  
**Dasatinib Accord 140 mg filmsko obložene tablete**  
dasatinib

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Dasatinib Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Dasatinib Accord
3. Kako jemati zdravilo Dasatinib Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Dasatinib Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Dasatinib Accord in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Dasatinib Accord vsebuje učinkovino dasatinib. Zdravilo uporabljamo za zdravljenje akutne limfoblastne levkemije (ALL) s prisotnostjo kromosoma Philadelphia (Ph+), pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih najmanj 1 leto, pri katerih so bila predhodna zdravljenja neuspešna. Pri bolnikih z ALL se bele krvne celice, imenovane limfociti, prehitro delijo in nato prepočasi propadajo. Zdravilo Dasatinib Accord zavira deljenje teh levkemičnih celic.

Če imate o delovanju zdravila Dasatinib Accord kakršno koli vprašanje, ali če vas zanima, zakaj vam je bilo to zdravilo predpisano, se posvetujte z zdravnikom.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Dasatinib Accord

##### Ne jemljite zdravila Dasatinib Accord

- če ste **alergični** na dasatinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

**Če mislite, da bi lahko bili alergični, se posvetujte z zdravnikom.**

##### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Dasatinib Accord se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom:

- če jemljete **zdravila za redčenje krvi** ali preprečevanje nastanka krvnih strdkov (glejte “Druga zdravila in zdravilo Dasatinib Accord”)
- če imate težave z jetri ali s srcem, ali ste jih imeli v preteklosti
- če med jemanjem zdravila Dasatinib Accord začnete **težko dihati, začutite bolečino v prsih ali začnete kašljati**, je to lahko znak zastajanja tekočine v pljučih ali prsnem košu (kar je lahko

pogostejše pri bolnikih, starih 65 let ali starejših) ali posledica sprememb v krvnih žilah, ki s krvjo oskrbujejo pljuča

- če ste kdaj bili ali ste okuženi z virusom hepatitisa B. Zdravilo Dasatinib Accord namreč lahko povzroči ponovno aktivacijo hepatitisa B, kar utegne biti v nekaterih primerih smrtno nevarno. Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik skrbno pregledal bolnike glede znakov te okužbe.
- če se pojavijo modrice, krvavitve, zvišana telesna temperatura, omotica in zmedenost v času zdravljenja z zdravilom Dasatinib Accord se posvetujte z zdravnikom. To so lahko znaki poškodb krvnih žil imenovane trombotična mikroangiopatija (TMA).

Zdravnik bo redno nadziral vaše zdravstveno stanje in preverjal, če ima zdravilo Dasatinib Accord želeni učinek. Med jemanjem zdravila Dasatinib Accord je treba redno opravljati krvne preiskave.

### Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne smete dajati otrokom, mlajšim od enega leta. Izkušenj z uporabo zdravila Dasatinib Accord v tej starostni skupini je malo. Pri otroku, ki jemlje zdravilo Dasatinib Accord, bo zdravnik skrbno nadziral rast in razvoj kosti.

### Druga zdravila in zdravilo Dasatinib Accord

**Obvestite zdravnika**, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Dasatinib Accord se v glavnem presnavlja v jetrih. Določena zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Dasatinib Accord, če jih jemljete skupaj.

### Zdravila, ki jih ne smete uporabljati skupaj z zdravilom Dasatinib Accord so:

- ketokonazol, itrakonazol - **antimikotika**,
- eritromicin, klaritromicin, telitromicin - **antibiotiki**,
- ritonavir - protivirusno zdravilo,
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbital - zdravila za zdravljenje **epilepsije**,
- rifampicin - zdravilo za zdravljenje **tuberkuloze**,
- famotidin, omeprazol - zdravila za **zaviranje izločanja želodčne kisline**,
- šentjanževka - zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje **depresije** in drugih stanj (znana tudi kot *Hypericum perforatum*), ki ga lahko dobite brez recepta.

Zdravil, ki nevtralizirajo želodčno kislino (**antacidi**, kot sta aluminijev hidroksid ali magnezijev hidroksid), **ne smete jemati 2 uri pred ali 2 uri po jemanju zdravila Dasatinib Accord**.

**Obvestite zdravnika**, če jemljete zdravila za redčenje krvi ali preprečevanje nastanka krvnih strdkov.

### Zdravilo Dasatinib Accord skupaj s hrano in pijačo

Zdravila Dasatinib Accord ne smete jemati skupaj z grenivko ali s sokom grenivke.

### Nosečnost in dojenje

**Če ste noseči** ali menite, da bi lahko bili noseči, **to nemudoma povejte zdravniku. Zdravila Dasatinib Accord se med nosečnostjo ne sme uporabljati**, če to ni nujno potrebno. Zdravnik vam bo pojasnil možna tveganja, ki so povezana z jemanjem zdravila Dasatinib Accord med nosečnostjo. Med zdravljenjem z zdravilom Dasatinib Accord morajo tako moški kot ženske uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

**Če dojite, to povejte zdravniku.** Med jemanjem zdravila Dasatinib Accord morate z dojenjem prenehati.

### Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

V primeru pojava neželenih učinkov, kot sta omotica ali zamegljen vid, bodite pri upravljanju vozil in strojev še posebej previdni.

### **Zdravilo Dasatinib Accord vsebuje laktozo**

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

### **Zdravilo Dasatinib Accord vsebuje izopropil alkohol**

To zdravilo vsebuje izopropil alkohol kot ostanek proizvodnega procesa.

## **3. Kako jemati zdravilo Dasatinib Accord**

Zdravilo Dasatinib Accord vam sme predpisati le zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju levkemije. Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravilo Dasatinib Accord se lahko predpiše odraslim in otrokom, starim najmanj 1 leto.

**Priporočeni začetni odmerek za odrasle bolnike s Ph+ ALL je 140 mg enkrat na dan.**

**Pri otrocih s Ph+ ALL odmerjanje temelji na telesni masi.** Dasatinib se uporablja peroralno enkrat na dan v obliki tablet zdravila Dasatinib Accord ali praška dasatiniba za peroralno suspenzijo. Pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 10 kg, uporaba zdravila Dasatinib Accord v obliki tablet ni priporočljiva. Pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 10 kg in bolnikih, ki ne morejo pogoltniti tablet, je treba uporabljati prašek za peroralno suspenzijo. Pri zamenjavi farmacevtske oblike (npr. tablet in praška za peroralno suspenzijo) se lahko spremeni odmerek, zato sami ne smete preiti z ene na drugo obliko.

Zdravnik bo ustrezno obliko zdravila in odmerek določil na osnovi telesne mase, morebitnih neželenih učinkov in odziva na zdravljenje. Začetni odmerek zdravila Dasatinib Accord za otroka se izračuna na osnovi telesne mase, kot je prikazano v nadaljevanju:

<b>Telesna masa (kg)<sup>a</sup></b>	<b>Dnevni odmerek (mg)</b>
10 do manj kot 20 kg	40 mg
20 do manj kot 30 kg	60 mg
30 do manj kot 45 kg	70 mg
najmanj 45 kg	100 mg

<sup>a</sup> Pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 10 kg, uporaba tablet ni priporočljiva; pri teh bolnikih je treba uporabljati prašek za peroralno suspenzijo.

Priporočila za odmerjanje zdravila Dasatinib Accord pri otrocih, mlajših od 1 leta, niso na voljo.

V skladu z odzivom na zdravljenje vam lahko zdravnik odmerek poveča ali zmanjša ali pa zdravljenje celo za krajši čas prekine. Če vam zdravnik predpiše večji ali manjši odmerek, boste morda morali jemati kombinacijo tablet različnih jakosti.

### **Kako jemati zdravilo Dasatinib Accord**

**Tablete jemljite vsak dan ob istem času.** Tablete pogoltnite cele. Tablet ne smete drobiti, razpolavljati ali žvečiti. Ne jemljite zdrobljenih tablet. Če zdrobite, razpolovite, žvečite ali raztopite tablete, ne morete vedeti zagotovo, če boste prejeli pravi odmerek. Tablete Dasatinib Accord lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje.

### **Posebna navodila za ravnanje z zdravilom Dasatinib Accord**

Verjetnost, da bi se tablete Dasatinib Accord zdrobile, je sicer majhna, vendar pa se osebam, ki niso bolniki, kljub temu pri rokovanju z zdravilom Dasatinib Accord priporoča uporabo rokavic.

### **Kako dolgo jemati zdravilo Dasatinib Accord**

Zdravilo Dasatinib Accord jemljite vsak dan, dokler vam zdravnik ne naroči, da prenehajte z jemanjem zdravila. Poskrbite, da boste zdravilo Dasatinib Accord jemali tako dolgo, kot vam je bilo predpisano.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Dasatinib Accord, kot bi smeli**

Če ste slučajno vzeli preveč tablet, se **nemudoma** posvetujte z zdravnikom. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Dasatinib Accord**

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto. Naslednji predvideni odmerek vzemite ob običajnem času.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

- **Naslednji znaki so lahko znaki resnih neželenih učinkov:**
- bolečina v prsih, težko dihanje, kašelj ali omedlevica;
- nepojasnjena krvavitev ali nastanek modrice brez predhodne poškodbe;
- kri v izbljuvku, blatu ali urinu ali blato črne barve;
- **bolezenski znaki okužbe**, kot sta zvišana telesna temperatura ali huda mrzlica;
- zvišana telesna temperatura, vnetje ustne votline ali žrela, pojav mehurjev ali luščenja na koži in/ali sluznicah.

Če opazite kar koli od zgoraj navedenega, **se nemudoma posvetujte z zdravnikom**.

### **Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)**

- **Okužbe** (vključno z bakterijskimi, virusnimi in glivičnimi okužbami).
- Srce in pljuča: zasoplost.
- **Prebavne težave:** driska, siljenje na bruhanje in bruhanje.
- **Koža, lasje, oči in splošno:** kožni izpuščaj, zvišana telesna temperatura, oteklina obraza, dlani in stopal, glavobol, občutek utrujenosti ali šibkosti in krvavitve.
- **Bolečina:** bolečina v mišicah (med zdravljenjem ali po prekinitvi zdravljenja) in bolečine v trebuhu.
- **Preiskave lahko pokažejo:** zmanjšano število trombocitov, zmanjšano število belih krvnih celic (nevtropenija), anemijo in tekočino okrog pljuč.

### **Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)**

- **Okužbe:** pljučnica, okužba s herpesvirusi (vključno s citomegalovirusom – CMV), okužba zgornjih dihal in resna okužba krvi ali tkiv (tudi občasni primeri s smrtnimi izidi).
- **Srce in pljuča:** razbijanje srca, motnje srčnega ritma, kongestivno srčno popuščanje, oslabelost srčne mišice, visok krvni tlak, zvišan krvni tlak v pljučih in kašelj.
- **Prebavne težave:** motnje apetita, motnje okušanja, napihnjen ali napet trebuh, vnetje debelega črevesa, zaprtost, zgaga, razjede v ustih, povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase in vnetje želodca.
- **Koža, lasje, oči in splošno:** zbadanje v koži, srbenje, suha koža, akne, vnetje kože, nenehno piskanje ali zvenenje v ušesih, izguba las, prekomerno znojenje, motnje vida (vključno z zamegljenim in okrnjenim vidom), suhe oči, modrice, depresija, nespečnost, rdečica, omotica, obtolčenine (modrice), neješčnost, somnolenca (bolezenska zaspanost) in generalizirani edem.
- **Bolečina:** bolečine v sklepih, oslabelost mišic, bolečine v prsih, bolečina v dlaneh ali stopalih in mrzlica, okorelost mišic in sklepov ter mišični krči.
- **Preiskave lahko pokažejo:** tekočino okrog srca, tekočino v pljučih, motnje srčnega ritma, febrilno nevtropenijo, krvavitve v prebavilih in zvišanje vrednosti sečne kisline v krvi.

### **Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)**

- **Srce in pljuča:** srčna kap (tudi s smrtnim izidom), vnetje fibrozne vreče, ki obdaja srce, motnje srčnega ritma, bolečina v prsnem košu zaradi slabe prekrvavitve srčne mišice (angina pectoris),

nizek krvni tlak, zoženje dihalnih poti, ki lahko povzroči težave z dihanjem, astma in zvišan krvni tlak v pljučnih arterijah (krvnih žilah v pljučih).

- **Prebavne težave:** vnetje trebušne slinavke, peptična razjeda, vnetje požiralnika, oteklina trebuha, razpoka kože ob zadnjiku, težave pri požiranju, vnetje žolčnika, zastoj žolča in gastroezofagealni refluks (zatekanje kisline in druge vsebine iz želodca nazaj v žrelo).
- **Koža, lasje, oči in splošno:** alergijska reakcija, vključno s pojavom občutljivih rdečih vozličev na koži (nodozni eritem), tesnoba, zmedenost, nihanje razpoloženja, zmanjšanje želje po spolnosti, omedlevica, tresenje, vnetje oči z rdečino ali bolečino, bolezen kože, za katero je značilen pojav občutljivih, rdečih, dobro omejenih sprememb na koži, ki ga spremlja nenadno zvišanje telesne temperature in povečanje števila belih krvnih celic (nevtrofilna dermatosa), izguba sluha, občutljivost za svetlobo, okvara vida, povečano solzenje, spremembe obarvanosti kože, vnetje podkožnega maščevja, kožna razjeda, pojav mehurjev na koži, spremembe na nohtih, spremembe na laseh, kožna reakcija na dlaneh in stopalih, odpoved ledvic, pogosto uriniranje, čezmeren razvoj tkiva dojke pri moških, težave z menstruacijo, splošna oslabelost in slabo počutje, zmanjšano delovanje ščitnice, izguba ravnotežja pri hoji, osteonekroza (bolezen z zmanjšano prekrvavljenostjo kosti, kar lahko povzroči izgubo in odmrtnje kosti), vnetje sklepov in oteklina kože kjer koli na telesu.
- **Bolečina:** vnetje ven, ki lahko povzroči rdečino, občutljivost in oteklino ter vnetje kit.
- **Možgani:** izguba spomina.  
**Preiskave lahko pokažejo:** nenormalne rezultate krvnih preiskav, lahko pa tudi okvaro delovanja ledvic zaradi odpadnih produktov odmirajočega tumorja (sindrom tumorske lize), nizko vrednost albumina v krvi, zmanjšanje števila limfocitov (vrsta belih krvnih celic) v krvi, visoko vrednost holesterola v krvi, otekle bezgavke, krvavitve v možganih, nepravilno električno aktivnost srca, povečanje srca, vnetje jeter, beljakovine v urinu in zvišano vrednost kreatin-fosfokinaze (encim, ki se pretežno nahaja v srcu, možganih in skeletnih mišicah), zvišano vrednost troponina (encim, ki se pretežno nahaja v srčni in skeletni mišičnini) in zvišano vrednost gama-glutamilttransferaze (encim, ki se pretežno nahaja v jetrih), tekočina mlečnega videza okrog pljuč (hilotoraks).

#### **Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)**

- **Srce in pljuča:** povečanje desnega srčnega prekata, vnetje srčne mišice, skupek stanj, ki so posledica ovirane oskrbe srčne mišice s krvjo (akutni koronarni sindrom), srčni zastoj (prekinitev iztoka krvi iz srca), bolezen koronarnih (srčnih) arterij, vnetje tkiva, ki obdaja srce in pljuča, krvni strdki in krvni strdki v pljučih.
- **Prebavne težave:** izguba nujno potrebnih hranil, kot so beljakovine, iz prebavil, zapora črevesa, analna fistula (nenormalna odprtina, ki povezuje anus s kožo okoli anusa), okvara delovanja ledvic in sladkorna bolezen.
- **Koža, lasje, oči in splošno:** krči, vnetje očesnega živca s posledično popolno ali delno izgubo vida, pojav škrlatno-modrih lis na koži, nenormalno močno delovanje ščitnice, vnetje ščitnice, ataksija (motena usklajenost mišičnih gibov), težave pri hoji, spontani splav, vnetje kožnih krvnih žil in razraščanje kožnega veziva.
- **Možgani:** možganska kap, prehodni nevrološki izpadi zaradi pomanjkljive prekrvavitve možganov, paraliza obraznega živca in demenca.
- **Imunski sistem:** resna alergijska reakcija
- **Mišično-skeletni sistem in vezivno tkivo:** zapoznelo zaprtje zaobljenih delov kosti, ki tvorijo sklepe (epifize), počasnejša ali zaostala rast

#### **Ostali neželeni učinki, o katerih obstajajo poročila, njihova pogostnost pa ni znana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):**

- Vnetje pljuč
- Krvavitve v želodcu ali črevesu, ki se lahko konča s smrtjo
- Ponovitev (reaktivacija) okužbe s hepatitisom B, če ste imeli hepatitis B v preteklosti (okužba jeter)
- Reakcijo z zvišano telesno temperaturo in pojavom mehurjev na koži ter razjed na sluznicah
- Bolezen ledvic s simptomi, ki vključujejo oteklino in nenormalne rezultate laboratorijskih preiskav, kot so prisotnost beljakovin v urinu in znižane vrednosti beljakovin v krvi



- Poškodbe krvnih žil imenovane trombotična mikroangiopatija (TMA), vključno z zmanjšanim številom rdečih krvnih celic, trombocitov in nastankom krvnih strdkov.

Nekatere od neželenih učinkov bo zdravnik med zdravljenjem redno nadziral.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, **se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom**. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Dasatinib Accord**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu ali škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Dasatinib Accord**

- Učinkovina je dasatinib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg ali 140 mg dasatiniba.
- Druge sestavine zdravila so:
  - *Jedro tablete*: laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 "Zdravilo Dasatinib Accord vsebuje laktozo"), hidroksipropilceluloza, mikrokristalna celuloza, kopolimer metakrilne kisline in metakrilata (1 : 2), smukec, premreženi natrijev karmelozat in magnezijev stearat.
  - *Filmska obloga*: hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171) in srednjeveržni trigliceridi.

### **Izgled zdravila Dasatinib Accord in vsebina pakiranja**

Dasatinib Accord 20 mg: filmsko obložena tableta je bela do sivobela, okrogla, obložena tableta s premerom 5,6 mm ter z oznakama »DAS« na eni in »20« na drugi strani.

Dasatinib Accord 50 mg: filmsko obložena tableta je bela do sivobela, ovalna, obložena tableta velikosti 5,7 x 10,6 mm ter z oznakama »DAS« na eni in »50« na drugi strani.

Dasatinib Accord 70 mg: filmsko obložena tableta je bela do sivobela, okrogla, obložena tableta s premerom 8,7 mm ter z oznakama »DAS« na eni in »70« na drugi strani.

Dasatinib Accord 80 mg: filmsko obložena tableta je bela do sivobela, trikotna, obložena tableta velikosti 9,9 x 10,2 mm ter z oznakama »DAS« na eni in »80« na drugi strani.

Dasatinib Accord 100 mg: filmsko obložena tableta je bela do sivobela, ovalna, obložena tableta velikosti 7,1 x 14,5 mm ter z oznakama »DAS« na eni in »100« na drugi strani.

Dasatinib Accord 140 mg: filmsko obložena tableta je bela do sivobela, okrogla, obložena tableta s premerom 11 mm ter z oznakama »DAS« na eni in »140« na drugi strani.

Zdravilo Dasatinib Accord 20 mg, 50 mg ali 70 mg filmsko obložene tablete je na voljo v škatlah s 56 ali 60 filmsko obloženimi tabletami in v škatlah s 56 x 1 ali 60 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih, deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Zdravilo Dasatinib Accord 80 mg, 100 mg ali 140 mg filmsko obložene tablete je na voljo v škatlah s 30 ali 56 filmsko obloženimi tabletami in v škatlah s 30 x 1 ali 56 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih, deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

**Proizvajalec**

Pharmascience International Limited  
1<sup>st</sup> Floor Iacovides Tower, 81-83 Griva Digeni Avenue  
Nicosia, 1090  
Ciper

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet