

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dasatinib Accordpharma 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Dasatinib Accordpharma 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Dasatinib Accordpharma 70 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Dasatinib Accordpharma 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Dasatinib Accordpharma 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Dasatinib Accordpharma 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Dasatinib Accordpharma 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg dasatinib.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 27 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Dasatinib Accordpharma 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg dasatinib.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 67,5 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Dasatinib Accordpharma 70 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 70 mg dasatinib.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 94,5 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Dasatinib Accordpharma 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg dasatinib.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 108 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Dasatinib Accordpharma 100 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg dasatinib.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 135 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Dasatinib Accordpharma 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 140 mg dasatinib.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 189 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Dasatinib Accordpharma 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά επικαλυμμένα δισκία, διαμέτρου 5,6 mm, με την ένδειξη "DAS" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "20" από την άλλη πλευρά.

Dasatinib Accordpharma 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκά έως υπόλευκα, ωοειδή, επικαλυμμένα δισκία, 5,7 x 10,6 mm, με την ένδειξη "DAS" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "50" από την άλλη πλευρά.

Dasatinib Accordpharma 70 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά, επικαλυμμένα δισκία, διαμέτρου 8,7 mm, με την ένδειξη "DAS" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "70" από την άλλη πλευρά.

Dasatinib Accordpharma 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκά έως υπόλευκα, τριγωνικού σχήματος, 9,9 x 10,2 mm, επικαλυμμένα δισκία με την ένδειξη "DAS" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "80" από την άλλη πλευρά.

Dasatinib Accordpharma 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκά έως υπόλευκα, ωοειδή, επικαλυμμένα δισκία, 7,1 x 14,5 mm, με την ένδειξη "DAS" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "100" από την άλλη πλευρά.

Dasatinib Accordpharma 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά, επικαλυμμένα δισκία, διαμέτρου 11 mm, με την ένδειξη "DAS" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "140" από την άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Dasatinib Accordpharma ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με:

- νεοδιαγνωσθείσα χρόνια μυελογενής λευχαιμία (ΧΜΛ) στη χρόνια φάση, θετική για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+).
- ΧΜΛ στη χρόνια, ταχέως εξελισσόμενη ή βλαστική φάση με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία συμπεριλαμβανομένης και εκείνης με imatinib.
- Ph+ οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) και με λεμφοειδή βλαστική ΧΜΛ με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία.

Το Dasatinib Accordpharma ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών με:

- νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΧΜΛ στη χρόνια φάση (Ph+ ΧΜΛ-CP) ή Ph+ ΧΜΛ-CP με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία συμπεριλαμβανομένης και εκείνης με imatinib.
- νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρό έμπειρο στη διάγνωση και στη θεραπεία ασθενών με λευχαιμία.

Δοσολογία

Ενήλικοι ασθενείς

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για ΧΜΛ σε χρόνια φάση είναι 100 mg dasatinib μία φορά ημερησίως.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για ταχέως εξελισσόμενη, μυελογενή ή λεμφοειδή βλαστικής φάσης (προχωρημένης φάσης) ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ, είναι 140 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός (Ph+ ΧΜΛ-CP και Ph+ ΟΛΛ)

Η δόση για παιδιά και εφήβους στηρίζεται στο σωματικό βάρος (βλ. Πίνακα 1). Το dasatinib χορηγείται από στόματος μία φορά ημερησίως σε μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Dasatinib Accordpharma ή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα Dasatinib. Η δόση θα πρέπει να υπολογίζεται εκ νέου κάθε 3 μήνες βάσει μεταβολών στο σωματικό βάρος ή συχνότερα, εάν είναι απαραίτητο. Το δισκίο δεν συνιστάται για ασθενείς που έχουν σωματικό βάρος λιγότερο από 10 kg.

Για αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η κόνις για πόσιμο εναιώρημα. Σύσταση αύξησης ή μείωσης της δόσης στηρίζεται στην ανταπόκριση και την ανοχή του ασθενούς. Δεν υπάρχει εμπειρία με το Dasatinib Accordpharma στη θεραπεία παιδιών ηλικίας κάτω του 1 έτους.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Dasatinib Accordpharma και η κόνις για πόσιμο εναιώρημα dasatinib δεν είναι βιοϊσοδύναμα. Οι ασθενείς οι οποίοι είναι σε θέση να καταπίνουν δισκία και επιθυμούν να μεταπηδήσουν από τη σκόνη για πόσιμο εναιώρημα dasatinib στα δισκία Dasatinib Accordpharma ή οι ασθενείς οι οποίοι δεν είναι σε θέση να καταπίνουν δισκία και επιθυμούν να μεταπηδήσουν από τα δισκία στο πόσιμο εναιώρημα, μπορούν να το κάνουν, υπό την προϋπόθεση ότι ακολουθούνται οι ορθές συστάσεις χορήγησης για τη δοσολογική μορφή.

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση έναρξης των δισκίων Dasatinib Accordpharma σε παιδιατρικούς ασθενείς αναφέρεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Δοσολογία των δισκίων Dasatinib Accordpharma για παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP ή Ph+ ΟΛΛ

Σωματικό βάρος (kg) ^a	Ημερήσια δόση (mg)
10 έως λιγότερο από 20 kg	40 mg
20 έως λιγότερο από 30 kg	60 mg
30 έως λιγότερο από 45 kg	70 mg
τουλάχιστον 45 kg	100 mg

^a Το δισκίο δεν συνιστάται για ασθενείς που έχουν σωματικό βάρος λιγότερο από 10 kg. Για αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η κόνις για πόσιμο εναιώρημα.

Διάρκεια θεραπείας

Στις κλινικές μελέτες, η θεραπεία με το dasatinib σε ενήλικους με Ph+ ΧΜΛ-CP, ταχέως εξελισσόμενη, μυελογενή ή λεμφοειδή βλαστικής φάσης (προχωρημένης φάσης) ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ και παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP συνεχίστηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μέχρι να μην είναι πλέον ανεκτή από τον ασθενή. Το αποτέλεσμα της διακοπής της θεραπείας στην μακροπρόθεσμη έκβαση της νόσου μετά την επίτευξη κυτταρογενετικής ή μοριακής ανταπόκρισης [συμπεριλαμβανομένης της πλήρους κυτταρογενετικής ανταπόκρισης (CCyR), της μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (MMR) και της MR4.5] δεν έχει ερευνηθεί.

Σε κλινικές μελέτες, η θεραπεία με dasatinib σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ χορηγήθηκε συνεχόμενα και προστέθηκε σε διαδοχικούς κύκλους κύριας χημειοθεραπείας, για μέγιστο διάστημα δύο ετών. Σε ασθενείς που υποβάλλονται ακολούθως σε μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων, το dasatinib μπορεί να χορηγηθεί για ένα επιπλέον έτος μετά τη μεταμόσχευση.

Για να επιτευχθεί η συνιστώμενη δοσολογία, το Dasatinib Accordpharma διατίθεται σε μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων των 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg και 140 mg. Σύσταση αύξησης ή μείωσης της δοσολογίας στηρίζεται στην ανταπόκριση και την ανοχή του ασθενούς.

Αύξηση της δόσης

Σε κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με ΧΜΛ και Ph+ ΟΛΛ, η αύξηση της δόσης στα 140 mg μία φορά ημερησίως (χρόνιας φάσης ΧΜΛ) ή 180 mg μία φορά ημερησίως (προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ) επιτράπη σε ασθενείς που δεν πέτυχαν αιματολογική ή κυτταρογενετική ανταπόκριση με τη συνιστώμενη δόση έναρξης.

Οι ακόλουθες κλιμακώσεις της δόσης που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 συνιστώνται σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP που δεν επιτυγχάνουν αιματολογική, κυτταρογενετική και μοριακή ανταπόκριση στα ενδεδειγμένα χρονικά σημεία, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες και ανέχονται τη θεραπεία.

Πίνακας 2: Κλιμάκωση της δόσης για παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP

	Δόση (μέγιστη δόση την ημέρα)	
	Δόση έναρξης	Κλιμάκωση
Δισκία	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Κλιμάκωση της δόσης δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ, καθώς σε αυτούς τους ασθενείς το Dasatinib Accordpharma χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Προσαρμογή δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Μυελοκαταστολή

Σε κλινικές μελέτες, η μυελοκαταστολή αντιμετωπίστηκε με διακοπή της δόσης, μείωση της δόσης ή διακοπή της υπό μελέτη θεραπείας. Η μετάγγιση αιμοπεταλίων και ερυθροκυττάρων χρησιμοποιήθηκαν όπως άρμοζε. Σε ασθενείς με ανθεκτική μυελοκαταστολή, έχει χρησιμοποιηθεί αιμοποιητικός αυξητικός παράγων.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τις προσαρμογές της δόσης στους ενήλικες συνοψίζονται στον Πίνακα 3 και στους παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP στον Πίνακα 4. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ που αντιμετωπίζονται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία αναφέρονται σε ξεχωριστή παράγραφο, η οποία παρατίθεται μετά τους πίνακες.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας έχει λήξει

Πίνακας 3: Προσαρμογές δόσης για ουδετεροπενία και θρομβοπενία σε ενήλικες

<p>Ενήλικες με χρόνιας φάσης ΧΜΛ (δόση έναρξης 100 mg μία φορά την ημέρα)</p>	<p>ANC < 0,5 x 10⁹/L και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10⁹/L</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Διακόψτε τη θεραπεία μέχρι ANC ≥ 1,0 x 10⁹/L και τα αιμοπετάλια ≥ 50 x 10⁹/L. 2. Ξαναρχίστε τη θεραπεία στην αρχική δόση έναρξης. 3. Εάν τα αιμοπετάλια < 25 x 10⁹/L και/ή επανεμφάνιση ANC < 0,5 x 10⁹/L για > 7 ημέρες, επαναλάβετε το βήμα 1 και ξαναρχίστε τη θεραπεία σε μειωμένη δόση 80 mg μία φορά την ημέρα για δεύτερο επεισόδιο. Για τρίτο επεισόδιο, μειώστε περαιτέρω την δόση στα 50 mg μία φορά ημερησίως (για νεοδιαγνωσμένους ασθενείς) ή διακόψτε (για ασθενείς ανθεκτικούς ή με δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης και εκείνης με imatinib).
<p>Ενήλικες με ταχέως εξελισσόμενη και βλαστικής φάσης ΧΜΛ και Ph+ ΟΛΛ (δόση έναρξης 140 mg μία φορά ημερησίως)</p>	<p>ANC < 0,5 x 10⁹/L και/ή αιμοπετάλια < 10 x 10⁹/L</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ελέγξτε εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με τη λευχαιμία (αναρρόφηση μυελού ή βιοψία). 2. Εάν η κυτταροπενία δεν σχετίζεται με τη λευχαιμία, σταματήστε τη θεραπεία μέχρι ANC ≥ 1,0 x 10⁹/L και τα αιμοπετάλια ≥ 20 x 10⁹/L και ξαναρχίστε με την αρχική δόση έναρξης. 3. Εάν επανεμφανισθεί η κυτταροπενία, επαναλάβετε το βήμα 1 και ξαναρχίστε τη θεραπεία σε μειωμένη δόση των 100 mg μία φορά ημερησίως (δεύτερο επεισόδιο) ή 80 mg μία φορά ημερησίως (τρίτο επεισόδιο). 4. Εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με τη λευχαιμία, εξετάστε αύξηση της δόσης σε 180 mg μία φορά ημερησίως.

ANC: απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων

Πίνακας 4: Προσαρμογές δόσης για ουδετεροπενία και θρομβοπενία σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΑ-CP

	Δόση (μέγιστη δόση την ημέρα)		
	Αρχική δόση έναρξης	Μείωση κατά ένα δοσολογικό επίπεδο	Μείωση κατά δύο δοσολογικά επίπεδα
1. Εάν η κυτταροπενία εμμένει για διάστημα μεγαλύτερο των 3 εβδομάδων, ελέγξτε εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με τη λευχαιμία (αναρρόφηση ή βιοψία μυελού των οστών).	Δισκίο	40 mg 60 mg 70 mg 100 mg	20 mg 40 mg 60 mg 80 mg
2. Εάν η κυτταροπενία δεν σχετίζεται με τη λευχαιμία, σταματήστε τη θεραπεία μέχρι ANC $\geq 1,0 \times 10^9/L$ και τα αιμοπετάλια $\geq 75 \times 10^9/L$ και ξαναρχίστε με την αρχική δόση έναρξης ή σε μειωμένη δόση.			
3. Εάν επανεμφανισθεί η κυτταροπενία, επαναλάβετε την αναρρόφηση/βιοψία μυελού των οστών και ξαναρχίστε τη θεραπεία σε μειωμένη δόση.			

ANC: απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων

*δεν διατίθεται δισκίο χαμηλότερης δόσης

Για παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΑ-CP, εάν επανεμφανισθεί ουδετεροπενία ή θρομβοπενία βαθμού ≥ 3 κατά τη διάρκεια πλήρους αιματολογικής ανταπόκρισης (CHR), η θεραπεία με dasatinib θα πρέπει να διακόπτεται και μπορεί να ξαναρχίσει μεταγενέστερα σε μειωμένη δόση. Θα πρέπει να εφαρμόζονται μειώσεις της δόσης για ενδιάμεσων βαθμών κυτταροπενία και ανταπόκριση της νόσου, αναλόγως των αναγκών.

Για παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε περιπτώσεις εμφάνισης αιματολογικών τοξικοτήτων βαθμού 1 έως 4. Εάν η ουδετεροπενία και/ή θρομβοπενία οδηγήσουν σε καθυστέρηση του επόμενου κύκλου θεραπείας για διάστημα μεγαλύτερο των 14 ημερών, η θεραπεία με dasatinib θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει μεταγενέστερα στο ίδιο δοσολογικό επίπεδο μόλις ξεκινήσει ο επόμενος κύκλος θεραπείας. Σε περίπτωση που η ουδετεροπενία και/ή η θρομβοπενία εμμένουν και ο επόμενος κύκλος θεραπείας καθυστερήσει για επιπλέον 7 ημέρες, θα πρέπει να διεξαχθεί αξιολόγηση του μυελού των οστών για την αξιολόγηση της κυτταροβρίθειας και του ποσοστού των βλαστών. Εάν η κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών είναι $<10\%$, η θεραπεία με dasatinib θα πρέπει να διακόπτεται μέχρι οι τιμές του ANC να επανέλθουν σε $>500/\mu L$ ($0,5 \times 10^9/L$), οπότε και η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου σε πλήρη δόση. Εάν η κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών είναι $>10\%$, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας με dasatinib.

Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν αναπτυχθεί μία μέτρια μη αιματολογική ανεπιθύμητη ενέργεια βαθμού 2 με το dasatinib, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται μέχρι η ανεπιθύμητη ενέργεια να επιλυθεί ή να επανέλθει στην αρχική κατάσταση. Η θεραπεία θα πρέπει να ξαναρχίσει με την ίδια δόση εάν αυτό είναι το πρώτο περιστατικό και η δόση θα πρέπει να μειωθεί εάν πρόκειται για επαναλαμβανόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια. Εάν αναπτυχθεί σοβαρή μη αιματολογική ανεπιθύμητη ενέργεια βαθμού 3 ή 4 με το

dasatinib, η θεραπεία πρέπει να σταματήσει μέχρι η ανεπιθύμητη ενέργεια να επιλυθεί. Ακολούθως, η θεραπεία μπορεί να επαναληφθεί όπως αρμόζει με μειωμένη δόση εξαρτώμενη από τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας. Για ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ που έλαβαν 100 mg μία φορά ημερησίως, συνιστάται η μείωση της δόσης σε 80 mg μία φορά ημερησίως με περαιτέρω μείωση από 80 mg σε 50 mg μία φορά ημερησίως, αν απαιτείται. Για ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ που έλαβαν 140 mg μία φορά ημερησίως, συνιστάται η μείωση της δόσης σε 100 mg μία φορά ημερησίως με περαιτέρω μείωση από 100 mg μία φορά ημερησίως σε 50 mg μία φορά ημερησίως, αν απαιτείται. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ με μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να ακολουθούνται οι συστάσεις για τη μείωση της δόσης λόγω αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών που περιγράφονται παραπάνω. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ με μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, αν απαιτείται, θα πρέπει να πραγματοποιείται μείωση της δόσης κατά ένα δοσολογικό επίπεδο, σύμφωνα με τις συστάσεις για τη μείωση της δόσης λόγω αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών που περιγράφονται παραπάνω.

Υπεζωκοτική συλλογή

Εάν διαγνωστεί υπεζωκοτική συλλογή, το dasatinib πρέπει να διακόπτεται μέχρι ο ασθενής να εξεταστεί, να γίνει ασυμπτωματικός ή να επανέλθει στην αρχική κατάσταση. Εάν δεν βελτιωθεί το επεισόδιο σε περίπου μία εβδομάδα, πρέπει να εξετάζεται η χρήση διουρητικών ή κορτικοστεροειδών ή και των δύο εκ παραλλήλου (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8). Μετά από την επίλυση του πρώτου επεισοδίου, πρέπει να εξετάζεται η επαναφορά του dasatinib στο ίδιο επίπεδο δόσης. Μετά από την επίλυση ενός επόμενου επεισοδίου, η χορήγηση του dasatinib θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου με μία μείωση της αρχικής δόσης. Μετά από την επίλυση ενός σοβαρού επεισοδίου (βαθμού 3 ή 4), μπορεί να συνεχιστεί η θεραπεία σωστά με μειωμένη δόση ανάλογα με την σοβαρότητα της αρχικής ανεπιθύμητης ενέργειας.

Μείωση της δόσης για ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων CYP3A4 και χαμηλού γκρέιπφρουτ με το Dasatinib Accordpharma θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν είναι δυνατό, θα πρέπει να επιλέγεται η συγχορήγηση εναλλακτικών φαρμάκων με καθόλου ή ελάχιστη δυνατή πιθανότητα αναστολής ενζύμων. Εάν το Dasatinib Accordpharma πρέπει να χορηγηθεί με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης σε:

- 40 mg ημερησίως για ασθενείς που λαμβάνουν ένα δισκίο Dasatinib Accordpharma των 140 mg την ημέρα.
- 20 mg ημερησίως για ασθενείς που λαμβάνουν ένα δισκίο Dasatinib Accordpharma των 100 mg την ημέρα.
- 20 mg ημερησίως για ασθενείς που λαμβάνουν ένα δισκίο Dasatinib Accordpharma των 70 mg την ημέρα.

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν Dasatinib Accordpharma 60 mg ή 40 mg ημερησίως, εξετάστε το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της δόσης του Dasatinib Accordpharma έως την οριστική διακοπή του αναστολέα του CYP3A4 ή τη μετάβαση σε χαμηλότερη δόση με το σκεύασμα Dasatinib κόνις για πόσιμο εναιώρημα (βλ. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Dasatinib κόνις για πόσιμο εναιώρημα). Πριν από την εκ νέου έναρξη του Dasatinib Accordpharma επιτρέψτε μία περίοδο έκπλυσης διάρκειας 1 εβδομάδας περίπου μετά τη διακοπή του αναστολέα.

Αυτές οι μειωμένες δόσεις του Dasatinib Accordpharma προβλέπεται ότι θα οδηγήσουν σε προσαρμογή της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) στο εύρος που παρατηρείται χωρίς αναστολείς του CYP3A4. Ωστόσο, σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα με αυτές τις προσαρμογές της δόσης. Σε περίπτωση που μετά τη μείωση της δόσης το Dasatinib Accordpharma δεν είναι ανεκτό, διακόψτε οριστικά τον ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 ή διακόψτε προσωρινά το Dasatinib Accordpharma έως την οριστική διακοπή του αναστολέα. Πριν από την αύξηση της δόσης του Dasatinib Accordpharma επιτρέψτε μία περίοδο έκπλυσης διάρκειας 1 εβδομάδας περίπου μετά τη διακοπή του αναστολέα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Στους ασθενείς αυτούς, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές που να οφείλονται στην ηλικία.

Καμία ειδική σύσταση δόσης δεν είναι απαραίτητη για τους ηλικιωμένους.

Ηπατική δυσλειτουργία

Ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορούν να λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση έναρξης. Ωστόσο, το Dasatinib Accordpharma πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν διεξήχθησαν κλινικές μελέτες με το dasatinib σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (στην μελέτη σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ εξαιρέθηκαν ασθενείς με συγκέντρωση κρεατινίνης ορού > 3 φορές πάνω από το ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους και σε μελέτες σε ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib εξαιρέθηκαν ασθενείς με συγκέντρωση κρεατινίνης ορού > 1,5 φορές το άνω όριο του φυσιολογικού εύρους). Καθώς η νεφρική κάθαρση του dasatinib και των μεταβολιτών του είναι < 4%, μια μείωση της ολικής κάθαρσης σώματος δεν αναμένεται στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Τρόπος χορήγησης

Το Dasatinib Accordpharma πρέπει να χορηγείται από το στόμα.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν πρέπει να θρυμματίζονται, να κόβονται ή να μασώνται προκειμένου να διατηρείται η δοσολογική συνέπεια και να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος έκθεσης του δέρματος, πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν πρέπει να διαλύονται, καθώς η έκθεση σε ασθενείς που λαμβάνουν ένα διαλυμένο δισκίο είναι χαμηλότερη σε σύγκριση με τους ασθενείς που καταπίνουν ένα ολόκληρο δισκίο. Η κόνις για πόσιμο εναιώρημα dasatinib διατίθεται επίσης για παιδιατρικούς ασθενείς με Rh+ ΧΜΛ-CP και Rh+ ΟΛΛ και για ενήλικες ασθενείς με ΧΜΛ-CP οι οποίοι δεν μπορούν να καταπιούν δισκία. Το Dasatinib Accordpharma μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς φαγητό και πρέπει να λαμβάνεται σταθερά είτε το πρωί είτε το βράδυ (βλ. παράγραφο 5.2). Το Dasatinib Accordpharma δεν πρέπει να λαμβάνεται με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη(στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κλινικά σχετιζόμενες αλληλεπιδράσεις

Το dasatinib είναι υπόστρωμα και αναστολέας του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4. Συνεπώς, υπάρχει πιθανότητα αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται ταυτόχρονα τα οποία μεταβολίζονται κυρίως από ή τροποποιούν τη δράση του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση του dasatinib και των φαρμακευτικών προϊόντων ή ουσιών που αναστέλλουν ισχυρά το CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ριτοναβίρη, τελαθρομυκίνη, χυμός γκρέιπφρουτ) μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο dasatinib. Γι' αυτό, σε ασθενείς που λαμβάνουν το dasatinib, δεν συνιστάται συγχορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση του dasatinib και φαρμακευτικών προϊόντων που επάγουν το CYP3A4 (π.χ. δεξαμεθαζόνη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν *Hypericum perforatum*, γνωστό και ως βότανο St. John's) μπορεί να μειώσει σημαντικά την έκθεση στο dasatinib, αυξάνοντας δυνητικά τον κίνδυνο θεραπευτικής αποτυχίας. Συνεπώς, για τους ασθενείς που παίρνουν το dasatinib, πρέπει να επιλέγονται για συγχορήγηση εναλλακτικά φαρμακευτικά προϊόντα με μικρότερο δυναμικό επαγωγής του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση του dasatinib και ενός υποστρώματος του CYP3A4 μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο υπόστρωμα του CYP3A4. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν το dasatinib συγχωρηγείται με υποστρώματα του CYP3A4 περιορισμένου θεραπευτικού δείκτη, όπως αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, βεπριδύλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας (εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση του dasatinib και ενός ανταγωνιστή ισταμίνης-2 (H₂) (π.χ. φαμοτιδίνη), αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (π.χ. ομεπραζόλη), ή υδροξειδίου του αργιλίου/υδροξειδίου του μαγνησίου μπορεί να μειώσουν την έκθεση στο dasatinib. Συνεπώς, οι ανταγωνιστές H₂ και οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων δεν συνιστώνται και τα προϊόντα υδροξειδίου του αργιλίου/υδροξειδίου του μαγνησίου πρέπει να χορηγούνται μέχρι 2 ώρες πριν από, έως 2 ώρες μετά τη χορήγηση του dasatinib (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Με βάση τα αποτελέσματα μίας φαρμακοκινητικής μελέτης εφάπαξ δόσης, ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορούν να λάβουν τη συνιστώμενη δόση έναρξης (βλ. παράγραφο 5.2). Λόγω των περιορισμών αυτής της κλινικής μελέτης, συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται το dasatinib σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μυελοκαταστολή

Η θεραπεία με το dasatinib σχετίζεται με αναιμία, ουδετεροπενία και θρομβοπενία. Η εμφάνισή τους είναι πιο πρόωμη και πιο συχνή σε ασθενείς σε προχωρημένη φάση ΧΜΛ ή Ph⁺ ΟΛΛ παρά σε χρόνια φάση ΧΜΛ. Πλήρης αιματολογική εξέταση (CBC) πρέπει να γίνεται εβδομαδιαίως για τους 2 πρώτους μήνες, και μηνιαίως στη συνέχεια, ή όπως επιβάλλεται κλινικά, σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph⁺ ΟΛΛ οι οποίοι λαμβάνουν μονοθεραπεία με dasatinib. Πλήρης αιματολογική εξέταση πρέπει να γίνεται κάθε 2 εβδομάδες για 12 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες ή όπως επιβάλλεται κλινικά, σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph⁺ ΟΛΛ που αντιμετωπίζονται με dasatinib σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, η CBC θα πρέπει να πραγματοποιείται πριν από την έναρξη κάθε κύκλου χημειοθεραπείας καθώς και σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Κατά τη διάρκεια των κύκλων χημειοθεραπείας παγίωσης, η CBC θα πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 2 ημέρες έως την αποδρομή (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Η μυελοκαταστολή είναι γενικά αναστρέψιμη και συνήθως αντιμετωπίζεται σταματώντας παροδικά το dasatinib ή με μείωση της δόσης.

Αιμορραγία

Σε ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ (n=548), 5 ασθενείς (1%) που έλαβαν dasatinib είχαν αιμορραγία βαθμού 3 ή 4. Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ που λάμβαναν τη συνιστώμενη δόση του dasatinib (n=304), σοβαρή αιμορραγία του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) παρουσιάστηκε στο 1% των ασθενών. Μία περίπτωση ήταν θανατηφόρος και σχετίστηκε με θρομβοπενία βαθμού 4 σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας (CTC). Γαστρεντερική αιμορραγία βαθμού 3 ή 4 παρουσιάστηκε στο 6% των ασθενών με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ και απαίτησε σε γενικές γραμμές διακοπές της θεραπείας και μεταγγίσεις. Άλλη αιμορραγία βαθμού 3 ή 4 παρουσιάστηκε στο 2% των ασθενών με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ. Οι περισσότερες σχετιζόμενες με αιμορραγία ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτούς τους ασθενείς συνδέθηκαν τυπικά με θρομβοπενία βαθμού 3 ή 4 (βλ. παράγραφο 4.8). Επιπλέον, *in vitro* και *in vivo* προσδιορισμοί αιμοπεταλίων υποδηλώνουν ότι η θεραπεία με dasatinib επηρεάζει αντιστρεπτά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.

Πρέπει να δίδεται προσοχή εάν οι ασθενείς πρέπει να παίρνουν φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων ή αντιπηκτικά.

Κατακράτηση υγρών

Το dasatinib σχετίζεται με την κατακράτηση υγρών. Στην κλινική μελέτη Φάσης III σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, αναφέρθηκε κατακράτηση υγρών βαθμού 3 ή 4 σε 13 ασθενείς (5%) στις ομάδες που έλαβαν dasatinib και σε 2 ασθενείς (1%) στην ομάδα που έλαβε imatinib μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών (βλ. παράγραφο 4.8). Από όλους

τους ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ που έλαβαν dasatinib, σοβαρή κατακράτηση υγρών παρουσιάστηκε σε 32 ασθενείς (6%) που έλαβαν το dasatinib στη συνιστώμενη δόση (n=548). Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ που έλαβαν dasatinib στη συνιστώμενη δόση (n=304), κατακράτηση υγρών βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκε στο 8% των ασθενών, περιλαμβανομένης υπεζωκοτικής και περικαρδιακής συλλογής βαθμού 3 ή 4 που αναφέρθηκαν στο 7% και στο 1% των ασθενών, αντιστοίχως. Σε αυτούς τους ασθενείς, πνευμονικό οίδημα και πνευμονική υπέρταση βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκαν το κάθε ένα στο 1% των ασθενών.

Ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα που υποδεικνύουν υπεζωκοτική συλλογή όπως δύσπνοια ή ξηρό βήχα πρέπει να αξιολογούνται με ακτινογραφία θώρακα. Η σοβαρή υπεζωκοτική συλλογή βαθμού 3 ή 4, μπορεί να απαιτεί παρακέντηση θώρακος και θεραπεία με οξυγόνο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατακράτησης υγρών αντιμετωπίστηκαν τυπικά με υποστηρικτικά μέτρα που περιλαμβάνουν διουρητικά και βραχείας διάρκειας χορηγήσεις στεροειδών (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.8). Οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι πιθανότερο να εμφανίσουν υπεζωκοτική συλλογή, δύσπνοια, βήχα, περικαρδιακή συλλογή και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με τους ασθενείς μικρότερης ηλικίας και πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις χυλοθώρακα σε ασθενείς που εμφάνισαν υπεζωκοτική συλλογή (βλ. παράγραφο 4.8).

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ)

Έχει αναφερθεί ΠΑΥ (προ-τριχοειδής πνευμονική αρτηριακή υπέρταση επιβεβαιωμένη με καθετηριασμό δεξιάς καρδιάς) σε σχέση με τη θεραπεία με dasatinib (βλ. παράγραφο 4.8). Σε αυτές τις περιπτώσεις, αναφέρθηκε ΠΑΥ μετά την έναρξη της θεραπείας με dasatinib, συμπεριλαμβανομένης θεραπείας μετά από περισσότερο από ένα χρόνο.

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για σημεία και συμπτώματα της υποκείμενης καρδιοπνευμονικής ασθένειας πριν από την έναρξη της θεραπείας με dasatinib. Θα πρέπει να γίνει ηχοκαρδιογραφία κατά την έναρξη της θεραπείας σε κάθε ασθενή που παρουσιάζει συμπτώματα καρδιακής νόσου και να ληφθεί υπόψη στους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιακές ή πνευμονικές νόσους. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν δύσπνοια ή κόπωση μετά την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογούνται για κοινές αιτιολογίες συμπεριλαμβανομένης υπεζωκοτικής συλλογής, πνευμονικού οιδήματος, αναιμίας ή διήθησης πνεύμονα. Σύμφωνα με τις συστάσεις για την διαχείριση των μη-αιματολογικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.2) η δόση του dasatinib θα πρέπει να ελαττωθεί ή η θεραπεία να διακόπτεται κατά την διάρκεια αυτής της αξιολόγησης. Εάν δεν βρεθεί κάποια εξήγηση, ή δεν υπάρχει βελτίωση με την ελάττωση ή τη διακοπή της δόσης, η διάγνωση της ΠΑΥ θα πρέπει να αξιολογηθεί. Η διαγνωστική προσέγγιση θα πρέπει να ακολουθήσει πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες. Εάν επιβεβαιωθεί η ΠΑΥ, το dasatinib θα πρέπει να διακοπεί οριστικά. Η επανεξέταση θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες. Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στις αιμοδυναμικές και κλινικές παραμέτρους σε μερικούς ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με ΠΑΥ μετά την διακοπή της θεραπείας με το dasatinib.

Παράταση του διαστήματος QT

Τα *in vitro* δεδομένα υποδεικνύουν ότι το dasatinib έχει τη δυνατότητα να παρατείνει την καρδιακή κοιλιακή επαναπόλωση (Διάστημα QT) (βλ. παράγραφο 5.3). Σε 258 ασθενείς που έλαβαν dasatinib και 258 ασθενείς που έλαβαν imatinib μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών σε μελέτη Φάσης III σε νεοδιαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, 1 ασθενής (< 1%) σε κάθε ομάδα ανέφερε παράταση του διαστήματος QTc ως ανεπιθύμητη αντίδραση. Οι διάμεσες μεταβολές σε QTcF από την έναρξη ήταν 3,0 msec σε ασθενείς που έλαβαν dasatinib σε σχέση με 8,2 msec σε ασθενείς που έλαβαν imatinib. Ένας ασθενής (< 1%) σε κάθε ομάδα παρουσίασε QTcF > 500 msec. Σε 865 ασθενείς με λευχαιμία, στους οποίους χορηγήθηκε dasatinib σε κλινικές μελέτες Φάσης II, οι διάμεσες μεταβολές από την έναρξη στο διάστημα QTc με χρήση της μεθόδου Fridericia (QTcF) ήταν 4-6 msec. Τα άνω όρια εμπιστοσύνης 95% για όλες τις διάμεσες μεταβολές από την έναρξη ήταν <7 msec (βλ. παράγραφο 4.8).

Από τους 2.182 ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib που έλαβαν dasatinib σε κλινικές μελέτες, αναφέρθηκε για 15 (1%) ως ανεπιθύμητη αντίδραση η παράταση του QTc. Είκοσι ένας από τους ασθενείς (1%) παρουσίασαν QTcF > 500 msec.

Το dasatinib πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ή μπορεί να αναπτύξουν παράταση του QTc. Αυτοί περιλαμβάνουν ασθενείς με υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία, ασθενείς με σύνδρομο συγγενούς παρατεταμένου QT, ασθενείς που παίρνουν αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που οδηγούν σε παράταση του QT, και αθροιστικά υψηλή δόση θεραπείας ανθρακυκλίνης. Η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησιαιμία πρέπει να διορθωθούν πριν από τη χορήγηση του dasatinib.

Καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες

Το dasatinib μελετήθηκε σε τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη με 519 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ σε χρόνια φάση, που συμπεριλαμβάνει ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό καρδιακής νόσου. Οι καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας/καρδιακής δυσλειτουργίας, της περικαρδιακής συλλογής, των αρρυθμιών, του αισθήματος παλμών, της παράτασης του διαστήματος QT και του εμφράγματος του μυοκαρδίου (συμπεριλαμβανομένου του θανατηφόρου εμφράγματος) αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν dasatinib. Καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πιο συχνές σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ή ιστορικό καρδιακής νόσου. Ασθενείς με παράγοντες κινδύνου (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, διαβήτης) ή με ιστορικό καρδιακής νόσου (π.χ. προηγούμενη διαδερμική στεφανιαία παράκαμψη, επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο) θα πρέπει να ελέγχονται προσεχτικά για κλινικά σημεία ή συμπτώματα που συνδέονται με καρδιακή δυσλειτουργία όπως πόνος στο στήθος, συρρίκνωση αναπνοής, και διαφόρεση.

Εάν δημιουργηθούν αυτά τα κλινικά σημεία ή συμπτώματα, συνιστάται στους ιατρούς να διακόψουν την αγωγή με dasatinib και να εξετάσουν την ανάγκη για εναλλακτική, ειδική για τη ΧΜΛ αγωγή. Μετά από την επίλυση, θα πρέπει να γίνει μία λειτουργική εκτίμηση πριν αρχίσει εκ νέου η θεραπεία με dasatinib. Το dasatinib μπορεί να συνεχίσει εκ νέου στην αρχική δόση για ήπιες/μέτριες ανεπιθύμητες ενέργειες (\leq βαθμού 2) και να συνεχίσει με ένα μειωμένο επίπεδο δόσης για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (\geq βαθμού 3) (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς που συνεχίζουν θεραπεία θα πρέπει να ελέγχονται περιοδικά.

Ασθενείς με μη ελεγχόμενη ή σημαντική καρδιαγγειακή νόσο δεν περιελήφθησαν σε κλινικές μελέτες.

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (ΘΜΑ)

Οι BCR-ABL αναστολές τυροσινικής κινάσης έχουν συσχετιστεί με θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (ΘΜΑ), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών για το dasatinib (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση που τα εργαστηριακά ή κλινικά ευρήματα ασθενούς που λαμβάνει dasatinib συσχετίζονται με την εμφάνιση θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, η θεραπεία με dasatinib θα πρέπει να διακοπεί και να πραγματοποιηθεί πλήρης αξιολόγηση για ΘΜΑ, συμπεριλαμβανομένων των εξετάσεων δραστηριότητας ADAMTS13 και ανίχνευσης αντισωμάτων anti-ADAMTS13 που θα πρέπει να ολοκληρωθούν. Σε περίπτωση που τα αντισώματα anti-ADAMTS13 ανιχνευθούν σε υψηλά επίπεδα σε συνδυασμό με χαμηλή ADAMTS13 δραστηριότητα, δεν πρέπει να γίνει επανέναρξη της θεραπείας με dasatinib.

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που είναι χρόνιοι φορείς αυτού του ιού έχει εμφανιστεί μετά τη χορήγηση αναστολέων της τυροσινικής κινάσης (TKI) BCR-ABL. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση.

Οι ασθενείς πρέπει να εξεταστούν για λοίμωξη από τον ιό HBV πριν από την έναρξη της θεραπείας με dasatinib. Πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς που αντιδρούν θετικά στην ορολογική ανίχνευση της ηπατίτιδας Β (συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ενεργό νόσο) και σε ασθενείς θετικούς στη λοίμωξη από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή ειδικών στην ηπατική νόσο και τη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Οι φορείς του HBV οι οποίοι χρήζουν θεραπείας με το dasatinib πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Επιδράσεις ως προς την αύξηση και την ανάπτυξη σε παιδιατρικούς ασθενείς

Σε παιδιατρικές μελέτες του dasatinib σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP με αντίσταση/δυσανεξία στο imatinib και σε πρωτοθεραπευόμενους παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP έπειτα από τουλάχιστον 2 έτη θεραπείας, σχετιζόμενα με τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα που συνδέονταν με την αύξηση των οστών και την ανάπτυξη αναφέρθηκαν σε 6 (4,6%) ασθενείς, εκ των οποίων μία περίπτωση ήταν σοβαρή (βαθμού 3 καθυστέρηση της αύξησης). Αυτές οι 6 περιπτώσεις περιελάμβαναν καθυστερημένη σύγκλιση των επιφύσεων, οστεοπενία, καθυστέρηση της αύξησης και γυναικομαστία (βλ. παράγραφο 5.1). Αυτά τα αποτελέσματα είναι δύσκολο να ερμηνευτούν στο πλαίσιο χρόνιων νόσων όπως η ΧΜΛ και απαιτούν μακροχρόνια παρακολούθηση.

Σε παιδιατρικές μελέτες του dasatinib σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ μετά από θεραπεία μέγιστης διάρκειας 2 ετών, σχετιζόμενα με τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα που συνδέονταν με την αύξηση των οστών και την ανάπτυξη αναφέρθηκαν σε 1 (0,6%) ασθενή. Επρόκειτο για περιστατικό οστεοπενίας βαθμού 1.

Σε κλινικές δοκιμές έχει παρατηρηθεί καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με dasatinib (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται η παρακολούθηση της οστικής αύξησης και ανάπτυξης σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Εκδοχα

Λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Ισοπροπυλική αλκοόλη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει ισοπροπυλική αλκοόλη, ως κατάλοιπο της διαδικασίας παρασκευής.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δραστικές ουσίες που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του dasatinib στο πλάσμα

Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι το dasatinib είναι υπόστρωμα του CYP3A4. Ταυτόχρονη χρήση του dasatinib και φαρμακευτικών προϊόντων ή ουσιών που αναστέλλουν ισχυρά το CYP3A4 (π.χ. κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ριτοναβίρη, τελθρομυκίνη, χυμός γκρέιπφρουτ) μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο dasatinib. Γι' αυτό, σε ασθενείς που λαμβάνουν το dasatinib, δεν συνιστάται χορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις, η σύνδεση του dasatinib σε πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 96% με βάση πειράματα *in vitro*. Δεν έχουν γίνει μελέτες για την αξιολόγηση της αλληλεπίδρασης του dasatinib με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που συνδέονται με πρωτεΐνες. Η δυνατότητα αντικατάστασης καθώς και η κλινική της σημασία είναι άγνωστες.

Δραστικές ουσίες που μπορεί να μειώνουν τις συγκεντρώσεις του dasatinib στο πλάσμα

Όταν το dasatinib χορηγήθηκε μετά από 8 καθημερινές βραδινές χορηγήσεις 600 mg ριφαμπικίνης, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4, η AUC του dasatinib μειώθηκε κατά 82%. Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τη δράση του CYP3A4 (π.χ. δεξαμεθαζόνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή *Hypericum perforatum*, γνωστό και ως Βότανο St. John's) μπορεί να αυξήσουν και να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του dasatinib στο πλάσμα. Συνεπώς, ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 με dasatinib δεν συνιστάται. Σε ασθενείς στους οποίους ενδείκνυται ριφαμπικίνη ή άλλοι επαγωγείς του CYP3A4, πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικά φαρμακευτικά προϊόντα με χαμηλότερο δυναμικό επαγωγής του ενζύμου. Επιτρέπεται η ταυτόχρονη χρήση δεξαμεθαζόνης, ενός ασθενούς επαγωγέα του CYP3A4, με dasatinib. Κατά την ταυτόχρονη χρήση δεξαμεθαζόνης προβλέπεται μείωση της AUC του dasatinib κατά 25%, η οποία δεν είναι πιθανό να είναι κλινικά σημαντική.

Ανταγωνιστές ισταμίνης-2 και αναστολείς αντλίας πρωτονίων

Η μακροπρόθεσμη καταστολή της έκκρισης γαστρικών υγρών από τους ανταγωνιστές του H₂ ή τους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (π.χ. φαμοτιδίνη και ομεπραζόλη) είναι πιθανό να μειώσουν την έκθεση στο dasatinib. Σε μία μελέτη εφάπαξ δόσης σε υγιείς εθελοντές, η χορήγηση φαμοτιδίνης 10 ώρες πριν από εφάπαξ δόση dasatinib μείωσε την έκθεση στο dasatinib κατά 61%. Σε μία μελέτη σε 14 υγιείς εθελοντές, η χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 100 mg του dasatinib για 22 ώρες μετά από 40 mg δόσης ομεπραζόλης για 4 ημέρες σε σταθερή κατάσταση, μείωσε το AUC του dasatinib κατά 43% και το C_{max} του dasatinib κατά 42%. Η χρήση αντιόξινων πρέπει να εξετάζεται στη θέση των ανταγωνιστών του H₂ ή των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το dasatinib (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιόξινα

Μη κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η διαλυτότητα του dasatinib εξαρτάται από το pH. Σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χρήση αντιόξινων υδροξειδίου του αργιλίου/υδροξειδίου του μαγνησίου με το Dasatinib μείωσε την AUC της εφάπαξ δόσης του dasatinib κατά 55% και την C_{max} κατά 58%. Ωστόσο, όταν τα αντιόξινα χορηγήθηκαν 2 ώρες πριν από μία εφάπαξ δόση του Dasatinib Accordpharma, καμία σχετική μεταβολή στη συγκέντρωση ή την έκθεση του dasatinib δεν παρατηρήθηκε. Συνεπώς, τα αντιόξινα μπορούν να χορηγούνται μέχρι και 2 ώρες πριν από ή 2 ώρες μετά το dasatinib (βλ. παράγραφο 4.4).

Δραστικές ουσίες των οποίων οι συγκεντρώσεις πλάσματος μπορεί να μεταβάλλονται από το dasatinib
Ταυτόχρονη χρήση του dasatinib και ενός υποστρώματος του CYP3A4 μπορεί να αυξήσει την έκθεση του υποστρώματος του CYP3A4. Σε μία μελέτη σε υγιείς εθελοντές, μία εφάπαξ δόση 100 mg dasatinib αύξησε την AUC και τη C_{max} της έκθεσης στη σιμβαστατίνη, ένα γνωστό υπόστρωμα του CYP3A4, κατά 20 και 37% αντιστοίχως. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι το αποτέλεσμα είναι μεγαλύτερο μετά από πολλαπλές δόσεις dasatinib. Συνεπώς, τα υποστρώματα του CYP3A4 που είναι γνωστό ότι έχουν περιορισμένο θεραπευτικό δείκτη (π.χ. αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, βεπριδίλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας [εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη]) πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν dasatinib (βλ. παράγραφο 4.4). Τα *in vitro* δεδομένα δείχνουν ένα πιθανό κίνδυνο αλληλεπίδρασης με υποστρώματα του CYP2C8, όπως οι glitazones.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι σεξουαλικά ενεργοί άνδρες και οι σεξουαλικά ενεργές γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Κύηση

Σύμφωνα με την εμπειρία που υπάρχει στον άνθρωπο, υπάρχουν υπόνοιες ότι το dasatinib μπορεί να προκαλέσει συγγενείς δυσπλασίες συμπεριλαμβανομένων των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα, και επιβλαβείς φαρμακολογικές επιδράσεις στο έμβryo όταν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το dasatinib δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με dasatinib. Εάν το dasatinib χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η ασθενής πρέπει να πληροφορηθεί για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβryo.

Θηλασμός

Υπάρχουν ανεπαρκείς/περιορισμένες πληροφορίες για την απέκκριση του dasatinib στο ανθρώπινο ή στο ζωικό γάλα.

Φυσιολογικά και διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα δείχνουν απέκκριση του dasatinib στο μητρικό γάλα και ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με dasatinib.

Γονιμότητα

Σε ζωικές μελέτες, η γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων δεν επηρεάστηκε από τη θεραπεία με dasatinib (βλ. παράγραφο 5.3). Οι γιατροί και άλλοι πάροχοι φροντίδας της υγείας θα πρέπει να συμβουλεύουν τους άνδρες ασθενείς της κατάλληλης ηλικίας σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις που έχει το dasatinib στη γονιμότητα και σε αυτές τις συμβουλές μπορεί να περιλαμβάνεται το ενδεχόμενο απόθεσης σπέρματος.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το dasatinib έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη ή θαμπή όραση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με dasatinib. Γι' αυτό πρέπει να συνιστάται προσοχή όταν οδηγούν αυτοκίνητο ή χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη προφίλ ασφαλείας

Τα στοιχεία που παρατίθενται κατωτέρω αντανακλούν την έκθεση στο dasatinib ως μονοθεραπεία σε όλες τις δόσεις που δοκιμάστηκαν σε κλινικές μελέτες (N=2.900), συμπεριλαμβανομένων 324 ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, 2.388 ενήλικων ασθενών με χρόνιας ή προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ που είχαν αντίσταση ή δυσανεξία στο imatinib και 188 παιδιατρικών ασθενών.

Σε 2.712 ενήλικους ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ, προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ, η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 19,2 μήνες (εύρος 0 έως 93,2 μήνες). Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν περίπου 60 μήνες. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας σε 1.618 ενήλικους ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ ήταν 29 μήνες (εύρος 0 έως 92,9 μήνες). Η διάμεση διάρκεια θεραπείας σε 1.094 ενήλικους ασθενείς με ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ ήταν 6,2 μήνες (εύρος 0 έως 93,2 μήνες). Στους 188 ασθενείς σε παιδιατρικές μελέτες, η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 26,3 μήνες (εύρος 0 έως 99,6 μήνες). Στο υποσύνολο 130 παιδιατρικών ασθενών με χρόνιας φάσης ΧΜΛ που έλαβαν dasatinib, η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 42,3 μήνες (εύρος 0,1 έως 99,6 μήνες).

Η πλειονότητα των ασθενών που έλαβε dasatinib παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες σε κάποια χρονική στιγμή. Στο συνολικό πληθυσμό των 2.712 ενήλικων συμμετεχόντων που έλαβαν dasatinib, οι 520 (19%) εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

Το συνολικό προφίλ ασφαλείας του dasatinib στον παιδιατρικό πληθυσμό με Ph+ ΧΜΛ-CP ήταν παρόμοιο με το προφίλ στον ενήλικο πληθυσμό, ανεξάρτητα από το σκεύασμα, με εξαίρεση την απουσία αναφορών για περικαρδιακή συλλογή, υπεζωκοτική συλλογή, πνευμονικό οίδημα ή πνευμονική υπέρταση στον παιδιατρικό πληθυσμό από τους 130 παιδιατρικούς συμμετέχοντες με ΧΜΛ-CP που έλαβαν dasatinib, 2 (1,5%) εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, εξαιρουμένων των μη φυσιολογικών εργαστηριακών εξετάσεων, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με dasatinib το οποίο χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία σε κλινικές μελέτες και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία (Πίνακας 5). Αυτές οι αντιδράσεις παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα εμφάνισης. Οι συχνότητες εμφάνισης ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα μετά την κυκλοφορία). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 5: Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές	λοίμωξη (περιλαμβανομένων βακτηριακής, ιογενούς, μυκητιασικής, μη εξειδικευμένης)
Συχνές	πνευμονία (περιλαμβανομένης βακτηριακής, ιογενούς, μυκητιασικής), λοίμωξη/φλεγμονή του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, λοίμωξη από ιό του έρπητα (συμπεριλαμβανομένου του κυτταρομεγαλοϊού-CMV), λοίμωξη εντεροκολίτιδας, σηψαιμία (περιλαμβανομένων μη συχνών περιπτώσεων με θανατηφόρες εκβάσεις)
Μη γνωστές	επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές	μυελοκαταστολή (περιλαμβανομένης αναιμίας, ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας)
Συχνές	εμπύρετη ουδετεροπενία
Όχι συχνές	λεμφαδενοπάθεια, λεμφοπενία
Σπάνιες	αμυγής απλασία της ερυθράς σειράς
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Όχι συχνές	υπερευαισθησία (περιλαμβανομένου οξώδους ερυθήματος)
Σπάνιες	αναφυλακτικό σοκ
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Όχι συχνές	υποθυρεοειδισμός
Σπάνιες	υπερθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Συχνές	διαταραχή όρεξης ^α , υπερουριχαιμία
Όχι συχνές	σύνδρομο λύσης όγκου, αφυδάτωση, υπολευκωματιναιμία, υπερχοληστερολαιμία
Σπάνιες	σακχαρώδης διαβήτης
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές	κατάθλιψη, αϋπνία
Όχι συχνές	άγχος, συγχυτική κατάσταση, ασταθές συναίσθημα, γενετήσια ορμή μειωμένη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία
Συχνές	νευροπάθεια (περιλαμβανομένης της περιφερικής νευροπάθειας), ζάλη, δυσγευσία, υπνηλία
Όχι συχνές	αιμορραγία του ΚΝΣ ^β , συγκοπή, τρόμος, αμνησία, διαταραχή ισορροπίας
Σπάνιες	αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, σπασμός, οπτική νευρίτιδα, παράλυση 7ου κρανιακού νεύρου, άνοια, αταξία
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές	οπτική διαταραχή (περιλαμβανομένης οπτικής διαταραχής, θαμπής όρασης και μειωμένης οπτικής οξύτητας), ξηροφθαλμία
Όχι συχνές	οπτική δυσλειτουργία, επιπεφυκίτιδα, φωτοφοβία, δακρύρροια αυξημένη
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές	εμβοές
Όχι συχνές	απώλεια ακοής, ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια/καρδιακή δυσλειτουργία ^γ , περικαρδιακή συλλογή*, αρρυθμία (περιλαμβανομένης ταχυκαρδίας), αίσθημα παλμών
Όχι συχνές	έμφραγμα του μυοκαρδίου (περιλαμβανομένης θανατηφόρου έκβασης)*, ηλεκτροκαρδιογράφημα με διάστημα QT παρατεταμένο*, περικαρδίτιδα, κοιλιακή αρρυθμία (περιλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας), στηθάγχη,

	καρδιομεγαλία, ηλεκτροκαρδιογράφημα με μη φυσιολογικό κύμα T, τροπονίνη αυξημένη
Σπάνιες	πνευμονική καρδιά, μυοκαρδίτιδα, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, καρδιακή ανακοπή, ηλεκτροκαρδιογράφημα με παράταση του διαστήματος PR, στεφανιαία νόσος, πνευροπερικαρδίτιδα
Μη γνωστές	κολπική μαρμαρυγή/κολπικός πτερυγισμός
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ συχνές	αιμορραγία* ^δ
Συχνές	υπέρταση, έξαψη
Όχι συχνές	υπόταση, θρομβοφλεβίτιδα, θρόμβωση
Σπάνιες	εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, εμβολή, δικτυωτή πελλίωση
Μη γνωστές	θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Πολύ συχνές	υπεζωκοτική συλλογή*, δύσπνοια
Συχνές	πνευμονικό οίδημα*, πνευμονική υπέρταση*, διήθηση πνεύμονα, πνευμονίτιδα, βήχας
Όχι συχνές	πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, βρογχόσπασμος, άσθμα, χυλοθώρακας*
Σπάνιες	πνευμονική εμβολή, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας
Μη γνωστές	διάμεση πνευμονοπάθεια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές	διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος
Συχνές	αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα*, κολίτιδα (περιλαμβανομένης ουδετεροπενικής κολίτιδας), γαστρίτιδα, φλεγμονή βλεννογόνου (περιλαμβανομένων βλεννογονίτιδας/στοματίτιδας), δυσπεψία, διάταση της κοιλίας, δυσκοιλιότητα, διαταραχή των μαλακών μορίων του στόματος
Όχι συχνές	παγκρεατίτιδα (περιλαμβανομένης οξείας παγκρεατίτιδας), έλκος ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, οισοφαγίτιδα, ασκίτης*, ραγάδα του πρωκτού, δυσφαγία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
Σπάνιες	γαστροεντεροπάθεια με απώλεια πρωτεϊνών, ειλεός, συρίγγιο του πρωκτού
Μη γνωστές	θανατηφόρα αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα*
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Όχι συχνές	ηπατίτιδα, χολοκυστίτιδα, χολόσταση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές	δερματικό εξάνθημα ^ε
Συχνές	αλωπεκία, δερματίτιδα (περιλαμβανομένου εκζέματος), κνησμός, ακμή, ξηροδερμία, κνίδωση, υπεριδρωσία
Όχι συχνές	ουδετεροφιλική δερμάτωση, φωτοευαισθησία, διαταραχή της μελάγχρωσης, υποδερματίτιδα, έλκος δέρματος, πομφολυγώδεις καταστάσεις, διαταραχή όνυχα, σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, διαταραχή τριχώματος
Σπάνιες	λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, ίνωση δέρματος
Μη γνωστές	σύνδρομο Stevens-Johnson ^{στ}
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές	μυοσκελετικός πόνος ^ς
Συχνές	αρθραλγία, μυαλγία, μυϊκή αδυναμία, μυοσκελετική δυσκαμψία, μυϊκός σπασμός
Όχι συχνές	ραβδομυόλυση, οστεονέκρωση, φλεγμονή των μυών, τενοντίτιδα, αρθρίτιδα
Σπάνιες	καθυστερημένη σύγκλιση επιφύσεων, ^η καθυστερημένη ανάπτυξη ^η
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές	νεφρική δυσλειτουργία (περιλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας), συχνουρία, πρωτεϊνουρία
Μη γνωστές	νεφρωσικό σύνδρομο
Καταστάσεις της κύησης, της λοχίας και της περιγεννητικής περιόδου	

Σπάνιες	αποβολή
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές	γυναίκομαστία, διαταραχές εμμήνου ρύσης
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	περιφερικό οίδημα ^θ , κόπωση, πυρεξία, οίδημα προσώπου ^θ
Συχνές	εξασθένιση, άλγος, θωρακικό άλγος, γενικευμένο οίδημα* ^{ια} , ρίγη
Όχι συχνές	αίσθημα κακουχίας, άλλο επιπολής οίδημα ^κ
Σπάνιες	διαταραχή βάδισης
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές	σωματικό βάρος μειωμένο, σωματικό βάρος αυξημένο
Όχι συχνές	κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη, γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Συχνές	μώλωπας

^α Περιλαμβάνει μειωμένη όρεξη, πρώιμο κορεσμό, αυξημένη όρεξη.

^β Περιλαμβάνει αιμορραγία του κεντρικού νευρικού συστήματος, εγκεφαλικό αιμάτωμα, εγκεφαλική αιμορραγία, επισκληρίδιο αιμάτωμα, ενδοκρανιακή αιμορραγία, αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπαραχνοειδή αιμορραγία, υποσκληρίδιο αιμάτωμα και υποσκληρίδια αιμορραγία.

^γ Περιλαμβάνει αυξημένο νατριουρητικό πεπτίδιο εγκεφάλου, κοιλιακή δυσλειτουργία, δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας, καρδιακή ανεπάρκεια, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια, συμφορητική καρδιομυοπάθεια, διαστολική δυσλειτουργία, κλάσμα εξώθησης μειωμένο και κοιλιακή ανεπάρκεια, ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας και υποκινησία του κοιλιακού τοιχώματος.

^δ Δεν περιλαμβάνει αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα και αιμορραγία του ΚΝΣ. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται υπό την κατηγορία οργανικού συστήματος διαταραχές του γαστρεντερικού και την κατηγορία οργανικού συστήματος διαταραχές του νευρικού συστήματος, αντίστοιχα.

^ε Περιλαμβάνει φαρμακευτικό εξάνθημα, ερύθημα, πολύμορφο ερύθημα, ερύθρωση, αποφολιδωτικό εξάνθημα, γενικευμένο ερύθημα, εξάνθημα γεννητικών οργάνων, κεγγροειδές ερύθρασμα, κεγγροειδή ακμή, κεγγροειδή αδενίτιδα, φλυκταινώδη ψωρίαση, εξάνθημα, εξάνθημα ερυθματώδες, εξάνθημα θυλακιδώδες, εξάνθημα γενικευμένο, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησιμώδες, εξάνθημα φλυκταινώδες, εξάνθημα φυσαλιδώδες, αποφολίδωση δέρματος, ερεθισμός δέρματος, τοξικό εξάνθημα δέρματος, κνίδωση φλυκταινώδη και αγγειτιδικό εξάνθημα.

^{στ} Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις συνδρόμου Stevens-Johnson. Δεν θα μπορούσε να εκτιμηθεί εάν αυτές οι βλεννογονοδερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις είχαν άμεση σχέση με το dasatinib ή με συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν.

^ζ Μυοσκελετικός πόνος που αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια ή μετά τη διακοπή της θεραπείας η Η συχνότητα αναφέρθηκε ως συχνή σε παιδιατρικές μελέτες.

^θ Οίδημα λόγω βαρύτητας, εντοπισμένο οίδημα, περιφερικό οίδημα.

^{ια} Οίδημα του επιπεφυκότα, οίδημα του οφθαλμού, διόγκωση του οφθαλμού, οίδημα βλεφάρου, οίδημα προσώπου, οίδημα χεριών, οίδημα της ωχράς κηλίδας, οίδημα του στόματος, οίδημα του κόγχου, περικογχικό οίδημα, διόγκωση προσώπου.

^{ιβ} Υπερφόρτωση με υγρά, κατακράτηση υγρών, οίδημα του γαστρεντερικού σωλήνα, γενικευμένο οίδημα, περιφερικό οίδημα, οίδημα, οίδημα λόγω καρδιοπάθειας, περινεφρική συλλογή, οίδημα μετά από θεραπευτικό χειρισμό, σπλαγγικό οίδημα.

^κ Διόγκωση γεννητικών οργάνων, οίδημα στη θέση τομής, οίδημα γεννητικών οργάνων, οίδημα πέους, διόγκωση πέους, οίδημα οσχέου, διόγκωση δέρματος, διόγκωση όρχεων, αιδοιοκολπική διόγκωση.

* Για επιπλέον λεπτομέρειες, βλ. παράγραφο "Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών"

Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μυελοκαταστολή

Η θεραπεία με dasatinib σχετίζεται με αναιμία, ουδετεροπενία και θρομβοπενία. Η εμφάνιση τους είναι πιο πρώιμη και πιο συχνή σε ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ από αυτή σε χρόνιας φάσης ΧΜΛ (βλ. παράγραφο 4.4).

Αιμορραγία

Σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες αιμορραγιών, που κυμαίνονται από πετέχειες και επίσταξη έως γαστρεντερική αιμορραγία και αιμορραγία του ΚΝΣ, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν dasatinib (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατακράτηση υγρών

Διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως υπεζωκοτική συλλογή, ασκίτης, πνευμονικό οίδημα και περικαρδιακή συλλογή με ή χωρίς επιπολής οίδημα μπορούν συνολικά να περιγραφούν ως «κατακράτηση υγρών». Στην μελέτη με νεοδιαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών, οι σχετιζόμενες με το dasatinib ανεπιθύμητες ενέργειες κατακράτησης υγρών περιελάμβαναν υπεζωκοτική συλλογή (28%), επιπολής οίδημα (14%), πνευμονική υπέρταση (5%), γενικευμένο οίδημα (4%) και περικαρδιακή συλλογή (4%). Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια /καρδιακή δυσλειτουργία και πνευμονικό οίδημα αναφέρθηκαν σε ποσοστό <2% των ασθενών.

Το αθροιστικό ποσοστό των σχετιζόμενων με το dasatinib συμβαμάτων υπεζωκοτικής συλλογής (όλων των βαθμών) με την πάροδο του χρόνου ήταν 10% στους 12 μήνες, 14% στους 24 μήνες, 19% στους 36 μήνες, 24% στους 48 μήνες και 28% στους 60 μήνες. Συνολικά 46 ασθενείς που έλαβαν dasatinib εμφάνισαν υποτροπιάζοντα συμβάματα υπεζωκοτικής συλλογής. Δεκαεπτά ασθενείς εμφάνισαν 2 ξεχωριστές ανεπιθύμητες ενέργειες, 6 ασθενείς εμφάνισαν 3 ανεπιθύμητες ενέργειες, 18 ασθενείς εμφάνισαν 4 έως 8 ανεπιθύμητες ενέργειες και 5 ασθενείς εμφάνισαν > 8 συμβάματα υπεζωκοτικής συλλογής.

Ο διάμεσος χρόνος έως το πρώτο σχετιζόμενο με το dasatinib σύμβαμα υπεζωκοτικής συλλογής 1ου ή βαθμού 2 ήταν 114 εβδομάδες (εύρος: 4 έως 299 εβδομάδες). Λιγότεροι από το 10% των ασθενών με υπεζωκοτική συλλογή εμφάνισαν σοβαρή (βαθμού 3 ή 4) σχετιζόμενη με το dasatinib υπεζωκοτική συλλογή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση σχετιζόμενου με το dasatinib συμβάματος υπεζωκοτικής συλλογής βαθμού ≥ 3 ήταν 175 εβδομάδες (εύρος: 114 έως 274 εβδομάδες). Η διάμεση διάρκεια της σχετιζόμενης με το dasatinib υπεζωκοτικής συλλογής (όλων των βαθμών) ήταν 283 ημέρες (~40 εβδομάδες).

Η υπεζωκοτική συλλογή συνήθως ήταν αναστρέψιμη και αντιμετωπίστηκε με προσωρινή διακοπή της θεραπείας με dasatinib και χρήση διουρητικών ή άλλων κατάλληλων μέτρων υποστηρικτικής φροντίδας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν dasatinib και εμφάνισαν σχετιζόμενη με το φάρμακο υπεζωκοτική συλλογή (n=73), στους 45 (62%) έγινε προσωρινή διακοπή της χορήγησης και στους 30 (41%) μείωση της δόσης. Επιπλέον, οι 34 (47%) έλαβαν διουρητικά, οι 23 (32%) έλαβαν κορτικοστεροειδή και οι 20 (27%) έλαβαν κορτικοστεροειδή μαζί με διουρητικά. Εννέα (12%) ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπευτική παρακέντηση θώρακος.

Το έξι τοις εκατό των ασθενών που έλαβαν dasatinib διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας σχετιζόμενης με το φάρμακο υπεζωκοτικής συλλογής. Η υπεζωκοτική συλλογή δεν επηρέασε την ικανότητα των ασθενών να επιτύχουν ανταπόκριση. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν dasatinib και εμφάνισαν υπεζωκοτική συλλογή, το 96% πέτυχαν cCCyR, το 82% πέτυχαν MMR και το 50% πέτυχαν MR4.5 παρά τις προσωρινές διακοπές της χορήγησης ή τις αναπροσαρμογές της δόσης.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τους ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ και προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4.

Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις χυλοθώρακα σε ασθενείς που εμφάνισαν υπεζωκοτική συλλογή. Ορισμένες περιπτώσεις χυλοθώρακα υποχώρησαν μετά από οριστική διακοπή, προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης του dasatinib, αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις χρειάστηκε επίσης πρόσθετη θεραπεία.

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ)

Έχει αναφερθεί ΠΑΥ (προ-τριχοειδής πνευμονική αρτηριακή υπέρταση επιβεβαιωμένη με καθετηριασμό δεξιάς καρδιάς) σε σχέση με τη έκθεση σε dasatinib. Σε αυτές τις περιπτώσεις, αναφέρθηκε ΠΑΥ μετά την έναρξη της θεραπείας με dasatinib, συμπεριλαμβανομένης θεραπείας μετά από περισσότερο από ένα χρόνο. Ασθενείς στους οποίους αναφέρθηκε ΠΑΥ κατά τη θεραπεία με dasatinib συχνά ελάμβαναν συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα ή είχαν συννοσηρότητες επιπροσθέτως της υποκείμενης κακοήθειας. Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στις αιμοδυναμικές και κλινικές παραμέτρους σε ασθενείς με ΠΑΥ μετά τη διακοπή της θεραπείας με dasatinib.

Παράταση του διαστήματος QT

Στην μελέτη Φάσης III με ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, ένας ασθενής (<1%) από τους ασθενείς που έλαβαν dasatinib είχε QTcF >500 msec μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν αναφέρθηκαν επιπρόσθετοι ασθενείς να έχουν QTcF >500 msec μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών.

Σε 5 κλινικές μελέτες Φάσης II σε ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib, ελήφθησαν επαναλαμβανόμενα ΗΚΓ κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε προκαθορισμένα χρονικά σημεία και αξιολογήθηκαν κεντρικά για 865 ασθενείς που έλαβαν dasatinib 70 mg δύο φορές ημερησίως. Το διάστημα QT διορθώθηκε ως προς την καρδιακή συχνότητα με τη μέθοδο του Fridericia. Σε όλα τα σημεία μετά τη δόση στην ημέρα 8, οι διάμεσες μεταβολές από την έναρξη στο διάστημα QTcF ήταν 4-6 msec, με σχετικό άνω διάστημα εμπιστοσύνης 95%, <7 msec. Από τους 2.182 ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib, που έλαβαν dasatinib σε κλινικές μελέτες, οι 15 (1%) είχαν ως ανεπιθύμητη ενέργεια παράταση του QTc. Είκοσι ένας ασθενείς (1%) παρουσίασαν QTcF >500 msec (βλ. παράγραφο 4.4).

Καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ή ιστορικό καρδιακής νόσου, θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά για σημάδια ή συμπτώματα σχετιζόμενα με καρδιακή δυσλειτουργία και θα πρέπει να αξιολογούνται και να λαμβάνουν κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β έχει αναφερθεί σε συνδυασμό με BCR-ABL TKI. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη μελέτη Φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης σε ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΑ με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib (μέση διάρκεια θεραπείας 30 μηνών), η συχνότητα εμφάνισης υπεζωκοτικής συλλογής και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας/καρδιακής δυσλειτουργίας, ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν 100 mg dasatinib μία φορά ημερησίως, σε σχέση με εκείνους που έλαβαν 70 mg dasatinib δύο φορές ημερησίως.

Μυελοκαταστολή αναφέρθηκε επίσης λιγότερο συχνά στην ομάδα θεραπείας των 100 mg μία φορά ημερησίως (βλ. κάτωθι Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας στην ομάδα των 100 mg μία φορά ημερησίως ήταν 37 μήνες (εύρος 1-91 μήνες). Τα αθροιστικά ποσοστά επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν στην ομάδα της συνιστώμενης δόσης έναρξης των 100 mg μία φορά ημερησίως παρουσιάζονται στον Πίνακα 6α.

Πίνακας 6α: Επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε μία φάσης 3 μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης (ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΑ και δυσανεξία ή αντίσταση στο imatinib)^a

	Ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 2 ετών		Ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 5 ετών		Ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 7 ετών	
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3/4	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3/4	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3/4
Προτιμώμενος όρος	Ποσοστό (%) ασθενών					
Διάρροια	27	2	28	2	28	2
Κατακράτηση υγρών	34	4	42	6	48	7
Επιπολής οίδημα	18	0	21	0	22	0
Υπεζωκοτική συλλογή	18	2	24	4	28	5
Γενικευμένο οίδημα	3	0	4	0	4	0
Περικαρδιακή συλλογή	2	1	2	1	3	1
Πνευμονική υπέρταση	0	0	0	0	2	1
Αιμορραγία	11	1	11	1	12	1
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	2	1	2	1	2	1

^α Αποτελέσματα από τη Φάσης 3 μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης που αναφέρθηκαν για τον πληθυσμό με συνιστώμενη δόση έναρξης τα 100 mg μία φορά ημερησίως (n=165)

Στη μελέτη Φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης σε ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ και Ph+ ΟΛΛ, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 14 μήνες για ταχέως εξελισσόμενης φάσης ΧΜΛ, 3 μήνες για μυελογενή βλαστική ΧΜΛ, 4 μήνες για λεμφοειδή βλαστική ΧΜΛ και 3 μήνες για Ph+ ΟΛΛ. Στον Πίνακα 6β παρουσιάζονται επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στην ομάδα της συνιστώμενης δόσης έναρξης των 140 mg μία φορά ημερησίως. Επιπλέον, μελετήθηκε και το δοσολογικό σχήμα των 70 mg δύο φορές ημερησίως. Το δοσολογικό σχήμα των 140 mg μία φορά ημερησίως επέδειξε συγκρίσιμο προφίλ αποτελεσματικότητας με το δοσολογικό σχήμα των 70 mg δύο φορές ημερησίως, αλλά πιο ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας.

Πίνακας 6β: Επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στη μελέτη φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης: Προχωρημένης φάσης ΧΜΛ και Ph+ ΟΛΛ^α

Προτιμώμενος όρος	140 mg μία φορά ημερησίως n = 304	
	Όλοι οι βαθμοί Ποσοστό (%) ασθενών	Βαθμός 3/4
Διάρροια	28	3
Κατακράτηση υγρών	33	7
Επιπολής οίδημα	15	< 1
Υπεζωκοτική συλλογή	20	6
Γενικευμένο οίδημα	2	0
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια /καρδιακή δυσλειτουργία ^β	1	0
Περικαρδιακή συλλογή	2	1
Πνευμονική υπέρταση	1	1
Αιμορραγία	23	8
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	8	6

^α Αποτελέσματα από τη Φάσης 3 μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης που αναφέρθηκαν για τον πληθυσμό με συνιστώμενη δόση έναρξης τα 140 mg μία φορά ημερησίως (n=304) στα 2 έτη τελικής παρακολούθησης της μελέτης.

^β Περιλαμβάνει κοιλιακή δυσλειτουργία, καρδιακή ανεπάρκεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια, συμφορητική καρδιομυοπάθεια, διαστολική δυσλειτουργία, μειωμένο κλάσμα εξώθησης και κοιλιακή ανεπάρκεια.

Επιπλέον, υπήρχαν δύο μελέτες σε συνολικά 161 παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ, στις οποίες το dasatinib χορηγήθηκε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Στην κεντρική μελέτη, 106 παιδιατρικοί ασθενείς έλαβαν dasatinib σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στο πλαίσιο συνεχούς δοσολογικού σχήματος. Σε μία υποστηρικτική μελέτη, από τους 55 παιδιατρικούς ασθενείς, 35 έλαβαν dasatinib σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στο πλαίσιο μη συνεχούς δοσολογικού σχήματος (δύο εβδομάδες υπό θεραπεία και εν συνεχεία μία ή δύο εβδομάδες χωρίς θεραπεία) και 20 έλαβαν dasatinib σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στο πλαίσιο συνεχούς δοσολογικού σχήματος. Μεταξύ των 126 παιδιατρικών ασθενών με Ph+ ΟΛΛ που αντιμετωπίστηκαν με dasatinib στο πλαίσιο συνεχούς δοσολογικού σχήματος, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 23,6 μήνες (εύρος 1,4 έως 33 μήνες).

Από τους 126 παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ υπό συνεχές δοσολογικό σχήμα, 2 (1,6%) εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε αυτές τις δύο παιδιατρικές μελέτες με συχνότητα $\geq 10\%$ σε ασθενείς υπό συνεχές δοσολογικό σχήμα παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Επισημαίνεται ότι υπεζωκοτική συλλογή αναφέρθηκε σε 7 (5,6%) ασθενείς σε αυτήν την ομάδα και, ως εκ τούτου, δεν συμπεριλαμβάνεται στον πίνακα.

Πίνακας 7: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε $\geq 10\%$ των παιδιατρικών ασθενών με Ph+ ΟΛΛ που αντιμετωπίστηκαν με dasatinib υπό συνεχές δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (N=126)^a

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Ποσοστό (%) ασθενών	
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3/4
Εμπύρετη ουδετεροπενία	27,0	26,2
Ναυτία	20,6	5,6
Έμετος	20,6	4,8
Κοιλιακό άλγος	14,3	3,2
Διάρροια	12,7	4,8
Πυρεξία	12,7	5,6
Κεφαλαλγία	11,1	4,8
Μειωμένη όρεξη	10,3	4,8
Κόπωση	10,3	0

^a Στην κεντρική μελέτη, από το σύνολο των 106 ασθενών, 24 ασθενείς έλαβαν την κόνι για πόσιμο εναιώρημα τουλάχιστον μία φορά, ενώ 8 από αυτούς έλαβαν αποκλειστικά το σκεύασμα της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα.

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις

Αιματολογία

Στη μελέτη Φάσης III νεοδιαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, οι ακόλουθες μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκαν μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών σε ασθενείς που έλαβαν dasatinib: ουδετεροπενία (21%), θρομβοπενία (19%), και αναιμία (10%). Μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών, τα αθροιστικά ποσοστά της ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας και αναιμίας ήταν 29%, 22% και 13% αντίστοιχα.

Στους ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα χρόνια φάσης ΧΜΛ που έλαβαν dasatinib, που εμφάνισαν μυελοκαταστολή βαθμού 3 ή 4, η ανάρρωση γενικά συνέβη μετά από σύντομες διακοπές στη δόση και/ή μειώσεις και μόνιμη διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκε στο 1,6% των ασθενών μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών. Μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών, το αθροιστικό ποσοστό της οριστικής διακοπής της θεραπείας λόγω μυελοκαταστολής βαθμού 3 ή 4 ήταν 2,3%.

Σε ασθενείς με ΧΜΛ με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib, οι κυτταροπενίες (θρομβοπενία, ουδετεροπενία και αναιμία) ήταν ένα σταθερό εύρημα. Ωστόσο, η παρουσία κυτταροπενιών εξαρτιόταν καθαρά από το στάδιο της ασθένειας. Η συχνότητα των μη φυσιολογικών αιματολογικών τιμών βαθμού 3 ή 4 παρουσιάζεται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Αιματολογικές εργαστηριακές μη φυσιολογικές τιμές βαθμών CTC 3/4 σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib^a

Αιματολογικές παράμετροι	Χρόνια φάση (n= 165) ^β	Ταχέως εξελισσόμενη φάση (n= 157) ^γ	Μυελογενής βλαστική φάση (n= 74) ^γ	Λεμφοειδής βλαστική φάση και Ph+ ΟΛΛ (n= 168) ^γ
	Ποσοστό (%) ασθενών			
Ουδετεροπενία	36	58	77	76
Θρομβοπενία	23	63	78	74
Αναιμία	13	47	74	44

^a Αποτελέσματα από τη Φάσης 3 μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης που αναφέρθηκαν στο τέλος της διετούς περιόδου παρακολούθησης της μελέτης.

^β Αποτελέσματα από τη μελέτη CA180-034 για την ομάδα της συνιστώμενης δόσης των 100 mg μία φορά ημερησίως.

^γ Αποτελέσματα από τη μελέτη CA180-035 για την ομάδα της συνιστώμενης δόσης των 140 mg μία φορά ημερησίως. Βαθμοί CTC: ουδετεροπενία (Βαθμός 3 $\geq 0,5$ - $< 1,0 \times 10^9/l$, Βαθμός 4 $< 0,5 \times 10^9/l$), θρομβοπενία (Βαθμός 3 ≥ 25 - $< 50 \times 10^9/l$, Βαθμός 4 $< 25 \times 10^9/l$), αναιμία (αιμοσφαιρίνη Βαθμός 3 ≥ 65 - < 80 g/l, Βαθμός 4 < 65 g/l).

Το άθροισμα των βαθμού 3 ή 4 κυτταροπενιών σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με 100 mg μία φορά ημερησίως ήταν παρόμοια στα 2 και 5 έτη περιλαμβάνοντας: ουδετεροπενία (35% έναντι 36%), θρομβοπενία (23% έναντι 24%) και αναιμία (13% έναντι 13%).

Σε ασθενείς που παρουσίασαν μυελοκαταστολή βαθμού 3 ή 4, η ανάρρωση ήρθε γενικά μετά από σύντομες διακοπές στη δόση και/ή μειώσεις και μόνιμη διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκε στο 5% των ασθενών. Οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία χωρίς περαιτέρω ένδειξη μυελοκαταστολής.

Βιοχημεία

Στην μελέτη νεοδιαγνωσθείσας χρόνιας φάσης ΧΜΛ, υποφωσφοραϊμία βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκε στο 4% των ασθενών που έλαβαν dasatinib και αυξήσεις βαθμού 3 ή 4 των τρανσαμινασών, κρεατινίνης και της χολερυθρίνης αναφέρθηκαν στο $\leq 1\%$ των ασθενών μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών. Μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών το αθροιστικό ποσοστό της υποφωσφοραϊμίας βαθμού 3 ή 4 ήταν 7%, των αυξήσεων βαθμού 3 ή 4 της κρεατινίνης και της χολερυθρίνης ήταν 1% και των αυξήσεων βαθμού 3 ή 4 των τρανσαμινασών παρέμεινε στο 1%. Δεν υπήρχε διακοπή της θεραπείας με dasatinib λόγω αυτών των βιοχημικών εργαστηριακών παραμέτρων.

Διετής παρακολούθηση

Αυξήσεις βαθμού 3 ή 4 των τρανσαμινασών ή της χολερυθρίνης αναφέρθηκαν στο 1% των ασθενών σε χρόνια φάση ΧΜΛ (με αντίσταση ή δυσανεξία σε imatinib), αλλά οι αυξήσεις αναφέρθηκαν με αυξημένη συχνότητα στο 1 έως 7% των ασθενών σε προχωρημένη φάση ΧΜΛ και Ph+ ΟΛΛ. Αντιμετωπίστηκε συνήθως με μείωση ή διακοπή της δόσης. Στη μελέτη Φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης σε χρόνια φάση ΧΜΛ, αυξήσεις τρανσαμινασών ή χολερυθρίνης βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκαν σε $\leq 1\%$ των ασθενών με χρόνιας φάσης ΧΜΛ, με παρόμοια χαμηλή συχνότητα στις τέσσερις ομάδες θεραπείας. Στη μελέτη Φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης στην προχωρημένη φάση ΧΜΛ και στην Ph+ ΟΛΛ, αυξήσεις βαθμού 3 ή 4 των τρανσαμινασών ή της χολερυθρίνης αναφέρθηκαν στο 1% έως 5% των ασθενών σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

Περίπου 5% από τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε dasatinib που είχαν φυσιολογικά επίπεδα κατά την έναρξη παρουσίασαν παροδική υπασβεστιαϊμία βαθμού 3 ή 4 σε κάποια χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης. Σε γενικές γραμμές, δεν υπήρχε καμία συσχέτιση του μειωμένου ασβεστίου με κλινικά συμπτώματα. Οι ασθενείς που ανέπτυξαν υπασβεστιαϊμία βαθμού 3 ή 4 συχνά ανέρρωσαν με από του στόματος συμπληρώματα ασβεστίου.

Υπασβεστιαϊμία, υποκαλιαιμία και υποφωσφοραϊμία βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκαν σε ασθενείς όλων των φάσεων ΧΜΛ, όμως αναφέρθηκαν με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με μυελογενούς ή λεμφοειδούς βλαστικής φάσης ΧΜΛ και Ph+ ΟΛΛ. Αυξήσεις της κρεατινίνης βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκαν σε $< 1\%$ των ασθενών σε χρόνια φάση ΧΜΛ και αναφέρθηκαν με αυξημένη συχνότητα σε 1 έως 4% των ασθενών σε προχωρημένης φάσης ΧΜΛ.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας του dasatinib ως μονοθεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP ήταν συγκρίσιμο με το προφίλ ασφάλειας στους ενήλικες. Το προφίλ ασφάλειας του dasatinib χορηγούμενο σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ ήταν σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του dasatinib σε ενήλικες και τις αναμενόμενες επιδράσεις της χημειοθεραπείας, με εξαίρεση το χαμηλότερο ποσοστό υπεζωκοτικής συλλογής σε παιδιατρικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους ενήλικες.

Στις παιδιατρικές μελέτες ΧΜΛ, τα ποσοστά μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών ήταν συνεπή προς το γνωστό προφίλ εργαστηριακών παραμέτρων στους ενήλικες.

Στις παιδιατρικές μελέτες της ΟΛΛ, τα ποσοστά μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών ήταν συνεπή προς το γνωστό προφίλ εργαστηριακών παραμέτρων στους ενήλικες, εντός του πλαισίου ενός ασθενούς με οξεία λευχαιμία που λαμβάνει βασικό σχήμα χημειοθεραπείας.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ενώ το προφίλ ασφαλείας του dasatinib στους ηλικιωμένους ήταν παρόμοιο με εκείνο του νεότερου πληθυσμού, οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι πιθανότερο να εμφανίσουν συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κόπωση, υπεζωκοτική συλλογή, δύσπνοια, βήχα, αιμορραγία του κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα και διαταραχή της όρεξης καθώς επίσης και λιγότερο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως διάταση της κοιλίας, ζάλη, περικαρδιακή συλλογή, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και μείωση του σωματικού βάρους και πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία με υπερδοσολογία του dasatinib στις κλινικές μελέτες περιορίζεται σε μεμονωμένα περιστατικά. Η υψηλότερη υπερδοσολογία 280 mg ημερησίως επί μια εβδομάδα αναφέρθηκε σε δύο ασθενείς, που εμφάνισαν και οι δύο σημαντική μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Επειδή το dasatinib συσχετίζεται με μυελοκαταστολή βαθμού 3 ή 4 (βλ. παράγραφο 4.4), οι ασθενείς που λαμβάνουν δόση υψηλότερη από τη συνιστώμενη, πρέπει να παρακολουθούνται στενά για εκδήλωση μυελοκαταστολής και να τους χορηγείται κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EA02

Φαρμακοδυναμική

Το dasatinib παρεμποδίζει τη δράση της κινάσης BCR-ABL και των κινασών της οικογένειας SRC μαζί με έναν αριθμό άλλων επιλεγμένων ογκογενετικών κινασών περιλαμβανομένης της c-KIT, κινάσες υποδοχείς της εφρίνης (EPH), και υποδοχείς της PDGFβ. Το dasatinib είναι ένα ισχυρό υπονανομοριακό αναστολέας της κινάσης BCR-ABL με δραστηριότητα σε 0,6-0,8 nM. Ενώνεται με αμφοτέρους την ενεργό και την ανενεργό διαμόρφωση του ενζύμου BCR-ABL.

Μηχανισμός δράσης

In vitro, το dasatinib είναι δραστικό σε λευχαιμικές κυτταρικές γραμμές που αντιπροσωπεύουν ποικιλίες ευαίσθητες στο imatinib και ανθεκτικές στη νόσο. Αυτές οι μη κλινικές μελέτες δείχνουν ότι το dasatinib μπορεί να ξεπεράσει την αντίσταση στο imatinib που προέρχεται από την υπερέκφραση του BCR-ABL, τις μεταλλάξεις της περιοχής της κινάσης του BCR-ABL, την ενεργοποίηση εναλλακτικών οδών σήμανσης που εμπλέκουν την οικογένεια κινασών του SRC (LYN, HCK), και την υπερέκφραση της γονιδιακής αντίστασης σε πολλές ουσίες. Επιπλέον, το dasatinib αναστέλλει την οικογένεια των κινασών του SRC σε υπονανομοριακή συγκέντρωση.

In vivo, σε ξεχωριστά πειράματα με χρήση μοντέλων ποντικών για την ΧΜΛ, το dasatinib παρεμπόδιζε την εξέλιξη της χρόνιας ΧΜΛ σε βλαστική φάση και επιμήκυνε την επιβίωση των ποντικών που έφεραν γραμμές κυττάρων από ασθενείς με ΧΜΛ που αναπτύχθηκαν σε διάφορα μέρη, περιλαμβανομένου και του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Στη μελέτη Φάσης I, παρατηρήθηκαν αιματολογικές και κυτταρογενετικές ανταποκρίσεις σε όλες τις φάσεις της ΧΜΛ και στην Ph+ ΟΛΛ στους πρώτους 84 ασθενείς που χορηγήθηκε και παρακολούθηθηκαν για μέχρι και 27 μήνες. Οι ανταποκρίσεις διατηρούνταν σε όλες τις φάσεις της ΧΜΛ και της Ph+ ΟΛΛ.

Διεξήχθησαν τέσσερις κλινικές μελέτες μονού σκέλους, μη ελεγχόμενες, ανοικτής επισήμανσης, Φάσης II για να ορισθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του dasatinib σε ασθενείς με ΧΜΛ σε φάση χρόνια, ταχέως εξελισσόμενη ή μυελογενούς βλαστικής φάσης, που ήταν είτε ανθεκτικοί ή με δυσανεξία στο imatinib. Μία τυχαιοποιημένη μη συγκριτική μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς χρόνιας φάσης που απέτυχαν στην αρχική θεραπεία με 400 ή 600 mg imatinib. Η δόση έναρξης dasatinib ήταν 70 mg dasatinib δύο φορές ημερησίως. Μεταβολές της δόσης επετράπησαν για τη βελτίωση της δράσης ή την αντιμετώπιση της τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.2).

Διεξήχθησαν δύο τυχαιοποιημένες ανοικτές μελέτες Φάσης III για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του dasatinib χορηγούμενου μία φορά ημερησίως, σε σύγκριση με dasatinib χορηγούμενου δύο φορές ημερησίως. Επιπλέον διεξήχθη μία ανοικτή, τυχαιοποιημένη, συγκριτική μελέτη Φάσης III σε ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα χρόνια φάσης ΧΜΛ.

Η αποτελεσματικότητα του dasatinib βασίζεται σε αιματολογικά και κυτταρογενετικά ποσοστά ανταπόκρισης.

Η διάρκεια της ανταπόκρισης και τα εκτιμώμενα ποσοστά επιβίωσης παρέχουν επιπλέον αποδείξεις του κλινικού οφέλους του dasatinib.

Συνολικά αξιολογήθηκαν 2.712 ασθενείς σε κλινικές μελέτες: από αυτούς το 23% ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών και το 5% ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών.

Χρόνια φάση της ΧΜΛ - Νεοδιαγνωσθείσα

Μία διεθνής ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη Φάσης III διεξήχθη σε ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε το dasatinib 100 mg μία φορά ημερησίως ή imatinib 400 mg μία φορά ημερησίως. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό επιβεβαιωμένης ολόκληρης κυτταρογενετικής ανταπόκρισης (cCCyR) σε 12 μήνες. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλαμβάνουν το χρόνο σε cCCyR (μέτρηση της αντοχής της ανταπόκρισης), το χρόνο μέχρι την cCCyR, ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (MMR), τον χρόνο μέχρι το MMR, επιβίωση χωρίς επιδείνωση (PFS) και την συνολική επιβίωση (OS). Άλλα σχετικά δεδομένα αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν CCyR και συνολικά ποσοστά μοριακής ανταπόκρισης (CMR). Η μελέτη συνεχίζεται.

Συνολικά 519 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα θεραπείας: 259 στο dasatinib και 260 στο imatinib. Τα χαρακτηριστικά της έναρξης ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας σε σχέση με την ηλικία (η διάμεση ηλικία ήταν 46 ετών για την ομάδα dasatinib και 49 ετών για την ομάδα imatinib με 10% και 11% των ασθενών 65 ετών ή άνω, αντιστοίχως), το φύλο (γυναίκες 44% και 37% αντιστοίχως), και τη φυλή (Λευκή 51% και 55%, Ασιατική 42% και 37% αντιστοίχως). Στην έναρξη, η κατανομή της κλίμακας Hasford ήταν παρόμοια στις ομάδες θεραπείας dasatinib και imatinib (χαμηλός κίνδυνος: 33% και 34%, μέτριος κίνδυνος: 48% και 47%, υψηλός κίνδυνος: 19% και 19% αντιστοίχως).

Με ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών, το 85% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα dasatinib και 81% που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα imatinib ελάμβαναν ακόμα θεραπεία πρώτης γραμμής. Η διακοπή μέσα σε 12 μήνες λόγω της επιδείνωσης της νόσου συνέβη στο 3% των ασθενών που λάμβανε θεραπεία με dasatinib και 5% των ασθενών που λάμβανε θεραπεία με imatinib.

Με ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών, το 60% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα dasatinib και το 63% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα imatinib ελάμβαναν ακόμα θεραπεία πρώτης γραμμής.

Η διακοπή μέσα σε 60 μήνες λόγω της επιδείνωσης της νόσου συνέβη στο 11% των ασθενών που λάμβανε θεραπεία με dasatinib και 14% των ασθενών που λάμβανε θεραπεία με imatinib.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Ένα στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών στην ομάδα dasatinib πέτυχε ένα cCCyR σε σχέση με τους ασθενείς στην ομάδα imatinib μέσα στους πρώτους 12 μήνες της θεραπείας. Η αποτελεσματικότητα του dasatinib αποδείχθηκε σταθερά σε όλες τις διάφορες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, του φύλου, της φυλής και της έναρξης της κλίμακας Hasford.

Πίνακας 9: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από μία μελέτη φάσης 3 σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ

	Dasatinib Accordpharma n= 259	imatinib n= 260	p-value
Ποσοστά ανταπόκρισης (95% CI)			
Κυτταρογενετική ανταπόκριση			
σε 12 μήνες			
cCCyR ^α	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1-71,9)	p< 0,007*
CCyR ^β	85,3% (80,4–89,4)	73,5% (67,7–78,7)	
σε 24 μήνες			
cCCyR ^α	80,3%	74,2%	
CCyR ^β	87,3%	82,3%	
σε 36 μήνες			
cCCyR ^α	82,6%	77,3%	
CCyR ^β	88,0%	83,5%	
σε 48 μήνες			
cCCyR ^α	82,6%	78,5%	
CCyR ^β	87,6%	83,8%	
σε 60 μήνες			
cCCyR ^α	83,0%	78,5%	
CCyR ^β	88,0%	83,8%	
Μείζων μοριακή ανταπόκριση^γ			
12 μήνες	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p<0,00003*
24 μήνες	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	
36 μήνες	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	
48 μήνες	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	
60 μήνες	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	
Ποσοστό κινδύνου (HR)			
σε 12 μήνες (99,99% CI)			
Χρόνος έως cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p<0,0001*
Χρόνος έως MMR	2,01 (1,2-3,4)		p<0,0001*
Αντοχή της cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p<0,035
σε 24 μήνες (95% CI)			
Χρόνος έως cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		—
Χρόνος έως MMR	1,69 (1,34-2,12)		—
Αντοχή της cCCyR	0,77 (0,55-1,10)		—
σε 36 μήνες (95% CI)			
Χρόνος έως cCCyR	1,48 (1,22-1,80)		—
σε 48 μήνες (95% CI)			
Χρόνος έως cCCyR	1,45 (1,20-1,77)		—
Χρόνος έως MMR	1,55 (1,26-1,91)		—
Αντοχή της cCCyR	0,81 (0,56-1,17)		—
σε 60 μήνες (95% CI)			
Χρόνος έως cCCyR	1,46 (1,20-1,77)		p = 0,0001
Χρόνος έως MMR	1,54 (1,25-1,89)		p<0,0001

Αντοχή της cCCyR

0,79 (0,55-1,13)

p = 0,1983

^α Επιβεβαιωμένη ολοκληρωμένη κυτταρογενετική ανταπόκριση (cCCyR) ορίζεται ως η ανταπόκριση που αναφέρεται σε δύο συνεχόμενες περιπτώσεις (τουλάχιστον με διαφορά 28 ημερών).

^β Ολοκληρωμένη κυτταρογενετική ανταπόκριση (cCCyR) βασίζεται σε μία αξιολόγηση κυτταρογενετικής ανταπόκρισης μυελού των οστών.

^γ Η μείζων μοριακή ανταπόκριση (σε οποιαδήποτε στιγμή) ορίστηκε ως ποσοστά BCR-ABL ≤ 0,1% σε σχέση με RQ-PCR σε δείγματα περιφερικού αίματος σύμφωνα με τα πρότυπα του Διεθνούς συστήματος μονάδας μέτρησης. Αυτά είναι αθροιστικά ποσοστά που αντιπροσωπεύουν την ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης για το δηλωμένο χρονοδιάγραμμα.

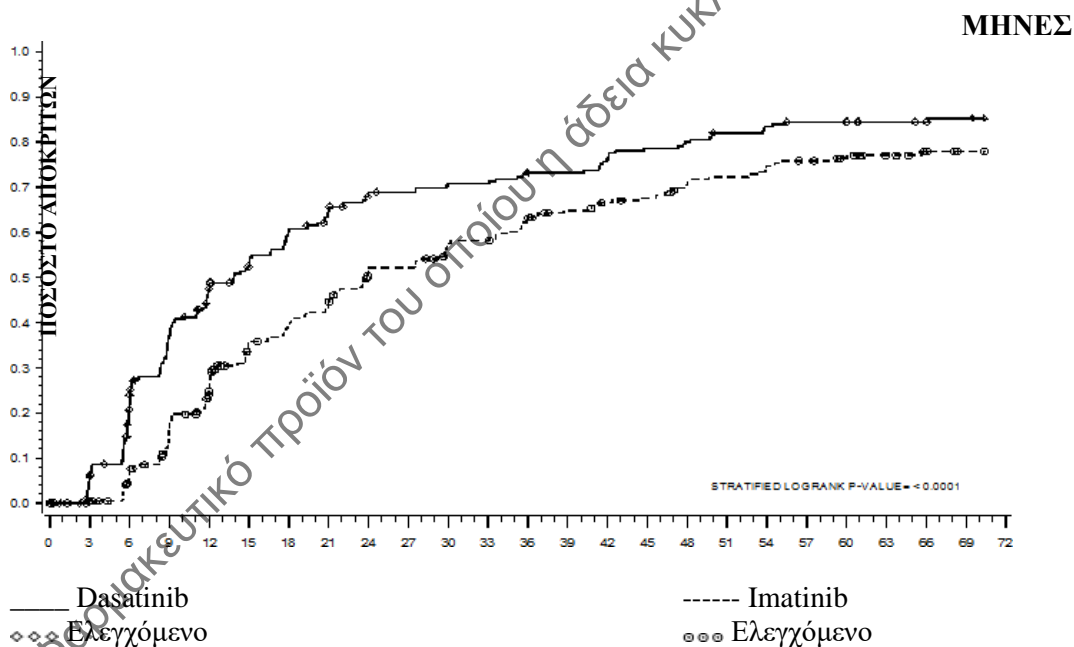
* Προσαρμοσμένο για τον Βαθμό Hasford και σημειωμένη στατιστική σημαντικότητα σε προκαθορισμένο επίπεδο σημαντικότητας.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης

Μετά από 60 μήνες διάρκεια παρακολούθησης, ο διάμεσος χρόνος στο cCCyR ήταν 3,1 μήνες στην ομάδα dasatinib και 5,8 μήνες στην ομάδα imatinib σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο CCyR. Ο διάμεσος χρόνος στην MMR μετά από 60 μήνες διάρκεια παρακολούθησης ήταν 9,3 μήνες στην ομάδα dasatinib και 15,0 μήνες στην ομάδα imatinib σε ασθενείς με MMR. Τα αποτελέσματα αυτά συμβαδίζουν με αυτά που φαίνονται στους 12, 24 και 36 μήνες.

Ο χρόνος έως τη MMR παρουσιάζεται γραφικά στο Σχεδιάγραμμα 1. Ο χρόνος έως τη MMR ήταν σταθερά μικρότερος στους ασθενείς που έλαβαν dasatinib συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που έλαβαν imatinib.

Σχεδιάγραμμα 1: Εκτίμηση Kaplan-Meier για το χρόνο μέχρι τη μείζονα μοριακή ανταπόκριση (MMR)



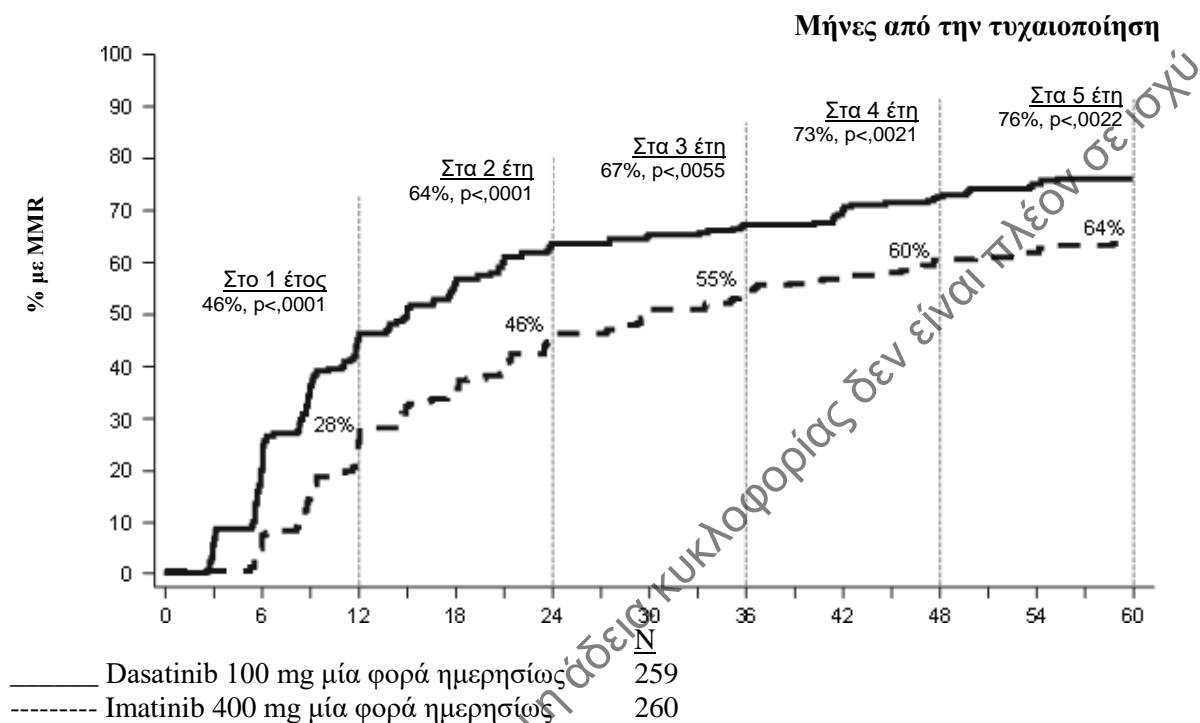
Ομάδα	# ΑΠΟΚΡΙΤΩΣ / # ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΟΙ	Ποσοστό κινδύνου (95% CI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib έναντι imatinib		1,54 (1,25-1,89)

Τα ποσοστά των cCCyR στις ομάδες θεραπείας dasatinib και imatinib, αντιστοίχως, μέσα σε 3 μήνες (54% και 30%), 6 μήνες (70% και 56%), 9 μήνες (75% και 63%) 24 μήνες (80% και 74%), 36 μήνες (83% και 77%), 48 μήνες (83% και 79%) και 60 μήνες (83% και 79%) ήταν σύμφωνα με τον πρωταρχικό καταληκτικό σημείο. Τα ποσοστά της MMR στις ομάδες θεραπείας dasatinib και

imatinib, αντιστοίχως, μέσα σε 3 μήνες (8% και 0,4%), 6 μήνες (27% και 8%), 9 μήνες (39% και 18%), 12 μήνες (46% και 28%) 24 μήνες (64% και 46%), 36 μήνες (67% και 55%), 48 μήνες (73% και 60%) και 60 μήνες (76% και 64%) ήταν επίσης σύμφωνα με τον πρωταρχικό καταληκτικό σημείο.

Τα ποσοστά της MMR ανά συγκεκριμένο χρονικό σημείο παρουσιάζονται γραφικά στο Σχεδιάγραμμα 2. Τα ποσοστά της MMR ήταν σταθερά υψηλότερα στους ασθενείς που έλαβαν dasatinib συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που έλαβαν imatinib.

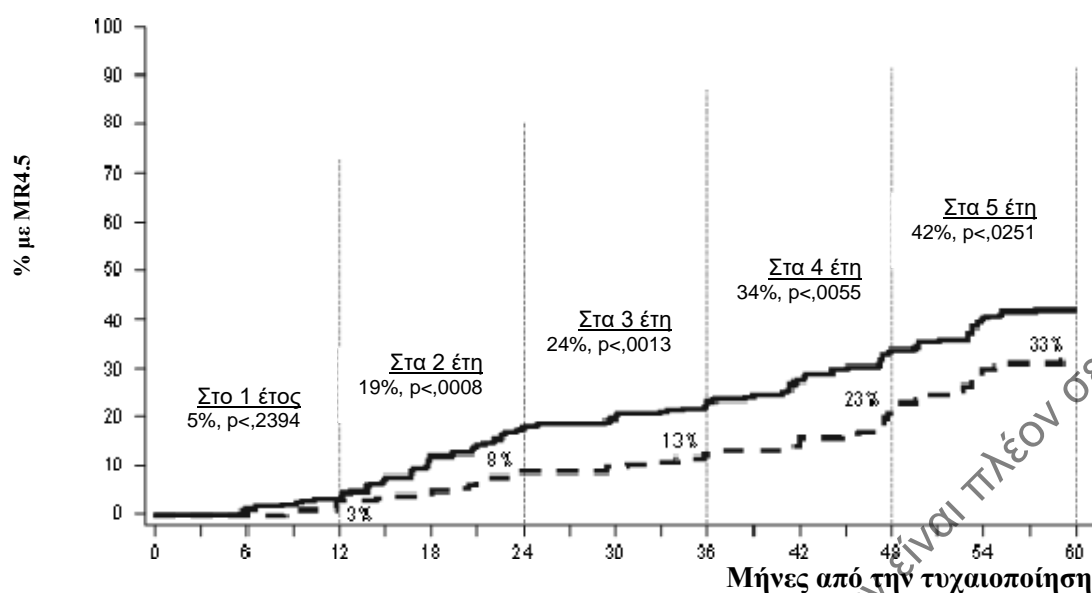
Σχεδιάγραμμα 2: Ποσοστά MMR με την πάροδο του χρόνου - όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς σε μία φάση 3 μελέτη ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ



Η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν ποσοστό BCR-ABL $\leq 0,01\%$ (4 φορές λογαριθμική μείωση) σε οποιαδήποτε στιγμή ήταν υψηλότερη στην ομάδα dasatinib σε σχέση με την ομάδα imatinib (54,1% έναντι 45%). Η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν ποσοστό BCR-ABL $\leq 0,0032\%$ (4,5 φορές λογαριθμική μείωση) σε οποιαδήποτε στιγμή ήταν υψηλότερη στην ομάδα dasatinib σε σχέση με την ομάδα imatinib (44% έναντι 34%).

Τα ποσοστά MR4.5 με την πάροδο του χρόνου παρουσιάζονται γραφικά στο Σχεδιάγραμμα 3. Τα ποσοστά MR4.5 με την πάροδο του χρόνου ήταν σταθερά υψηλότερα στους ασθενείς που έλαβαν dasatinib συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που έλαβαν imatinib.

Σχεδιάγραμμα 3: Ποσοστά MR4.5 με την πάροδο του χρόνου - όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς σε μία φάση 3 μελέτη ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ



	N
———— Dasatinib 100 mg μία φορά ημερησίως	259
----- Imatinib 400 mg μία φορά ημερησίως	260

Το ποσοστό MMR σε οποιαδήποτε στιγμή σε κάθε ομάδα κινδύνου όπως προσδιορίστηκε από την κλίμακα Hasford ήταν υψηλότερο στην ομάδα dasatinib σε σχέση με την ομάδα imatinib (χαμηλός κίνδυνος: 90% και 69%, μέτριος κίνδυνος: 71% και 65%, υψηλός κίνδυνος 67% και 54% αντιστοίχως).

Σε μία πρόσθετη ανάλυση, περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν αγωγή dasatinib (84%) πέτυχαν πρώτη μοριακή ανταπόκριση (που ορίζεται ως επίπεδα BCR-ABL $\leq 10\%$ στους 3 μήνες) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν imatinib (64%).

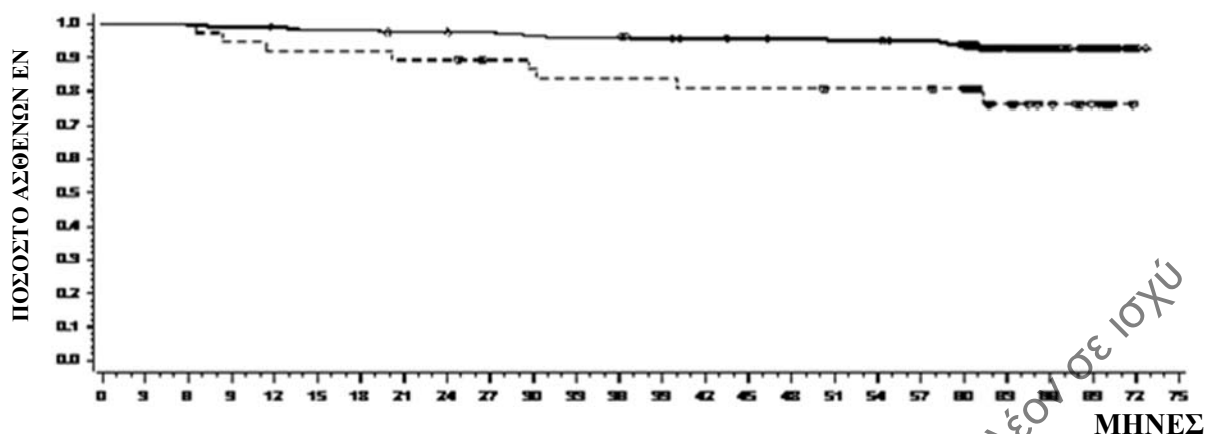
Οι ασθενείς που πέτυχαν πρώτη μοριακή ανταπόκριση είχαν χαμηλότερο κίνδυνο μετάλλαξης, υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης χωρίς επιδείνωση (PFS) και υψηλότερο ποσοστό συνολικής επιβίωσης (OS), όπως εμφανίζεται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10: Ασθενείς που έλαβαν Dasatinib με BCR-ABL $\leq 10\%$ και $> 10\%$ στους 3 μήνες

	Ασθενείς με BCR-ABL $\leq 10\%$ στους 3 μήνες	Ασθενείς με BCR-ABL $> 10\%$ στους 3 μήνες
Dasatinib N = 235		
Αριθμός ασθενών (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Μετάλλαξη στους 60 μήνες, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Ποσοστό της PFS στους 60 μήνες (95% CI)	92,0% (89,6, 95,2)	73,8% (52,0, 86,8)
Ποσοστό της OS στους 60 μήνες (95% CI)	93,8% (89,3, 96,4)	80,6% (63,5, 90,2)

Το ποσοστό OS ανά συγκεκριμένο χρονικό σημείο παρουσιάζεται γραφικά στο Σχεδιάγραμμα 4. Το ποσοστό OS ήταν σταθερά υψηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν dasatinib και πέτυχαν επίπεδα BCR-ABL $\leq 10\%$ στους 3 μήνες σε σχέση με εκείνους που δεν πέτυχαν τα ίδια επίπεδα.

Σχεδιάγραμμα 4: Διάγραμμα – ορόσημο της συνολικής επιβίωσης για το dasatinib βάσει του επιπέδου της BCR-ABL ($\leq 10\%$ ή $>10\%$) στους 3 μήνες σε μία φάσης 3 μελέτη νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με χρόνιας φάσης ΧΜΛ



Ασθενείς σε κίνδυνο

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

— $\leq 10\%$

----- $>10\%$

◆◆◆ Ελεγχόμενο

□□□ Ελεγχόμενο

ΟΜΑΔΑ	# ΘΑΝΑΤΩΝ / # Ασθενών	ΔΙΑΜΕΣΟ (95% CI)	ΠΟΣΟΣΤΟ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (95% CI)
$\leq 10\%$	14/198	(. - .)	
$>10\%$	8/37	(. - .)	0,29 (0,12 – 0,69)

Ως επιδείνωση της νόσου ορίστηκε η αύξηση των λευκοκυττάρων παρά την κατάλληλη θεραπευτική χορήγηση, η απώλεια της CHR, της μερικής CyR ή της CCyR, ή η επιδείνωση σε ταχέως εξελισσόμενη ή βλαστική φάση, ή ο θάνατος. Η εκτίμηση για το 60μηνο ποσοστό PFS ήταν 88,9% (CI: 84%-92,4%) και για τις δύο ομάδες θεραπείας με dasatinib και imatinib. Στους 60 μήνες, η μετάλλαξη σε ταχέως εξελισσόμενη ή βλαστική φάση εκδηλώθηκε σε λιγότερους ασθενείς που έλαβαν dasatinib (n = 8: 3%) σε σχέση με αυτούς που έλαβαν imatinib (n = 15: 5,8%). Το εκτιμώμενο ποσοστό 60μηνιας επιβίωσης για τους ασθενείς που έλαβαν dasatinib και imatinib ήταν 90,9% (CI: 86,6%-93,8%) και 89,6% (CI: 85,2%-92,8%), αντιστοίχως. Δεν υπήρχε διαφορά στην OS (HR 1,01, 95% CI: 0,58-1,73, p=0,9800) και την PFS (HR 1,00, 95% CI: 0,58-1,72, p = 0,9998) μεταξύ του dasatinib και του imatinib.

Σε ασθενείς που αναφέρουν επιδείνωση της νόσου ή διακοπή της θεραπείας dasatinib ή imatinib, η αλληλουχία BCR-ABL έγινε σε δείγματα αίματος ασθενών όπου αυτά είναι διαθέσιμα. Παρόμοια ποσοστά μεταλλάξεων παρατηρήθηκαν και στα δύο σκέλη της θεραπείας. Οι μεταλλάξεις που ανιχνεύθηκαν στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με dasatinib ήταν T315I, F317I/L και V299L. Ένα διαφορετικό φάσμα μετάλλαξης ανιχνεύθηκε στο σκέλος της θεραπείας με imatinib. Το dasatinib δεν φαίνεται να είναι ενεργό κατά της μετάλλαξης T315I, με βάση *in vitro* δεδομένα.

Χρόνια φάση της ΧΜΛ - Αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib

Δύο κλινικές μελέτες διεξήχθησαν σε ασθενείς ανθεκτικούς ή με δυσανεξία στο imatinib. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο για την αποτελεσματικότητα σε αυτές τις μελέτες ήταν η Μείζων Κυτταρογενετική Ανταπόκριση (Major Cytogenetic Response - MCyR).

Μελέτη 1

Μία ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, μη συγκριτική πολυκεντρική μελέτη, διεξήχθη σε ασθενείς που απέτυχαν στην αρχική θεραπεία με 400 ή 600 mg imatinib. Τυχαιοποιήθηκαν (2:1) σε είτε dasatinib (70 mg δύο φορές ημερησίως) ή imatinib (400 mg δύο φορές ημερησίως). Εφόσον οι ασθενείς έδειχναν σημεία επιδείνωσης της νόσου ή δυσανεξία που δεν μπορούσε να αντιμετωπισθεί με προσαρμογή της δόσης, επετράπη η μετάβαση στο μονό σκέλος της εναλλακτικής θεραπείας. Το

πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η MCyR σε 12 εβδομάδες. Υπάρχουν αποτελέσματα για 150 ασθενείς: 101 τυχαιοποιήθηκαν στο dasatinib και 49 στο imatinib (όλοι με αντίσταση στο imatinib). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση στη τυχαιοποίηση ήταν 64 μήνες για την ομάδα του dasatinib και 52 μήνες για την ομάδα του imatinib. Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε εκτενής θεραπεία εκ των προτέρων. Προηγούμενη πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (CHR) στο imatinib επετεύχθη στο 93% του συνολικού πληθυσμού. Προηγούμενη MCyR στο imatinib επετεύχθη στο 28% και 29% των ασθενών στα μονά σκέλη του dasatinib και του imatinib, αντιστοίχως.

Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 23 μήνες για το dasatinib (με το 44% των ασθενών σε θεραπεία για > 24 μήνες έως σήμερα) και 3 μήνες για το imatinib (με το 10% των ασθενών σε θεραπεία για > 24 μήνες έως σήμερα). Ενενήντα τρία τοις εκατό των ασθενών στο μονό σκέλος του dasatinib και 82% των ασθενών στο μονό σκέλος του imatinib πέτυχαν CHR πριν από τη μετάβαση.

Στους 3 μήνες παρουσιάστηκε MCyR πιο συχνά στο μονό σκέλος του dasatinib (36%) απ' ό,τι στο μονό σκέλος του imatinib (29%). Είναι αξιοσημείωτο ότι 22% των ασθενών ανέφερε πλήρη κυτταρογενετική ανταπόκριση (CCyR) στο μονό σκέλος του dasatinib ενώ μόνο 8% πέτυχαν μία CCyR στο μονό σκέλος του imatinib. Με θεραπεία μεγαλύτερης διάρκειας και παρακολούθηση (διάμεση διάρκεια 24 μηνών), MCyR επετεύχθη στο 53% των ασθενών που έλαβαν dasatinib (CCyR στο 44%) και στο 33% των ασθενών που έλαβαν imatinib (CCyR στο 38%) πριν τη μετάβαση. Μεταξύ των ασθενών που είχαν λάβει 400 mg imatinib πριν την έναρξη στη μελέτη, MCyR επετεύχθη στο 61% των ασθενών στο μονό σκέλος του dasatinib και στο 50% στο μονό σκέλος του imatinib. Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier, το ποσοστό των ασθενών που διατήρησαν τη MCyR για 1 έτος ήταν 92% (95% CI: [85%-100%]) για το dasatinib (CCyR 97%, 95% CI: [92%-100%]) και 74% (95% CI: [49%-100%]) για το imatinib (CCyR 100%). Το ποσοστό των ασθενών που διατήρησαν τη MCyR για 18 μήνες ήταν 90% (95% CI: [82%-98%]) για το dasatinib (CCyR 94%, 95% CI: [87%-100%]) και 74% (95% CI: [49%-100%]) για το imatinib (CCyR 100%).

Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier, το ποσοστό των ασθενών που είχαν επιβίωση χωρίς επιδείνωση (progression-free survival, PFS) για 1 έτος ήταν 91% (95% CI: [85%-97%]) για το dasatinib και 73% (95% CI: [54%-91%]) για το imatinib. Το ποσοστό των ασθενών που είχαν PFS για 2 έτη ήταν 86% (95% CI: [78%-93%]) για το dasatinib και 65% (95% CI: [43%-87%]) για το imatinib.

Συνολικά το 43% των ασθενών στο μονό σκέλος του dasatinib, και το 82% στο μονό σκέλος του imatinib παρουσίασαν θεραπευτική αποτυχία, οριζόμενη ως εξέλιξη της νόσου ή μετάβαση στην άλλη θεραπεία (έλλειψη ανταπόκρισης, δυσανεξία στο υπό μελέτη φαρμακευτικό προϊόν, κ.λπ.).

Η συχνότητα μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (οριζόμενη ως BCR-ABL/μεταγραφές ελέγχου $\leq 0,1\%$ με RQ-PCR σε περιφερικά δείγματα αίματος) πριν τη μετάβαση ήταν 29% για το dasatinib και 12% για το imatinib.

Μελέτη 2

Μία ανοικτής επισημάνσης, ενός μονού σκέλους, πολυκεντρική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς ανθεκτικούς ή με δυσανεξία στο imatinib (δηλαδή ασθενείς που παρουσίασαν σημαντική τοξικότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με imatinib που καθιστούσε αδύνατη περαιτέρω θεραπεία). Συνολικά 387 ασθενείς έλαβαν dasatinib 70 mg δύο φορές ημερησίως (288 ανθεκτικοί και 99 με δυσανεξία). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι την έναρξη της θεραπείας ήταν 64 μήνες. Η πλειονότητα των ασθενών (53%) είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με imatinib για περισσότερο από 3 χρόνια. Οι περισσότεροι ανθεκτικοί ασθενείς (72%) είχαν λάβει > 600 mg imatinib. Επιπλέον του imatinib, το 35% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, το 65% είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ιντερφερόνη, και το 10% είχαν δεχθεί προηγούμενη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων. Τριάντα οκτώ τοις εκατό των ασθενών είχαν μεταλλάξεις κατά την έναρξη που ήταν γνωστό ότι παραπέμπουν σε αντίσταση στο imatinib. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με το dasatinib ήταν 24 μήνες με το 51% των ασθενών να έχει λάβει θεραπεία για > 24 μήνες έως σήμερα. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας αναφέρονται στον Πίνακα 11. MCyR επετεύχθη σε 55% των ανθεκτικών στο imatinib ασθενών και στο 82% των ασθενών με δυσανεξία στο imatinib. Με μία κατ' ελάχιστον παρακολούθηση για 24 μήνες, 21 από τους 240 ασθενείς που είχαν πετύχει MCyR είχαν εξελιχθεί και η διάμεση διάρκεια της MCyR δεν είχε επιτευχθεί.

Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier, 95% (95% CI: [92%-98%]) των ασθενών διατήρησαν τη MCyR για 1 έτος και 88% (95% CI: [83%-93%]) διατήρησαν τη MCyR για 2 έτη. Το ποσοστό των ασθενών που διατήρησαν τη CCyR για 1 έτος ήταν 97% (95% CI: [94%-99%]) και για 2 έτη 90% (95% CI: [86%-95%]). Σαράντα δύο τοις εκατό των ανθεκτικών στο imatinib ασθενών χωρίς προηγούμενη MCyR στο imatinib (n= 188) επέτυχαν MCyR με το dasatinib.

Υπήρχαν 45 διαφορετικές μεταλλάξεις BCR-ABL στο 38% των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη. Πλήρης αιματολογική ανταπόκριση ή MCyR επετεύχθη σε ασθενείς που είχαν ποικιλία μεταλλάξεων BCR-ABL συσχετιζόμενες με αντοχή στο imatinib εκτός της T315I. Τα ποσοστά MCyR στα 2 έτη ήταν παρόμοια ανεξαρτήτως εάν οι ασθενείς είχαν αρχική μετάλλαξη BCR-ABL, μετάλλαξη P-loop, ή καμιά (63%, 61% και 62% αντίστοιχα).

Μεταξύ των ανθεκτικών στο imatinib ασθενών, το εκτιμώμενο ποσοστό PFS ήταν 88% (95% CI: [84%-92%]) στο 1 έτος και 75% (95% CI: [69%-81%]) στα 2 έτη. Μεταξύ των ασθενών με δυσανεξία στο imatinib, το εκτιμώμενο ποσοστό PFS ήταν 98% (95% CI: [95%-100%]) στο 1 έτος και 94% (95% CI: [88%-99%]) στα 2 έτη.

Το ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης στους 24 μήνες ήταν 45% (35% για τους ανθεκτικούς στο imatinib ασθενείς και 74% για τους ασθενείς με δυσανεξία στο imatinib).

Ταχέως εξελισσόμενη φάση της ΧΜΛ

Μία ανοικτής επισήμανσης, ενός μονού σκέλους, πολυκεντρική μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς με δυσανεξία ή ανθεκτικούς στο imatinib. Συνολικά 174 ασθενείς έλαβαν το dasatinib 70 mg δύο φορές ημερησίως (161 ανθεκτικοί και 13 με δυσανεξία στο imatinib). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι την έναρξη της θεραπείας ήταν 82 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με το dasatinib ήταν 14 μήνες με το 31% των ασθενών στη θεραπεία για > 24 μήνες μέχρι σήμερα. Το ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (που εκτιμήθηκε σε 41 ασθενείς με CCyR) ήταν 46% στους 24 μήνες.

Περαιτέρω δεδομένα αποτελεσματικότητας αναφέρονται στον Πίνακα 11.

Μυελογενής βλαστικής φάσης της ΧΜΛ

Μία ανοικτής επισήμανσης, ενός μονού σκέλους, πολυκεντρική μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς με δυσανεξία ή ανθεκτικούς στο imatinib. Συνολικά 109 ασθενείς έλαβαν το dasatinib 70 mg δύο φορές ημερησίως (99 ανθεκτικοί και 10 με δυσανεξία στο imatinib). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι την έναρξη της θεραπείας ήταν 48 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με το dasatinib ήταν 3,5 μήνες με το 12% των ασθενών στη θεραπεία για > 24 μήνες μέχρι σήμερα. Το ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (που εκτιμήθηκε σε 19 ασθενείς με CCyR) ήταν 68% στους 24 μήνες. Περαιτέρω δεδομένα αποτελεσματικότητας αναφέρονται στον Πίνακα 11.

Λεμφοειδής βλαστικής φάσης της ΧΜΛ και της Ph+ ΟΛΛ

Μία ανοικτής επισήμανσης, ενός μονού σκέλους, πολυκεντρική μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς με λεμφοειδή βλαστική φάση της ΧΜΛ ή της Ph+ ΟΛΛ, που ήταν ανθεκτικοί ή με δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib. Συνολικά 48 ασθενείς με λεμφοειδή βλαστική ΧΜΛ έλαβαν το dasatinib 70 mg δύο φορές ημερησίως (42 ανθεκτικοί και 6 με δυσανεξία στο imatinib). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι την έναρξη της θεραπείας ήταν 28 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με το dasatinib ήταν 3 μήνες με το 2% των ασθενών στη θεραπεία για > 24 μήνες μέχρι σήμερα. Το ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (σύνολο 22 ασθενών με CCyR) ήταν 50% στους 24 μήνες. Επιπλέον 46 ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ έλαβαν dasatinib 70 mg δύο φορές ημερησίως (44 ανθεκτικοί και 2 με δυσανεξία στο imatinib). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι την έναρξη της θεραπείας ήταν 18 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με το dasatinib ήταν 3 μήνες με το 7% των ασθενών στη θεραπεία για > 24 μήνες μέχρι σήμερα. Το ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (σύνολο 25 ασθενών με CCyR) ήταν 52% στους 24 μήνες. Περαιτέρω δεδομένα αποτελεσματικότητας αναφέρονται στον Πίνακα 11. Αξιοσημείωτο είναι ότι οι μείζονες αιματολογικές ανταποκρίσεις (MaHR) επετεύχθησαν γρήγορα (οι περισσότερες εντός 35 ημερών για την πρώτη χορήγηση dasatinib για τους ασθενείς με λεμφοειδή βλαστική ΧΜΛ, και εντός 55 ημερών για τους ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ).

Πίνακας 11: Αποτελεσματικότητα σε κλινικές μελέτες φάσης II ενός μονού σκέλους του dasatinib^a

	Χρόνια (n= 387)	Ταχέως εξελισσόμεν η (n= 174)	Μυελογενής βλαστική (n= 109)	Λεμφοειδής βλαστική (n= 48)	Ph+ ΟΛΛ (n= 46)
Αιματολογική ανταπόκριση^b (%)					
MaHR (95% CI)	n/a	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
CHR (95% CI)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Διάρκεια MaHR (%), εκτιμήσεις Kaplan-Meier)					
1 έτος	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 έτη	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Κυτταρογενετική ανταπόκριση^γ (%)					
MCyR (95% CI)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95% CI)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Επιβίωση (%), εκτιμήσεις Kaplan-Meier)					
Ελεύθερη επιδείνωσης					
1 έτος	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 έτη	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Συνολική					
1 έτος	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 έτη	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Τα στοιχεία που περιγράφονται σε αυτόν πίνακα είναι από μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε μία αρχική δόση των 70 mg δύο φορές ημερησίως. Βλ. παράγραφο 4.2 για την συνιστώμενη αρχική δόση.

^a Οι αριθμοί με έντονη γραμματοσειρά είναι αποτελέσματα πρωτεύοντων καταληκτικών σημείων.

^b Κριτήρια αιματολογικής ανταπόκρισης (όλες οι ανταποκρίσεις επιβεβαιώθηκαν μετά από 4 εβδομάδες):

Μείζονα αιματολογική ανταπόκριση: (MaHR) = πλήρης αιματολογική ανταπόκριση + απουσία ενδείξεων λευχαιμίας (NEL).

CHR (χρόνια ΧΜΛ): Δευκοκύτταρα (WBC) ≤ καθιερωμένου ULN, αιμοπετάλια <450.000/mm³, κανένα βλαστικό κύτταρο ή προμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, <5% μυελοκύτταρα συν μεταμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βασεόφιλα στο περιφερικό αίμα <20%, και καμιά εξωμυελική συμμετοχή.

\CHR (προχωρημένη ΧΜΛ/Ph+ ΟΛΛ): WBC ≤ καθιερωμένου ULN, ANC ≥1.000/mm³, αιμοπετάλια ≥100.000/mm³, κανένα βλαστικό κύτταρο ή προμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών ≤5%, <5% μυελοκύτταρα συν μεταμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βασεόφιλα στο περιφερικό αίμα <20%, και καμιά εξωμυελική συμμετοχή.

NEL: τα ίδια κριτήρια όπως και για τη CHR αλλά ANC ≥500/mm³ και <1.000/mm³, ή αιμοπετάλια ≥20.000/mm³ και ≤100.000/mm³.

^γ Κριτήρια αιματολογικής ανταπόκρισης: πλήρης (0% Ph+ μεταφάσεις) ή μερική (> 0%-35%). Η μείζον κυτταρογενετική ανταπόκριση (MCyR) (0%-35%) συνδυάζει αμφοτέρως πλήρη και μερική ανταπόκριση. n/a = δεν εφαρμόζεται. CI = διάστημα εμπιστοσύνης. ULN = άνω όριο διαστήματος των φυσιολογικών τιμών.

Η εξέλιξη των ασθενών με μεταμόσχευση μυελού των οστών μετά τη θεραπεία με dasatinib δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως.

Κλινικές μελέτες Φάσης III σε ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια, ταχέως εξελισσόμενη, ή μυελογενή βλαστικής φάσης και Ph+ ΟΛΛ που ήταν ανθεκτικοί ή με δυσανεξία στο imatinib

Διεξήχθησαν δύο τυχαίοποιημένες ανοιχτές κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του dasatinib χορηγούμενου μία φορά ημερησίως, σε σύγκριση με dasatinib

χορηγούμενο δύο φορές ημερησίως. Τα αποτελέσματα που περιγράφονται κατωτέρω βασίζονται σε ελάχιστη παρακολούθηση 2 ετών και 7 ετών μετά την έναρξη θεραπείας με dasatinib.

Μελέτη 1

Στη μελέτη σε ΧΜΛ χρόνιας φάσης, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση (MyCR) σε ασθενείς ανθεκτικούς στο imatinib. Το κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η MyCR ανά επίπεδο συνολικής ημερήσιας δόσης σε ασθενείς ανθεκτικούς στο imatinib. Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τη διάρκεια της MyCR, την PFS, και τη συνολική επιβίωση. Ένα σύνολο 670 ασθενών, από τους οποίους 497 ήταν ανθεκτικοί στο imatinib, τυχαιοποιήθηκε σε ομάδες των 100 mg dasatinib μία φορά ημερησίως, 140 mg μία φορά ημερησίως, 50 mg δύο φορές ημερησίως, ή 70 mg δύο φορές ημερησίως. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας για όλους τους ασθενείς που εξακολουθούν να βρίσκονται υπό αγωγή με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 5 ετών (n=205) ήταν 59 μήνες (εύρος 28-66 μήνες). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας για όλους τους ασθενείς στα 7 έτη παρακολούθησης ήταν 29,8 μήνες (εύρος < 1-92,9 μήνες).

Αποτελεσματικότητα επιτεύχθηκε σε όλες τις ομάδες θεραπείας με dasatinib, όπου το σχήμα χορήγησης μίας φορές ημερησίως παρουσίασε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα (μη κατωτερότητα) με το σχήμα των δύο φορές ημερησίως, ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (διαφορά MyCR 1,9%, διάστημα εμπιστοσύνης 95% [-6,8% - 10,6%]). Ωστόσο, το σχήμα των 100 mg χορηγούμενων μία φορά ημερησίως επέδειξε βελτιωμένη ασφάλεια και ανοχή. Δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στους Πίνακες 12 και 13.

Πίνακας 12: Αποτελεσματικότητα του dasatinib στη φάσης III μελέτης βελτιστοποίησης της δόσης: ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ και αντοχή ή δυσανεξία στο imatinib (αποτελέσματα 2 ετών)^a

Όλοι οι ασθενείς	n=167
Ασθενείς με αντοχή στο imatinib	n=124
Ποσοστό αιματολογικής ανταπόκρισης^b (%) (95% CI)	
CHR	92% (86-95)
Κυτταρογενετική ανταπόκριση^γ (%) (95% CI)	
ΜCγR	
Όλοι οι ασθενείς	63% (56-71)
Ασθενείς με αντοχή στο imatinib	59% (50-68)
CCγR	
Όλοι οι ασθενείς	50% (42-58)
Ασθενείς με αντοχή στο imatinib	44% (35-53)
Μείζων μοριακή ανταπόκριση σε ασθενείς που πέτυχαν CCγR^δ (%) (95% CI)	
Όλοι οι ασθενείς	69% (58-79)
Ασθενείς με αντοχή στο imatinib	72% (58-83)

^a Τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν για τη ομάδα της συνιστώμενης δόσης έναρξης των 100 mg μία φορά ημερησίως.

^b Κριτήρια αιματολογικής ανταπόκρισης (όλες οι ανταποκρίσεις επιβεβαιώθηκαν μετά από 4 εβδομάδες): Πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (CHR) (χρόνια ΧΜΛ): WBC ≤ καθιερωμένου ULN, αιμοπετάλια <450.000/mm³, απουσία βλαστικών ή προμυελοκυττάρων στο περιφερικό αίμα, <5% μυελοκύτταρα συν μεταμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, <20% βασεόφιλα στο περιφερικό αίμα και απουσία εξωμυελικής συμμετοχής.

^γ Κριτήρια κυτταρογενετικής ανταπόκρισης: πλήρης (0% Ph+ μεταφάσεις) ή μερική (>0%–35%). Η MCγR (0%–35%) συνδυάζει την πλήρη και τη μερική ανταπόκριση.

^δ Κριτήρια μείζονος μοριακής ανταπόκρισης: Ορίζεται ως BCR-ABL/μεταγραφές ελέγχου ≤0,1% σε δείγματα περιφερικού αίματος μέσω RQ-PCR

Πίνακας 13: Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα του dasatinib σε φάσης 3 μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης: ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ και αντοχή ή δυσανεξία στο imatinib

	Ελάχιστη περίοδος παρακολούθησης			
	1 έτος	2 έτη	5 έτη	7 έτη
Μείζων μοριακή ανταπόκριση				
Όλοι οι ασθενείς	M/Δ	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Ασθενείς με αντοχή στο imatinib	M/Δ	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Ασθενείς με δυσανεξία στο imatinib	M/Δ	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Επιβίωση χωρίς επιδείνωση^β				
Όλοι οι ασθενείς	90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Ασθενείς με αντοχή στο imatinib	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Ασθενείς με δυσανεξία στο imatinib	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
Συνολική επιβίωση				
Όλοι οι ασθενείς	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Ασθενείς με αντοχή στο imatinib	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Ασθενείς με δυσανεξία στο imatinib	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

^α Τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν για τη ομάδα της συνιστώμενης δόσης των 100 mg μία φορά ημερησίως.

^β Ως επιδείνωση ορίστηκε η αύξηση του αριθμού των WBC, η απώλεια της CHR ή MCyR, η αύξηση $\geq 30\%$ στις Ph+ μεταφάσεις, η επιβεβαιωμένη νόσος AP/BP ή ο θάνατος. Η PFS αναλύθηκε με βάση την αρχή της πρόθεσης για θεραπεία και οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση για συμβάματα συμπεριλαμβανομένης της επακόλουθης θεραπείας.

Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier, το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν dasatinib 100 mg μία φορά ημερησίως και οι οποίοι διατήρησαν MCyR επί 18 μήνες ήταν 93% (95% CI: [88%-98%]).

Η αποτελεσματικότητα εκτιμήθηκε επίσης σε ασθενείς με δυσανεξία στο imatinib. Σ' αυτό τον πληθυσμό ασθενών που λάμβαναν 100 mg μία φορά ημερησίως, επιτεύχθηκε MCyR σε 77% και CCyR σε 67%.

Μελέτη 2

Στη μελέτη σε ΧΜΛ προχωρημένης φάσης και Ph+ ΟΛΛ, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η MaHR. Ένα σύνολο 611 ασθενών τυχαιοποιήθηκε είτε σε dasatinib 140 mg μία φορά ημερησίως ή 70 mg δύο φορές ημερησίως.

Η διάμεση διάρκεια της αγωγής ήταν περίπου 6 μήνες (εύρος 0,03-31 μήνες).

Το σχήμα χορήγησης μίας φορές ημερησίως παρουσίασε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα (μη κατώτερη) με το σχήμα των δύο φορές ημερησίως, ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (διαφορά MaHR 0,8%, διάστημα εμπιστοσύνης 95% [-7,1% - 8,7%]). Ωστόσο, το σχήμα των 140 mg χορηγούμενων μία φορά ημερησίως επέδειξε βελτιωμένη ασφάλεια και ανοχή.

Τα ποσοστά ανταπόκρισης παρουσιάζονται στον Πίνακα 14.

Πίνακας 14: Αποτελεσματικότητα του dasatinib σε μελέτη φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης: ΧΜΛ προχωρημένης φάσης και Ph+ ΟΛΛ (αποτελέσματα 2 ετών)^a

	Ταχέως εξελισσόμενη (n= 158)	Μυελογενής Βλαστική (n= 75)	Λεμφοειδής βλαστική (n= 33)	Ph+ΟΛΛ (n= 40)
MaHR^β				
(95% CI)	66% (59-74)	28% (18-40)	42% (26-61)	38% (23-54)
CHR^β	47%	17%	21%	33%
(95% CI)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)
NEL^β	19%	11%	21%	5%
(95% CI)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)
MCyR^γ	39%	28%	52%	70%
(95% CI)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)
CCyR	32%	17%	39%	50%
(95% CI)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(34-66)

^a Τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν για τη ομάδα της συνιστώμενης δόσης των 140 mg μία φορά ημερησίως.

^β Αιματολογικά κριτήρια ανταπόκρισης (όλες οι ανταποκρίσεις επιβεβαιώθηκαν μετά από 4 εβδομάδες): Μείζων αιματολογική ανταπόκριση (MaHR) = πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (CHR) + καμία ένδειξη λευχαιμίας (NEL).

CHR: WBC ≤ καθιερωμένου ULN, ANC ≥1.000/mm³, αιμοπετάλια ≥100.000/mm³, κανένα βλαστικό κύτταρο ή προμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών ≤5%, <5% μυελοκύτταρα συν μεταμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βασεόφιλα στο περιφερικό αίμα <20%, και καμία εξωμυελική συμμετοχή. NEL: ίδια κριτήρια όπως για CHR αλλά ANC ≥500/mm³ και <1.000/mm³, ή αιμοπετάλια ≥20.000/mm³ και ≤100.000/mm³.

^γ Η MCyR (>0%-35%) συνδυάζει αμφότερες πλήρη (0% Ph+ μεταφάσεις) και μερική ανταπόκριση. CI = διάστημα εμπιστοσύνης ULN = άνω όριο διαστήματος φυσιολογικών τιμών.

Σε ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη φάσης ΧΜΛ που έλαβαν τη δόση των 140 mg μία φορά ημερησίως, η διάμεση διάρκεια MaHR και η διάμεση συνολική επιβίωση δεν επετεύχθησαν ενώ η διάμεση PFS ήταν 25 μήνες.

Σε ασθενείς με ΧΜΛ μυελογενούς βλαστικής φάσης που έλαβαν τη δόση των 140 mg μία φορά ημερησίως, η διάμεση διάρκεια MaHR ήταν 8 μήνες, η διάμεση PFS ήταν 4 μήνες και η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 8 μήνες. Σε ασθενείς με ΧΜΛ λεμφοειδούς βλαστικής φάσης που έλαβαν τη δόση των 140 mg μία φορά ημερησίως, η διάμεση διάρκεια MaHR ήταν 5 μήνες, η διάμεση PFS ήταν 5 μήνες και η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 11 μήνες.

Σε ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ που έλαβαν τη δόση των 140 mg μία φορά ημερησίως, η διάμεση διάρκεια MaHR ήταν 5 μήνες, η διάμεση PFS ήταν 4 μήνες και η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 7 μήνες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς με ΧΜΛ

Μεταξύ των 130 ασθενών με χρόνιας φάσης ΧΜΛ (ΧΜΛ-CP) που έλαβαν αγωγή σε δύο παιδιατρικές μελέτες, μία Φάσης I, ανοικτής επισήμανσης, μη τυχαιοποιημένη μελέτη καθορισμού της δοσολογίας και μία Φάσης II, ανοικτής επισήμανσης, μη τυχαιοποιημένη μελέτη, 84 ασθενείς (αποκλειστικά από τη μελέτη Φάσης II) είχαν διαγνωστεί προσφάτως με ΧΜΛ-CP και 46 ασθενείς (17 από τη μελέτη Φάσης I και 29 από τη μελέτη Φάσης II) είχαν αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib. Ενενήντα επτά από τους 130 παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΜΛ-CP έλαβαν δισκία dasatinib 60 mg/m² μία φορά την ημέρα (μέγιστη δόση 100 mg μία φορά την ημέρα για ασθενείς με μεγάλη επιφάνεια σώματος). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Τα κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν: πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση (CCyR), μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση (MCyR) και μείζων μοριακή ανταπόκριση (MMR). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 15.

**Πίνακας 15: Αποτελεσματικότητα του dasatinib σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΜΛ-CP
Αθροιστική ανταπόκριση συναρτήσει του χρόνου με βάση την ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης**

	3 μήνες	6 μήνες	12 μήνες	24 μήνες
CCyR (95% CI)				
Νεοδιαγνωσθείσα νόσος (N = 51) ^α	43,1% (29,3, 57,8)	66,7% (52,1, 79,2)	96,1% (86,5, 99,5)	96,1% (86,5, 99,5)
Προηγούμενη θεραπεία με Imatinib (N = 46) ^β	45,7% (30,9, 61,0)	71,7% (56,5, 84,0)	78,3% (63,6, 89,1)	82,6% (68,6, 92,2)
MCyR (95% CI)				
Νεοδιαγνωσθείσα νόσος (N = 51) ^α	60,8% (46,1, 74,2)	90,2% (78,6, 96,7)	98,0% (89,6, 100)	98,0% (89,6, 100)
Προηγούμενη θεραπεία με imatinib (N = 46) ^β	60,9% (45,4, 74,9)	82,6% (68,6, 92,2)	89,1% (76,4, 96,4)	89,1% (76,4, 96,4)
MMR (95% CI)				
Νεοδιαγνωσθείσα νόσος (N = 51) ^α	7,8% (2,2, 18,9)	31,4% (19,1, 45,9)	56,9% (42,2, 70,7)	74,5% (60,4, 85,7)
Προηγούμενη θεραπεία με imatinib (N = 46) ^β	15,2% (6,3, 28,9)	26,1% (14,3, 41,1)	39,1% (25,1, 54,6)	52,2% (36,9, 67,1)

^α Ασθενείς από την παιδιατρική μελέτη Φάσης II με νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ-CP που έλαβαν από στόματος χορηγούμενα δισκία

^β Ασθενείς από τις παιδιατρικές μελέτες Φάσης I και Φάσης II με ΧΜΛ-CP και αντίσταση ή δυσανεξία στο imatinib που έλαβαν από στόματος χορηγούμενα δισκία

Στην παιδιατρική μελέτη Φάσης I, έπειτα από ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 7 ετών, μεταξύ των 17 ασθενών με ΧΜΛ-CP που είχαν αντίσταση ή δυσανεξία στο imatinib, η διάμεση διάρκεια PFS ήταν 53,6 μήνες και το ποσοστό OS ήταν 82,4%.

Στην παιδιατρική μελέτη Φάσης II, στους ασθενείς που λάμβαναν από στόματος χορηγούμενα δισκία, το εκτιμώμενο ποσοστό PFS 24 μηνών μεταξύ των 51 ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ-CP ήταν 94,0% (82,6, 98,0), ενώ μεταξύ των 29 ασθενών με ΧΜΛ-CP και αντίσταση/δυσανεξία στο imatinib ήταν 81,7% (61,4, 92,0). Έπειτα από 24 μήνες παρακολούθησης, η OS σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα νόσο ήταν 100%, ενώ σε ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία στο imatinib ήταν 96,6%.

Στην παιδιατρική μελέτη Φάσης II, 1 ασθενής με νεοδιαγνωσθείσα νόσο και 2 ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία στο imatinib παρουσίασαν εξέλιξη σε βλαστικής φάσης ΧΜΛ. Υπήρχαν 33 παιδιατρικοί ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ-CP οι οποίοι έλαβαν σκόνη για πόσιμο εναιώρημα dasatinib σε δόση 72 mg/m². Αυτή η δόση αντιπροσωπεύει χαμηλότερη έκθεση κατά 30% συγκρινόμενη με την συνιστώμενη δόση (βλέπε παράγραφο 5.2 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το dasatinib κόνις για πόσιμο εναιώρημα). Σε αυτούς τους ασθενείς, οι CCyR και MMR ήταν CCyR: 87,9% [95% CI: (71,8-96,6)] και MMR: 45,5% [95% CI: (28,1-63,6)] στους 12 μήνες.

Μεταξύ των παιδιατρικών ασθενών με ΧΜΛ-CP που είχαν εκτεθεί προηγουμένως στο imatinib και έλαβαν dasatinib, ανιχνεύθηκαν οι εξής μεταλλάξεις στο τέλος της θεραπείας: T315A, E255K και F317L. Ωστόσο, οι μεταλλάξεις, E255K και F317L ανιχνεύθηκαν και πριν από τη θεραπεία. Δεν ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ-CP στο τέλος της θεραπείας.

Παιδιατρικοί ασθενείς με ΟΛΛ

Η αποτελεσματικότητα του dasatinib σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία αξιολογήθηκε σε μία κεντρική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας άνω του ενός έτους με νεοδιαγνωσθείσα Ph⁺ΟΛΛ.

Σε αυτή την πολυκεντρική, ιστορικά ελεγχόμενη, Φάσης II μελέτη του dasatinib που προστέθηκε στη συνήθη χημειοθεραπεία, 106 παιδιατρικοί ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα Ph⁺ΟΛΛ, εκ των οποίων οι 104 ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη Ph⁺ΟΛΛ, έλαβαν dasatinib στην ημερήσια δόση των 60 mg/m² με συνεχές δοσολογικό σχήμα για έως 24 μήνες, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Ογδόντα δύο ασθενείς έλαβαν το dasatinib αποκλειστικά σε μορφή δισκίων και 24 ασθενείς έλαβαν το dasatinib σε μορφή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα τουλάχιστον μία φορά, 8 εκ των οποίων έλαβαν το dasatinib αποκλειστικά σε μορφή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα. Το βασικό σχήμα χημειοθεραπείας ήταν το ίδιο με εκείνο που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη AIEOP-BFM ALL 2000 (χημειοθεραπευτικό πρωτόκολλο τυπικής πολυπαραγοντικής χημειοθεραπείας). Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς συμβάντα (EFS) στα 3 έτη, η οποία ήταν 65,5% (55,5, 73,7).

Το ποσοστό αρνητικότητας ως προς την ελάχιστη υπολειμματική νόσο (MRD) αξιολογούμενο μέσω της αναδιάταξης Ig/TCR ήταν 71,7% κατά το τέλος της παγίωσης σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία. Όταν αυτό το ποσοστό βασίστηκε στους 85 ασθενείς με αξιολογήσιμες εκτιμήσεις Ig/TCR, ανήλθε σε 89,4%. Τα ποσοστά αρνητικότητας ως προς την MRD στο τέλος της επαγωγής και της παγίωσης, βάσει κυτταρομετρίας ροής, ήταν 66,0% και 84,0%, αντίστοιχα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του dasatinib αξιολογήθηκε σε 229 ενήλικες υγιείς εθελοντές και σε 84 ασθενείς.

Απορρόφηση

Το dasatinib απορροφάται γρήγορα σε ασθενείς μετά την από του στόματος χορήγηση με συγκέντρωση κορυφής μεταξύ 0,5-3 ωρών. Μετά την από του στόματος χορήγηση, η αύξηση της μέσης έκθεσης (AUC_{0-∞}) είναι περίπου ανάλογη με την αύξηση της δόσης που κυμαίνεται από 25 mg έως 120 mg δύο φορές ημερησίως. Ο συνολικός μέσος χρόνος ημιζωής του dasatinib είναι περίπου 5-6 ώρες σε ασθενείς.

Δεδομένα από υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 100 mg dasatinib 30 λεπτά μετά από γεύμα με υψηλά λιπαρά, έδειξαν 14% αύξηση στη μέση AUC του dasatinib. Ένα γεύμα χαμηλών λιπαρών 30 λεπτά πριν από το dasatinib είχε ως αποτέλεσμα 21% αύξηση της μέσης AUC του dasatinib. Η παρατηρηθείσα επίδραση της τροφής δεν αντιπροσωπεύει κλινικά σημαντικές μεταβολές στην έκθεση. Η μεταβλητότητα της έκθεσης του dasatinib είναι μεγαλύτερη υπό συνθήκες νηστείας (47% CV) σε σύγκριση με συνθήκες γεύματος χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (39% CV) και γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (32% CV).

Με βάση την φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού ασθενών, η μεταβλητότητα της έκθεσης του dasatinib εκτιμήθηκε ότι οφείλεται κυρίως στη μεταβλητότητα της βιοδιαθεσιμότητας (44% CV) και

σε μικρότερο βαθμό λόγω της μεταβλητότητας μεταξύ των ατόμων στη βιοδιαθεσιμότητα και στην κάθαρση (30% και 32% CV, αντίστοιχα). Η τυχαία διαχρονική μεταβλητότητα στην έκθεση δεν αναμένεται να επηρεάσει την συσσωρευτική έκθεση και την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια.

Κατανομή

Στους ασθενείς το dasatinib έχει μεγάλο φαινόμενο όγκο κατανομής (2.505 L), με συντελεστή διακύμανσης (CV% 93%), υποδηλώνοντας ότι το φαρμακευτικό προϊόν κατανέμεται εκτενώς στον εξωαγγειακό χώρο. Σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις του dasatinib, η σύνδεση με πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν περίπου 96% με βάση πειράματα *in vitro*.

Βιομετασχηματισμός

Το dasatinib μεταβολίζεται εκτενώς στους ανθρώπους με πολλά ένζυμα που εμπλέκονται στο σχηματισμό μεταβολιτών. Σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκαν 100 mg dasatinib επισημασμένου με [¹⁴C], το αναλλοίωτο dasatinib αντιπροσώπευε το 29% της ραδιενέργειας που κυκλοφορούσε στο πλάσμα. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα και η μετρηθείσα ενεργότητα *in vitro*, δείχνουν ότι οι μεταβολίτες του dasatinib είναι απίθανο να παίζουν σημαντικό ρόλο στην παρατηρηθείσα φαρμακολογία του προϊόντος. Το CYP3A4 είναι ένα μείζων ένζυμο υπεύθυνο για το μεταβολισμό του dasatinib.

Αποβολή

Ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής του dasatinib είναι 3 έως 5 ώρες. Η μέση φαινόμενη από στόματος κάθαρση είναι 363,8 L/hr (CV% 81,3%).

Η απέκκριση γίνεται κυρίως στα κόπρανα, κατά κύριο λόγο με τη μορφή μεταβολιτών. Μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση dasatinib επισημασμένου με [¹⁴C], περίπου το 89% της δόσης απεκκρίθη εντός 10 ημερών, με 4% και 85% ανάκτηση της ραδιενέργειας στα ούρα και τα κόπρανα, αντιστοίχως. Αναλλοίωτο dasatinib αποτελούσε το 0,1% και 19% της δόσης στα ούρα και τα κόπρανα, αντιστοίχως, με το υπόλοιπο της δόσης υπό μορφή μεταβολιτών.

Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσης του dasatinib αξιολογήθηκε σε 8 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία που έλαβαν μία δόση των 50 mg και σε 5 άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία που έλαβαν μία δόση των 20 mg, συγκριτικά με υγιή άτομα κατ' αντιστοιχία που έλαβαν μία δόση dasatinib των 70 mg. Οι μέσες C_{max} και AUC του dasatinib προσαρμοσμένες για τη δόση των 70 mg, μειώθηκαν κατά 47% και 8% αντίστοιχα σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, οι μέσες C_{max} και AUC του dasatinib προσαρμοσμένες για τη δόση των 70 mg, μειώθηκαν κατά 43% και 28% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Το dasatinib και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται μέσω των νεφρών κατ' ελάχιστον.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του dasatinib έχει εκτιμηθεί σε 104 παιδιατρικούς ασθενείς με λευχαιμία ή συμπτωτικούς όγκους (72 ασθενείς έλαβαν δισκία και 32 ασθενείς έλαβαν dasatinib σκόνη για πόσιμο εναιώρημα).

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς, η κανονικοποιημένη ως προς τη δόση έκθεση στο dasatinib (C_{avg}, C_{min} και C_{max}) φαίνεται να είναι παρόμοια μεταξύ των 21 ασθενών με CP-XMΛ και των 16 ασθενών με Ph+ ΟΛΛ.

Η φαρμακοκινητική του δισκίου dasatinib εκτιμήθηκε σε 72 παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική λευχαιμία ή συμπτωτικούς όγκους σε από στόματος δόσεις που κυμαίνονταν από 60 έως 120 mg/m² μία φορά την ημέρα και από 50 έως 110 mg/m² δύο φορές την ημέρα. Τα συγκεντρωτικά δεδομένα των δύο μελετών έδειξαν ότι το dasatinib απορροφήθηκε ταχέως. Ο μέσος T_{max} παρατηρήθηκε μεταξύ 0,5 και 6 ωρών και ο μέσος χρόνος ημιζωής κυμαινόταν από 2 έως 5 ώρες

σε όλα τα δοσολογικά επίπεδα και σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Η PK του dasatinib επέδειξε αναλογικότητα προς τη δόση, με δοσοεξαρτώμενη αύξηση της έκθεσης σε παιδιατρικούς ασθενείς. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην PK του dasatinib μεταξύ παιδιών και εφήβων. Οι γεωμετρικοί μέσοι όροι των κανονικοποιημένων ως προς τη δόση C_{max} , AUC (0-T) και AUC (INF) του dasatinib φάνηκε ότι ήταν παρόμοιοι μεταξύ παιδιών και εφήβων σε διαφορετικά δοσολογικά επίπεδα. Σε μια προσομοίωση βάσει μοντέλου PPK, προβλέφθηκε ότι η σύσταση στηριζόμενη στο σωματικό βάρος δοσολογίας που αναφέρεται για το δισκίο, στην παράγραφο 4.2, αναμένεται να παράσχει παρόμοια έκθεση με ένα δισκίο δόσης 60 mg/m². Αυτά τα δεδομένα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη εάν οι ασθενείς πρόκειται να μεταπηδήσουν από δισκία σε dasatinib σκόνη για πόσιμο εναίωρημα ή αντιστρόφως.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το μη κλινικό προφίλ ασφάλειας του dasatinib αξιολογήθηκε από μία σειρά *in vitro* και *in vivo* μελετών σε ποντικούς, αρουραίους, πιθήκους και κουνέλια.

Οι πρωτογενείς τοξικότητες παρουσιάστηκαν στο γαστρεντερικό, αιμοποιητικό και λεμφοειδές σύστημα. Η τοξικότητα του γαστρεντερικού καθόριζε τα όρια της δόσης στους αρουραίους και τους πιθήκους καθώς το έντερο ήταν σταθερά όργανο-στόχος. Στους αρουραίους, μικρές έως μέτριες μειώσεις στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων, συνοδεύτηκαν από μεταβολές στο μυελό των οστών. Παρόμοιες μεταβολές παρουσιάστηκαν στους πιθήκους σε μικρότερη συχνότητα. Η τοξικότητα του λεμφοειδούς στους αρουραίους συνίστατο από λεμφική εξάντληση των λεμφαδένων, του σπλήνα και του θύμου αδένος και μείωση των βαρών των λεμφικών οργάνων. Οι μεταβολές στο γαστρεντερικό, αιμοποιητικό και λεμφοειδές σύστημα ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Οι μεταβολές στα νεφρά των πιθήκων στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία μέχρι και για 9 μήνες περιορίστηκαν σε μία αύξηση της προσθήκης μεταλλικών ουσιών στα νεφρά. Παρατηρήθηκε αιμορραγία του δέρματος σε μία μελέτη οξείας, εφάπαξ δόσης από του στόματος σε πιθήκους αλλά δεν παρατηρήθηκε σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων ούτε στους πιθήκους ούτε στους αρουραίους. Στους αρουραίους το dasatinib ανέστειλε τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων *in vitro* και παρέτεινε το χρόνο της αιμορραγίας της επιδερμίδας *in vivo*, αλλά δεν προκάλεσε αυτόματη αιμορραγία.

Η δράση του dasatinib *in vitro* στους προσδιορισμούς ινών hERG και Purkinje έδειξε ένα δυναμικό για παράταση της καρδιακής καιλιακής επαναπόλωσης (διάστημα QT). Ωστόσο, σε μία *in vivo* μελέτη εφάπαξ δόσης σε πιθήκους σε εγρήγορση που μετρήθηκαν εξ αποστάσεως, δεν υπήρξαν αλλαγές στο διάστημα QT ή τη μορφή του κύματος του ΗΚΓ.

Το dasatinib δεν ήταν μεταλλαξιογόνο σε *in vitro* προσδιορισμούς γραμμών βακτηριδιακών κυττάρων (Ames test) και δεν ήταν γονοτοξικό σε μία *in vivo* μελέτη μικροπυρήνων αρουραίων. Το dasatinib ήταν κλαστογόνο *in vitro* στη διαίρεση των κυττάρων Ωθηκών Κινέζικων Κρικίτων (CHO).

Το dasatinib δεν επηρέασε την αρσενική ή τη θηλυκή γονιμότητα σε συμβατική μελέτη γονιμότητας αρουραίων και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης, ωστόσο επέφερε εμβρυϊκή θνητότητα σε επίπεδα δόσεων που προσέγγιζαν κλινικές εκθέσεις ανθρώπου. Σε μελέτες ανάπτυξης των εμβρύων, το dasatinib παρομοίως προκάλεσε εμβρυϊκή θνητότητα με σχετιζόμενες μειώσεις του μεγέθους των νεογνών των αρουραίων και σκελετικές εμβρυϊκές αλλοιώσεις τόσο σε αρουραίους όσο και σε κουνέλια. Αυτές οι επιδράσεις παρουσιάστηκαν σε δόσεις που δεν προκάλεσαν μητρική τοξικότητα, υποδεικνύοντας ότι το dasatinib είναι εκλεκτικός τοξικός παράγοντας της αναπαραγωγής από το στάδιο της εμφύτευσης μέχρι την ολοκλήρωση της οργανογένεσης.

Σε ποντικούς, το dasatinib προκάλεσε ανοσοκαταστολή, η οποία ήταν δοσοεξαρτώμενη και αντιμετωπίστηκε αποτελεσματικά με μείωση της δόσης και/ή μεταβολές στο δοσολογικό σχήμα. Το dasatinib είχε φωτοτοξικό δυναμικό σε έναν *in vitro* προσδιορισμό φωτοτοξικότητας ουδέτερης λήψης ερυθρού σε ινοβλάστη ποντικού. Το dasatinib θεωρήθηκε μη φωτοτοξικό *in vivo* μετά από εφάπαξ

από του στόματος χορήγηση σε θηλυκούς άτριχους ποντικούς, σε εκθέσεις έως και 3πλάσιες της ανθρώπινης έκθεσης, μετά από χορήγηση της συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης (με βάση την AUC). Σε μία μελέτη δύο ετών αξιολόγησης καρκινογένεσης, σε αρουραίους χορηγήθηκαν από το στόμα δόσεις dasatinib των 0,3, 1 και 3 mg/kg/ημέρα. Η υψηλότερη δόση είχε ως αποτέλεσμα το επίπεδο έκθεσης στο πλάσμα (AUC) να είναι γενικά ισοδύναμο με την ανθρώπινη έκθεση στο συνιστώμενο εύρος δόσεων εκκίνησης από 100 mg έως 140 mg ημερησίως. Σημειώθηκε μία στατιστικώς σημαντική αύξηση στη συνδυασμένη επίπτωση σε καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο και θηλώματα στη μήτρα και στον τράχηλο μήτρας στα θηλυκά που είχαν λάβει την υψηλή δόση και αδένωμα προστάτη στα αρσενικά που είχαν λάβει τη χαμηλή δόση. Η σχετικότητα των ευρημάτων στον άνθρωπο, από την μελέτη καρκινογένεσης στους αρουραίους δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική

Μεθακρυλικό οξύ – μεθακρυλικό συμπολυμερές (1:2)

Τάλκης

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Μαγνήσιο στεατικό

Υμένιο επικάλυψης

Υπρομελλόζη (E464)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Τριγλυκερίδια μεσαίας αλυσίδας

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

12 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Dasatinib Accordpharma 20 mg, 50 mg και 70 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου (κυψέλες ή διάτρητες συσκευασίες κυψελών μονάδας δόσης).

Κουτί που περιέχει 56 ή 60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε κυψέλες.

Κουτί που περιέχει 56 x 1 ή 60 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε διάτρητες συσκευασίες κυψελών μονάδας δόσης.

Dasatinib Accordpharma 80 mg, 100 mg και 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου (κυψέλες ή διάτρητες συσκευασίες κυψελών μονάδας δόσης).

Κουτί που περιέχει 30 ή 56 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε κυψέλες.

Κουτί που περιέχει 30 x 1 ή 56 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε διάτρητες συσκευασίες κυψελών μονάδας δόσης.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Συνιστάται η χρήση γαντιών από λατέξ ή νιτρίλιο για την κατάλληλη απόρριψη κατά το χειρισμό δισκίων που έχουν κατά λάθος θρυμματιστεί ή σπάσει, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος έκθεσης του δέρματος.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Dasatinib Accordpharma 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/21/1541/001

EU/1/21/1541/002

EU/1/21/1541/003

EU/1/21/1541/004

Dasatinib Accordpharma 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/21/1541/005

EU/1/21/1541/006

EU/1/21/1541/007

EU/1/21/1541/008

Dasatinib Accordpharma 70 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/21/1541/009

EU/1/21/1541/010

EU/1/21/1541/011

EU/1/21/1541/012

Dasatinib Accordpharma 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/21/1541/013

EU/1/21/1541/014

EU/1/21/1541/015

EU/1/21/1541/016

Dasatinib Accordpharma 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/21/1541/017

EU/1/21/1541/018

EU/1/21/1541/019

EU/1/21/1541/020

Dasatinib Accordpharma 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/21/1541/021

EU/1/21/1541/022

EU/1/21/1541/023

EU/1/21/1541/024

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Μαρτίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν που η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα 1: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

▪ Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▪ Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dasatinib Accordpharma 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
dasatinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg dasatinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
56 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
60 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Dasatinib Accordpharma 20mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dasatinib Accordpharma 20 mg δισκία
dasatinib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dasatinib Accordpharma 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
dasatinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg dasatinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
56 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
60 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Dasatinib Accordpharma 50mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dasatinib Accordpharma 50 mg δισκία
dasatinib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dasatinib Accordpharma 70 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
dasatinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 70 mg dasatinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
56 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
60 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Dasatinib Accordpharma 70mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dasatinib Accordpharma 70 mg δισκία
dasatinib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dasatinib Accordpharma 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
dasatinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg dasatinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
56 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
30 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
56 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Dasatinib Accordpharma 80mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dasatinib Accordpharma 80 mg δισκία
dasatinib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dasatinib Accordpharma 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
dasatinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg dasatinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
56 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
30 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
56 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Dasatinib Accordpharma 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dasatinib Accordpharma 100 mg δισκία
dasatinib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dasatinib Accordpharma 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
dasatinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 140 mg dasatinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
56 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
30 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
56 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Dasatinib Accordpharma 140 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dasatinib Accordpharma 140 mg δισκία
dasatinib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Dasatinib Accordpharma 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Dasatinib Accordpharma 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Dasatinib Accordpharma 70 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Dasatinib Accordpharma 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Dasatinib Accordpharma 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Dasatinib Accordpharma 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
dasatinib

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Dasatinib Accordpharma και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Dasatinib Accordpharma
3. Πώς να πάρετε το Dasatinib Accordpharma
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Dasatinib Accordpharma
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Dasatinib Accordpharma και ποια είναι η χρήση του

Το Dasatinib Accordpharma περιέχει τη δραστική ουσία dasatinib. Το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας (ΧΜΛ) σε ενήλικες, έφηβους και παιδιά ηλικίας τουλάχιστον 1 έτους. Η λευχαιμία είναι ένας καρκίνος των λευκοκυττάρων. Αυτά τα λευκοκύτταρα συνήθως βοηθούν τον οργανισμό να καταπολεμήσει τις λοιμώξεις. Στα άτομα με ΧΜΛ, λευκοκύτταρα που ονομάζονται κοκκιοκύτταρα αρχίζουν να αυξάνονται εκτός ελέγχου. Το Dasatinib Accordpharma παρεμποδίζει την αύξηση αυτών των λευχαιμικών κυττάρων.

Το Dasatinib Accordpharma χρησιμοποιείται επίσης για την αντιμετώπιση της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ΟΛΛ), θετικής για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+) σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 1 έτους τουλάχιστον, και της λεμφοειδούς βλαστικής ΧΜΛ σε ενήλικες που δεν επωφελούνται από προηγούμενες θεραπείες. Σε άτομα με ΟΛΛ, λευκοκύτταρα που ονομάζονται λεμφοκύτταρα πολλαπλασιάζονται υπερβολικά γρήγορα και ζουν για υπερβολικά μεγάλο χρονικό διάστημα. Το Dasatinib Accordpharma παρεμποδίζει την αύξηση αυτών των λευχαιμικών κυττάρων.

Εάν έχετε ερωτήσεις για το πώς δουλεύει το Dasatinib Accordpharma ή γιατί αυτό το φάρμακο συνταγογραφήθηκε για εσάς, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Dasatinib Accordpharma

Μην πάρετε το Dasatinib Accordpharma

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στο dasatinib ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Σε περίπτωση που πιθανόν να είστε αλλεργικός, συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Dasatinib Accordpharma

- εάν παίρνετε **φάρμακα που επηρεάζουν την πήξη του αίματος** ή για την πρόληψη θρόμβων (βλέπε "Άλλα φάρμακα και Dasatinib Accordpharma")
- εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν, κάποιο πρόβλημα ήπατος ή καρδιάς
- εάν αρχίζετε να έχετε **δυσκολία στην αναπνοή, πόνο στο στήθος, ή βήχα** όταν παίρνετε το Dasatinib Accordpharma: αυτό μπορεί να αποτελεί ένδειξη κατακράτησης υγρών στον πνεύμονα ή το στήθος (που μπορεί να είναι συχνότερο σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω), ή λόγω αλλαγών των αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν τους πνεύμονες
- εάν είχατε ποτέ ή μπορεί να έχετε τώρα λοίμωξη από ηπατίτιδα Β. Αυτό συμβαίνει επειδή το Dasatinib Accordpharma θα μπορούσε να οδηγήσει σε επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β, η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρος σε ορισμένες περιπτώσεις. Οι ασθενείς θα εξετάζονται προσεκτικά από τον γιατρό τους για ενδείξεις αυτής της λοίμωξης πριν από την έναρξη της θεραπείας.
- εάν παρουσιάσετε μώλωπα, αιμορραγία, πυρετό, κόπωση και σύγχυση όταν παίρνετε το Dasatinib Accordpharma, επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Αυτό μπορεί να αποτελεί ένδειξη βλάβης των αιμοφόρων αγγείων γνωστή ως θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (ΘΜΑ).

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά την κατάστασή σας προκειμένου να ελεγχθεί εάν το Dasatinib Accordpharma έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα. Θα κάνετε επίσης τακτικές εξετάσεις αίματος ενώ παίρνετε το Dasatinib Accordpharma.

Παιδιά και έφηβοι

Μην δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους. Η εμπειρία με τη χρήση του Dasatinib Accordpharma σε αυτή την ηλικιακή ομάδα είναι περιορισμένη. Η αύξηση των οστών και η ανάπτυξη θα παρακολουθούνται στενά σε παιδιά που λαμβάνουν Dasatinib Accordpharma.

Άλλα φάρμακα και Dasatinib Accordpharma

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Η διαχείριση του Dasatinib Accordpharma γίνεται κυρίως στο ήπαρ. Ορισμένα φάρμακα πιθανόν να επιδράσουν στο αποτέλεσμα του Dasatinib Accordpharma όταν λαμβάνονται μαζί.

Αυτά τα φάρμακα δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται με το Dasatinib Accordpharma:

- κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη - αυτά είναι **αντιμυκητιασικά φάρμακα**
- ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τεληθρομυκίνη - αυτά είναι **αντιβιοτικά**
- ριτοναβίρη - αυτό είναι ένα **αντι-ικό φάρμακο**
- φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη - αυτά αποτελούν θεραπείες για την **επιληψία**
- ριφαμπικίνη - αυτό αποτελεί μία θεραπεία για τη **φυματίωση**
- φαμοτιδίνη, ομεπραζόλη - αυτά είναι φάρμακα που **μειώνουν τα οξέα του στομάχου**
- βότανο St. John's - φυτικό παρασκεύασμα που λαμβάνεται χωρίς συνταγή και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της **κατάθλιψης** και άλλων παθήσεων (γνωστό επίσης ως *Hypericum perforatum*)

Μην παίρνετε φάρμακα που εξουδετερώνουν τα οξέα του στομάχου (**αντιόξινα** όπως το υδροξείδιο του αργιλίου ή το υδροξείδιο του μαγνησίου) στις **2 ώρες πριν ή 2 ώρες μετά τη λήψη του Dasatinib Accordpharma.**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε **φάρμακα που επηρεάζουν την πήξη του αίματος** ή προλαμβάνουν τους θρόμβους.

Το Dasatinib Accordpharma με τροφή και ποτό

Μην πάρετε το Dasatinib Accordpharma μαζί με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ.

Κόπωση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, **ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως. Το Dasatinib Accordpharma δεν προορίζεται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης** εκτός

εάν είναι απολύτως απαραίτητο. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τον πιθανό κίνδυνο λήψης του Dasatinib Accordpharma κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες που παίρνουν το Dasatinib Accordpharma θα ενημερωθούν για τη χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εάν θηλάζετε, ενημερώστε τον γιατρό σας. Πρέπει να διακόψετε τον θηλασμό όσο παίρνετε το Dasatinib Accordpharma.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Προσέξτε ιδιαίτερα όταν οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα σε περίπτωση που αισθανθείτε ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη και θαμπή όραση.

Το Dasatinib Accordpharma περιέχει λακτόζη

Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε μιάδυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Dasatinib Accordpharma περιέχει ισοπροπυλική αλκοόλη

Αυτό το φάρμακο περιέχει ισοπροπυλική αλκοόλη, ως κατάλοιπο της διαδικασίας παρασκευής.

3. Πώς να πάρετε το Dasatinib Accordpharma

Το Dasatinib Accordpharma θα συνταγογραφείται για εσάς αποκλειστικά από ένα γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της λευχαιμίας. Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Το Dasatinib Accordpharma συνταγογραφείται για ενήλικες και παιδιά ηλικίας τουλάχιστον 1 έτους.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για ενήλικους ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ είναι 100 mg μία φορά ημερησίως.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για ενήλικους ασθενείς με επιταχυνόμενη ΧΜΛ ή σε βλαστική κρίση ή Ph+ ΟΛΛ είναι 140 mg μία φορά ημερησίως.

Η δόση για παιδιά με χρόνιας φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ στηρίζεται στο σωματικό βάρος.

Το Dasatinib Accordpharma χορηγείται από στόματος μία φορά ημερησίως σε μορφή δισκίων Dasatinib Accordpharma ή σε μορφή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα Dasatinib. Τα δισκία Dasatinib Accordpharma δεν συνιστώνται για ασθενείς που έχουν σωματικό βάρος λιγότερο από 10 kg. Για ασθενείς που έχουν σωματικό βάρος λιγότερο από 10 kg και ασθενείς που δεν είναι σε θέση να καταπίνουν δισκία, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η κόνις για πόσιμο εναιώρημα. Η δόση ενδέχεται να τροποποιηθεί κατά την αλλαγή σκευασμάτων (δηλ., μεταξύ δισκίων και κόνεως για πόσιμο εναιώρημα), ως εκ τούτου δεν πρέπει να αλλάζετε σκευάσματα.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποιο είναι το κατάλληλο σκεύασμα και η κατάλληλη δόση με βάση το σωματικό σας βάρος, τις τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Η δόση έναρξης του Dasatinib Accordpharma για παιδιά υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος όπως αναφέρεται κατωτέρω:

Σωματικό Βάρος (kg)^a	Ημερήσια Δόση (mg)
10 έως λιγότερο από 20 kg	40 mg
20 έως λιγότερο από 30 kg	60 mg
30 έως λιγότερο από 45 kg	70 mg
τουλάχιστον 45 kg	100 mg

^a Το δισκίο δεν συνιστάται για ασθενείς που έχουν σωματικό βάρος λιγότερο από 10 kg. Για αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η κόνις για πόσιμο εναιώρημα.

Δεν υπάρχει δοσολογική σύσταση για τη χρήση του Dasatinib Accordpharma σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους.

Με βάση την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία, ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει υψηλότερη, χαμηλότερη ή ακόμη και διακοπή της θεραπείας για λίγο. Για υψηλότερες ή χαμηλότερες δόσεις μπορεί χρειαστεί να πάρετε συνδυασμό δισκίων διαφορετικών περιεκτικοτήτων.

Πώς να πάρετε το Dasatinib Accordpharma

Πάρτε τα δισκία σας την ίδια ώρα κάθε μέρα. Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα. Μην τα θρυμματίζετε, μην τα κόβετε και μην τα μασάτε. Μην παίρνετε διαλυμένα δισκία. Δεν μπορείτε να είστε σίγουροι ότι θα πάρετε τη σωστή δόση εάν θρυμματίσετε, κόψετε, μασήσετε ή διαλύσετε τα δισκία. Τα δισκία Dasatinib Accordpharma μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς φαγητό.

Ειδικές οδηγίες χειρισμού για το Dasatinib Accordpharma

Είναι απίθανο να σπάσουν τα δισκία Dasatinib Accordpharma. Αλλά αν σπάσουν θα πρέπει άτομα εκτός του ασθενούς να χρησιμοποιήσουν γάντια κατά τον χειρισμό του Dasatinib Accordpharma.

Για πόσο χρόνο θα παίρνετε το Dasatinib Accordpharma

Παίρνετε το Dasatinib Accordpharma καθημερινά μέχρις ότου ο γιατρός σας, σας ενημερώσει να σταματήσετε. Σιγουρευτείτε ότι παίρνετε το Dasatinib Accordpharma για όσο χρονικό διάστημα σας συνταγογραφήθηκε.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Dasatinib Accordpharma από την κανονική

Εάν λάβατε τυχαία περισσότερα δισκία, ενημερώστε τον γιατρό σας **αμέσως**. Μπορεί να χρειάζεστε ιατρική φροντίδα.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Dasatinib Accordpharma

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε. Πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη δόση στον κανονικό της χρόνο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

- **Τα ακόλουθα μπορεί να είναι συμπτώματα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών:**
- εάν εσείς έχετε πόνο στο στήθος, δυσκολία στην αναπνοή, βήχα και λιποθυμία
- εάν εσείς παρουσιάσετε **αναπάντεχη αιμορραγία ή μώλωπα** χωρίς να έχετε τραυματισθεί
- εάν εσείς παρατηρήσετε αίμα στον έμετό σας, στα κόπρανα ή στα ούρα, ή έχετε μαύρα κόπρανα
- εάν εσείς έχετε **σημάδια λοιμώξεων** όπως πυρετό, ισχυρά ρίγη
- εάν έχετε πυρετό, πόνο στο στόμα ή στο λαιμό, σχηματισμό φλυκταινών ή απολέπιση στο δέρμα σας και/ή βλεννώδεις μεμβράνες

Ενημερώστε άμεσα το γιατρό σας αν παρατηρήσετε κάποια από τα παραπάνω.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- **Λοιμώξεις** (περιλαμβανομένων βακτηριακών, ιογενών και μυκητιασικών)
- **Καρδιά και πνεύμονες:** δύσπνοια
- **Προβλήματα πέψης:** διάρροια, αίσθηση αδιαθεσίας ή αδιαθεσία (ναυτία, έμετος)
- **Δέρμα, μαλλιά, οφθαλμοί, γενικές:** δερματικό εξάνθημα, πυρετός, οίδημα γύρω από το πρόσωπο, τα χέρια και τα πόδια, κεφαλαλγία, αίσθημα κόπωσης ή εξασθένισης, αιμορραγία
- **Πόνος:** πόνος στους μυς (κατά τη διάρκεια ή μετά τη διακοπή της θεραπείας), πόνος στην κοιλιά (κοιλιακό άλγος)
- **Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:** χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων, χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων (ουδετεροπενία), αναιμία, υγρό γύρω από τους πνεύμονες

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- **Λοιμώξεις:** πνευμονία, λοίμωξη από τον ιό του έρπητα (συμπεριλαμβανομένου του κυτταρομεγαλοϊού-CMV), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, σοβαρή λοίμωξη του αίματος ή των ιστών (περιλαμβανομένων όχι συχνών περιπτώσεων με μοιραίες καταλήξεις)
- **Καρδιά και πνεύμονες:** αίσθημα παλμών, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αδύναμος καρδιακός μυς, υψηλή αρτηριακή πίεση, αυξημένη αρτηριακή πίεση στους πνεύμονες, βήχας
- **Προβλήματα πέψης:** διαταραχές όρεξης, διαταραχές γεύσης, φουσκωμένη ή διογκωμένη κοιλιά (κοιλιά), φλεγμονή του παχέος εντέρου, δυσκοιλιότητα, καύσος στομάχου, εξέλκωση του στόματος, αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους, γαστρίτιδα
- **Δέρμα, μαλλιά, οφθαλμοί, γενικές:** αιμοδία δέρματος, κνησμός, ξηροδερμία, ακμή, φλεγμονή του δέρματος, επίμονος θόρυβος στα αυτιά, απώλεια μαλλιών, υπερβολική εφίδρωση, οπτική διαταραχή (περιλαμβανομένης θαμπής όρασης και μειωμένης όρασης), ξηροφθαλμία, μώλωπας, κατάθλιψη, αϋπνία, έξαψη, ζάλη, ανορεξία, υπνηλία, γενικευμένο οίδημα
- **Πόνος:** πόνος των αρθρώσεων, μυϊκή αδυναμία, πόνος στο στήθος, πόνος γύρω από τα χέρια και τα πόδια, ρίγη, δυσκαμψία σε μύες και αρθρώσεις, μυϊκός σπασμός
- **Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:** υγρό γύρω από την καρδιά, υγρό στους πνεύμονες, αρρυθμία, εμπύρετη ουδετεροπενία, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- **Καρδιά και πνεύμονες:** καρδιακή προσβολή (περιλαμβανομένης θανατηφόρου έκβασης), φλεγμονή της εσωτερικής μεμβράνης (ινώδης σάκος) γύρω από την καρδιά, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, θωρακικό άλγος λόγω έλλειψης τροφοδοσίας αίματος στην καρδιά (στηθάγχη), χαμηλή αρτηριακή πίεση, στένωση των αεραγωγών που μπορεί να προκαλέσει δυσκολίες στην αναπνοή, άσθμα, αυξημένη πίεση αίματος στις αρτηρίες (αιμοφόρα αγγεία) των πνευμόνων
- **Προβλήματα πέψης:** φλεγμονή του παγκρέατος, πεπτικό έλκος, φλεγμονή του τροφικού σωλήνα, οίδημα της κοιλιάς (κοιλιακής χώρας), σχισμή του δέρματος στον πρωκτικό σωλήνα, δυσκολία στην κατάποση, φλεγμονή της χοληδόχου κύστης, αποκλεισμός των χοληφόρων, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (μία πάθηση κατά την οποία τα οξέα και τα λοιπά περιεχόμενα του στομάχου ανεβαίνουν στον οισοφάγο και στο φάρυγγα)
- **Δέρμα, μαλλιά, οφθαλμός, γενικές:** αλλεργική αντίδραση περιλαμβανομένης ευαίσθητων, κόκκινων εξογκωμάτων στο δέρμα (οξώδες ερύθημα), άγχος, σύγχυση, διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, μειωμένη γενετήσια ορμή, λιποθυμία, τρόμος, φλεγμονή του ματιού η οποία προκαλεί ερυθρότητα ή πόνο, μία δερματική νόσο χαρακτηριζόμενη από ευαίσθητες, κόκκινες, καλά καθορισμένες κηλίδες με ξαφνική έναρξη πυρετού και αυξημένο αριθμό λευκοκυττάρων (ουδετεροφιλική δερμάτωση), απώλεια της ακοής, ευαισθησία στο φως, οπτική δυσλειτουργία, αυξημένη δακρύρροια, διαταραχή στο χρώμα του δέρματος, φλεγμονή του λιπώδους ιστού κάτω από το δέρμα, δερματικό έλκος, φλύκταινες του δέρματος, διαταραχή των ονύχων, διαταραχή του τριχώματος, σύνδρομο χειρός-ποδός, νεφρική ανεπάρκεια, συχνουρία, διόγκωση στήθους στους άνδρες, διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, γενική αδυναμία και δυσφορία, χαμηλή θυρεοειδική λειτουργία, απώλεια της ισορροπίας κατά τη βάδιση, οστεονέκρωση (μία νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από μείωση της ροής του αίματος στα οστά και μπορεί να προκαλέσει απώλεια και νέκρωση του οστίτη ιστού), αρθρίτιδα, διόγκωση του δέρματος σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος
- **Πόνος:** φλεγμονή φλέβας που μπορεί να προκαλέσει ερυθρότητα, ευαισθησία και οίδημα, φλεγμονή του τένοντα
- **Εγκέφαλος:** απώλεια μνήμης
- **Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:** μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξέτασης αίματος και πιθανώς επηρεασμένη νεφρική λειτουργία προκληθείσα από τα προϊόντα λύσης του όγκου (σύνδρομο λύσης όγκου), χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης στο αίμα, χαμηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων (ένας τύπος λευκοκυττάρων) στο αίμα, υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα, διόγκωση των λεμφαδένων, αιμορραγία στον εγκέφαλο, ανωμαλία της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς, διόγκωση καρδιάς, φλεγμονή του ήπατος, πρωτεΐνη στα ούρα, αυξημένη κρεατινίνη φωσφοκινάσης (ένα ένζυμο που κυρίως βρίσκεται στην καρδιά, εγκέφαλο και σκελετικούς μύες), αυξημένη τροπονίνη (ένα ένζυμο που βρίσκεται κυρίως στην καρδιά και στους σκελετικούς μύες),

αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση (ένα ένζυμο που βρίσκεται κυρίως στο ήπαρ), γαλακτώδες υγρό γύρω από τους πνεύμονες (χυλοθώρακας)

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- **Καρδιά και πνεύμονες:** διόγκωση της δεξιάς κοιλίας στην καρδιά, φλεγμονή του καρδιακού μυός, σύνολο παθολογικών καταστάσεων που προκύπτουν από τον αποκλεισμό της παροχής αίματος στον καρδιακό μυ (οξύ στεφανιαίο σύνδρομο), καρδιακή ανακοπή (διακοπή της παροχής αίματος από την καρδιά), στεφανιαία (καρδιακή) νόσος, φλεγμονή του ιστού που καλύπτει την καρδιά και τους πνεύμονες, θρόμβοι στο αίμα, θρόμβοι αίματος στους πνεύμονες
- **Προβλήματα πέψης:** απώλεια ζωτικών θρεπτικών ουσιών όπως πρωτεΐνη από το πεπτικό σας σύστημα, απόφραξη εντέρου, συρίγγιο στον πρωκτό (ένα μη φυσιολογικό άνοιγμα από τον πρωκτό προς το δέρμα γύρω από τον πρωκτό), νεφρική δυσλειτουργία, διαβήτης
- **Δέρμα, μαλλιά, οφθαλμός, γενικές:** σπασμός, φλεγμονή του οπτικού νεύρου που μπορεί να προκαλέσει μία πλήρης ή μερική απώλεια όρασης, κυανές-ιώδεις κηλίδες του δέρματος, μη φυσιολογικά υψηλή θυρεοειδική λειτουργία, φλεγμονή του θυρεοειδούς αδένος, αταξία (μία πάθηση που σχετίζεται με έλλειψη μυϊκού συντονισμού), δυσκολία στη βάδιση, αποβολή, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων του δέρματος, ίνωση του δέρματος
- **Εγκέφαλος:** εγκεφαλικό επεισόδιο, επεισόδιο προσωρινής νευρολογικής δυσλειτουργίας που προκλήθηκε από απώλεια της ροής αίματος, παράλυση προσωπικού νεύρου, άνοια
- **Ανοσοποιητικό σύστημα:** σοβαρή αλλεργική αντίδραση
- **Μυοσκελετικό σύστημα και συνδετικός ιστός:** καθυστερημένη σύγκλιση των στρογγυλεμένων άκρων που σχηματίζουν αρθρώσεις (επιφύσεις), βραδύτερη ή καθυστερημένη αύξηση

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν αναφερθεί με μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Φλεγμονή στους πνεύμονες,
- Αιμορραγία του στομάχου ή του εντέρου η οποία μπορεί να προκαλέσει θάνατο,
- Επανεμφάνιση (επανενεργοποίηση) της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β όταν είχατε ηπατίτιδα Β στο παρελθόν (μία ηπατική λοίμωξη),
- Μία αντίδραση με πυρετό, φλύκταινες στο δέρμα και εξέλκωση των βλεννοδών μεμβρανών.
- Νόσος των νεφρών με συμπτώματα συμπεριλαμβανοντας το οίδημα και τα μη φυσιολογικά αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων όπως πρωτεΐνη στα ούρα και χαμηλά επίπεδα πρωτεΐνης στο αίμα.
- Βλάβη των αιμοφόρων αγγείων γνωστή ως θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (ΘΜΑ), συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων, μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων και του σχηματισμού θρόμβων στο αίμα

Ο γιατρός σας θα ελέγξει ορισμένες από τις ενέργειες αυτές κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, **ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας**. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Dasatinib Accordpharma

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη ή στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Dasatinib Accordpharma

- Η δραστική ουσία είναι το dasatinib. Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο περιέχει 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg ή 140 mg dasatinib.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
- *Πυρήνας του δισκίου*: λακτόζη μονοϋδρική (βλέπε παράγραφο 2 "Το Dasatinib Accordpharma περιέχει λακτόζη"), υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική, μεθακρυλικό οξύ – μεθακρυλικό συμπολυμερές (1:2), τάλκης, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, μαγνήσιο στεατικό
- *Υμένιο επικάλυψης*: υπομελλόζη (E464), τιτανίου διοξείδιο (E171), τριγλυκερίδια μεσαίας αλυσίδας

Εμφάνιση του Dasatinib Accordpharma και περιεχόμενα της συσκευασίας

Dasatinib Accordpharma 20 mg: τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά έως υπόλευκά, στρογγυλά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, διαμέτρου 5,6 mm, με την ένδειξη "DAS" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "20" στην άλλη πλευρά.

Dasatinib Accordpharma 50 mg: τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά έως υπόλευκά, οβάλ επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, 5,7 x 10,6 mm, με την ένδειξη "DAS" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "50" στην άλλη πλευρά.

Dasatinib Accordpharma 70 mg: τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά έως υπόλευκά, στρογγυλά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, διαμέτρου 8,7 mm, με την ένδειξη "DAS" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "70" στην άλλη πλευρά.

Dasatinib Accordpharma 80 mg: τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά έως υπόλευκά, τριγωνικού σχήματος επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, 9,9 x 10,2 mm, με την ένδειξη "DAS" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "80" στην άλλη πλευρά.

Dasatinib Accordpharma 100 mg: τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά έως υπόλευκά, οβάλ επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, 7,1 x 14,5 mm, με την ένδειξη "DAS" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "100" στην άλλη πλευρά.

Dasatinib Accordpharma 140 mg: τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά έως υπόλευκά, στρογγυλά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, διαμέτρου 11 mm, με την ένδειξη "DAS" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "140" στην άλλη πλευρά.

Το Dasatinib Accordpharma 20 mg, 50 mg, ή 70 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 56 ή 60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο και σε κουτιά που περιέχουν 56 x 1 ή 60 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε διάτρητες συσκευασίες κυψελών μονάδας δόσης.

Το Dasatinib Accordpharma 80 mg, 100 mg ή 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 30 ή 56 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο και σε κουτιά που περιέχουν 30 x 1 ή 56 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ