

Nebereģistrēotais vaistinis preparāts

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKU SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dasatinib Accordpharma 20 mg plėvele dengtos tabletės
Dasatinib Accordpharma 50 mg plėvele dengtos tabletės
Dasatinib Accordpharma 70 mg plėvele dengtos tabletės
Dasatinib Accordpharma 80 mg plėvele dengtos tabletės
Dasatinib Accordpharma 100 mg plėvele dengtos tabletės
Dasatinib Accordpharma 140 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Dasatinib Accordpharma 20 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg dasatinibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 27 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Dasatinib Accordpharma 50 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg dasatinibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 67,5 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Dasatinib Accordpharma 70 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 70 mg dasatinibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 94,5 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Dasatinib Accordpharma 80 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg dasatinibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 108 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Dasatinib Accordpharma 100 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg dasatinibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 135 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Dasatinib Accordpharma 140 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 140 mg dasatinibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 189 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Dasatinib Accordpharma 20 mg plėvele dengtos tabletės

Baltos arba balkšvos, abipus išgaubtos, apvalios 5,6 mm skersmens plėvele dengtos tabletės. Vienoje pusėje yra įspaudas „DAS“, kitoje pusėje – „20“.

Dasatinib Accordpharma 50 mg plėvele dengtos tabletės

Baltos arba balkšvos, ovalios, 5,7 x 10,6 mm plėvele dengtos tabletės. Vienoje pusėje yra įspaudas „DAS“, kitoje pusėje – „50“.

Dasatinib Accordpharma 70 mg plėvele dengtos tabletės

Baltos arba balkšvos, apvalios 8,7 mm skersmens plėvele dengtos tabletės. Vienoje pusėje yra įspaudas „DAS“, kitoje pusėje – „70“.

Dasatinib Accordpharma 80 mg plėvele dengtos tabletės

Baltos arba balkšvos, trikampio formos 9,9 x 10,2 mm plėvele dengtos tabletės. Vienoje pusėje yra įspaudas „DAS“, kitoje pusėje – „80“.

Dasatinib Accordpharma 100 mg plėvele dengtos tabletės

Baltos arba balkšvos, ovalios, 7,1 x 14,5 mm plėvele dengtos tabletės. Vienoje pusėje yra įspaudas „DAS“, kitoje pusėje – „100“.

Dasatinib Accordpharma 140 mg plėvele dengtos tabletės

Baltos arba balkšvos, apvalios 11 mm skersmens plėvele dengtos tabletės. Vienoje pusėje yra įspaudas „DAS“, kitoje pusėje – „140“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Dasatinib Accordpharma skirtas suaugusių pacientų gydymui, sergančių:

- naujai diagnozuota Filadelfijos chromosomai teigiama (Ph⁺) lėtinės fazės lėtine mieloidine leukemija (LML) ;
- lėtinės, akceleracijos ar blastų fazės LML, jei liga buvo atspari ankstesniam gydymui (įskaitant gydymą imatinibu) arba pacientas jo netoleravo;
- Ph⁺ ūmine limfoblastine leukemija (ŪLL) ar limfoidinių blastų LML, jei liga buvo atspari ankstesniam gydymui arba pacientas jo netoleravo.

Dasatinib Accordpharma skirtas vaikų gydymui, sergančių:

- naujai diagnozuota Ph⁺ LML lėtinėje fazėje (Ph⁺ LML LF) arba Ph⁺ LML LF pasireiškus atsparumui ankstesniam gydymui, kurio sudėtyje buvo imatinibas, ar jo netoleravimui.
- naujai diagnozuota Ph⁺ ŪLL kartu su chemoterapija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis leukemijos diagnostikos ir gydymo patirties.

Dozavimas

Suaugusiesiems

Rekomenduojama pradinė dozė lėtinės fazės LML gydyti – 100 mg dasatinibo 1 kartą per parą.

Rekomenduojama pradinė dozė akceleracijos, mieloidinių ar limfoidinių blastų (progresavusios) fazės LML ar Ph⁺ ŪLL gydyti – 140 mg 1 kartą per parą (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija (Ph⁺ LML LF ir Ph⁺ ŪLL)

Vaikams ir paaugliams dozuoja pagal kūno svorį (žr. 1 lentelę). Dasatinibas (Dasatinib Accordpharma plėvele dengtos tabletės arba Dasatinib Accordpharma milteliai geriamajai suspensijai) vartojamas per burną 1 kartą per parą. Dozę reikia perskaiciuoti kas 3 mėn. arba prireikus dažniau

atsižvelgiant į kūno svorio kitimą. Pacientams, sveriantiems mažiau kaip 10 kg, tabletės nerekomenduojamos, jiems reikia skirti miltelių geriamajai suspensijai. Didinti arba mažinti dozę rekomenduojama atsižvelgiant į individualų paciento atsaką ir toleravimą. Dasatinib Accordpharma vartojimo jaunesniems kaip 1 metų vaikams patirties nėra.

Dasatinib Accordpharma plėvele dengtos tabletės ir dasatinibo milteliai geriamajai suspensijai nėra biologiškai ekvivalentiški. Jeigu pacientas gali nuryti tabletę ir nori dasatinibo miltelius geriamajai suspensijai pakeisti Dasatinib Accordpharma tabletėmis arba tabletes – geriamąją suspensiją, tai tą galima padaryti laikantis atitinkamos farmacinės formos dozavimo rekomendacijų.

Rekomenduojama Dasatinib Accordpharma tablečių pradinė paros dozė vaikams pateikiama 1 lentelėje.

1 lentelė. Dasatinib Accordpharma tablečių dozavimas vaikams, sergantiems Ph+ LML LF arba Ph+ ŪLL

Kūno svoris (kg) ^a	Paros dozė (mg)
Nuo 10 iki < 20 kg	40 mg
Nuo 20 iki < 30 kg	60 mg
Nuo 30 iki < 45 kg	70 mg
≥ 45 kg	100 mg

^A Tabletės nerekomenduojamos pacientams, sveriantiems mažiau kaip 10 kg (jiems reikia skirti miltelių geriamajai suspensijai)

Gydymo trukmė

Suaugusiųjų, sirgusių Ph+ LML LF, akceleruotos, mieloidinių arba limfoidinių blastų (progresavusios) fazės LML arba Ph+ ŪLL ir vaikų, sirgusių Ph+ LML LF, klinikinių tyrimų metu dasatinibas buvo vartojamas iki ligos progresavimo arba vaistinio preparato netoleravimo nustatymo. Kokias pasekmes ilgalaikėms ligos išėjimams sukelia gydymo nutraukimas pasiekus citogenetinį arba molekulinį atsaką (įskaitant visišką citogenetinį atsaką [CCyR, angl. *complete cytogenetic response*], didįjį molekulinį atsaką [MMR, angl. *major molecular response*] ir MR4.5), neiširta.

Vaikų, sirgusių Ph+ ŪLL, klinikinių tyrimų metu dasatinibas buvo nepertraukiamai vartojamas iki 2 metų greta kartojamų pagrindinės chemoterapijos kursų. Pacientai, kuriems vėliau buvo persodinta kamieninių ląstelių, galėjo vartoti dasatinibą dar vienerius metus po transplantacijos.

Kad būtų galima dozuoti kaip rekomenduojama, tiekiamos Dasatinib Accordpharma 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg ir 140 mg plėvele dengtos tabletės. Dozę didinti ar mažinti rekomenduojama atsižvelgiant į organizmo atsaką ir vaistinio preparato toleravimą.

Dozės didinimas

Klinikinių tyrimų su LML ir Ph+ ŪLL sergančiais suaugusiais pacientais metu vartojant rekomenduojamą pradinę dozę nepasireiškus hematologiniam ar citogenetiniam atsakui, sergantiems lėtinės fazės LML buvo leidžiama didinti dozę iki 140 mg 1 kartą per parą, o sergantiems progresavusios fazės LML arba Ph+ ŪLL – iki 180 mg 1 kartą per parą.

2 lentelėje pateikiama dozės didinimo tvarka, kurią galiojančios gydymo metodikos rekomenduoja Ph+ LML LF sergantiems vaikams, toleruojantiems gydymą, bet per rekomenduojamą laiką nepasiekusiems hematologinio, citogenetinio ir molekulinio atsako.

2 lentelė. Dozės didinimas vaikams, sergantiems Ph+ LML LF

	Dozė (didžiausia paros dozė)	
	Pradinė dozė	Didinimas
Tabletės	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg

Vaikams, sergantiems Ph+ ŪLL, dozės didinti nerekomenduojama, kadangi jiems Dasatinib Accordpharma skiriama kartu su chemoterapija.

Dozės koregavimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Kaulų čiulpų slopinimas

Klinikinių tyrimų metu susilpnėjus kaulų čiulpų funkcijai, būdavo mažinama vaistinio preparato dozė arba laikinai ar visam laikui nutraukiamas jo vartojimas. Prireikus būdavo atliekama trombocitų ir eritrocitų transfuzija. Kaulų čiulpų funkcijai nesusnormalizuojant būdavo skiriamas hemopoezinis augimo faktorius.

Dozės koregavimo suaugusiesiems rekomendacijos apibendrintos 3 lentelėje, o Ph+ LML LF sergantiems vaikams – 4 lentelėje. Rekomendacijos Ph+ ŪLL sergantiems vaikams, kuriems kartu taikoma chemoterapija, pateikiamos atskirame paragrafe po šių lentelių.

3 lentelė. Dozės koregavimas dėl neutropenijos ir trombocitopenijos suaugusiesiems

<p>LML suaugusiesiems lėtinė fazė (pradinė dozė – 100 mg 1 kartą per parą)</p>	<p>ANS < 0,5 x 10⁹/l ir (arba) trombocitų < 50 x 10⁹/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1 Nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol ANS* pasieks $\geq 1 \times 10^9/l$ o trombocitų skaičius $\geq 50 \times 10^9/l$. 2 Vėliau gydymą tęsti tokia pačia doze kaip pirmoji pradinė. 3 Jei trombocitų < 25 x 10⁹/l ir (arba) ANS pakartotinai < 0,5 x 10⁹/l ilgiau kaip 7 dienas, pakartoti pirmą žingsnį ir po antrojo epizodo gydymą tęsti mažesne doze (80 mg 1 kartą per parą). Po trečiojo epizodo naujai diagnozuotos ligos gydymą tęsti dar mažesne doze (50 mg 1 kartą per parą), o jei liga buvo atspari ankstesniam gydymui (įskaitant gydymą imatinibo mesilatu) arba pacientas jo netoleravo – vartojimą nutraukti.
<p>LML akceleracijos ir blastų fazė bei Ph+ ŪLL suaugusiesiems (pradinė dozė – 140 mg 1 kartą per parą)</p>	<p>ANS < 0,5 x 10⁹/l ir (arba) trombocitų < 10 x 10⁹/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1 Iširti, ar citopenija susijusi su leukemija (kaulų čiulpų aspiracija arba biopsija). 2 Jei citopenija nesusijusi su leukemija, nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol ANS pasieks $\geq 1 \times 10^9/l$, o trombocitų skaičius $\geq 20 \times 10^9/l$. Vėliau gydymą tęsti tokia pačia doze kaip pirmoji pradinė. 3 Citopenijai atsinaujinus, kartoti pirmąjį žingsnį. Vėliau gydymą tęsti mažesne doze: 100 mg 1 kartą per parą (antras epizodas) arba 80 mg 1 kartą per parą (trečias epizodas). 4 Jei citopenija susijusi su leukemija, svarstytinas dozės didinimas iki 180 mg 1 kartą per parą.

* ANS – absoliutus neutrofilų skaičius.

4 lentelė. Dozės koregavimas dėl neutropenijos ir trombocitopenijos vaikams, sergantiems Ph+ LML LF

	Dozė (didžiausia paros dozė)		
	Pradinė dozė	Vieną kartą sumažinta dozė	Du kartus sumažinta dozė
1. Citopenijai išlikus ilgiau kaip 3 savaites, reikia patikrinti, ar ji susijusi su leukemija (atlikti kaulų čiulpų aspiraciją arba biopsiją).	Tabletė	40 mg	20 mg
		60 mg	40 mg
		70 mg	60 mg
		100 mg	80 mg
2. Jei citopenija nesusijusi su leukemija, reikia nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol ANS pasidarys $\geq 1 \times 10^9/l$ ir trombocitų $\geq 75 \times 10^9/l$, o vėliau atnaujinti gydymą tokia kaip pradinė arba sumažinta doze.			*
3. Citopenijai atsinaujinus reikia pakartoti kaulų čiulpų aspiraciją ar biopsiją ir atnaujinti gydymą sumažinta doze.			

ANS – absoliutus neutrofilų skaičius.

*Mažesnio stiprumo tablečių nėra.

Jeigu vaikui, sergančiam Ph+ LML LF, atsinaujintų ≥ 3 laipsnio neutropenija arba trombocitopenija esant visiškam hematologiniam atsakui (angl. *complete hematologic response, CHR*), dazatinibo vartojimą reikia laikinai nutraukti, o vėliau galima atnaujinti sumažinta doze. Prireikus dozė laikinai sumažinama atsižvelgiant į citopeniją (jei ji vidutinio laipsnio) ir ligos reakciją.

Vaikams, sergantiems Ph+ ŪLL, dėl 1-4 laipsnio hematotoksinio poveikio dozės koreguoti nerekomenduojama. Jeigu dėl neutropenijos ir (arba) trombocitopenijos tenka atidėti kitą gydymo kursą daugiau kaip 14 dienų, tai dazatinibo vartojimą reikia laikinai nutraukti, o pradendant vėlesnį gydymo kursą – vėl atnaujinti ta pačia doze. Jeigu neutropenija ir (arba) trombocitopenija išlieka, o kitas gydymo kursas atidedamas dar 7 dienoms, tai reikia iširti kaulų čiulpus (kokią dalį juose sudaro ląstelės ir blastų procentą). Jeigu ląstelės sudaro $< 10\%$, dazatinibo vartojimą reikia laikinai nutraukti, kol ANS pasidarys $> 500/\mu l$ ($0,5 \times 10^9/l$), o tuomet galima jį tęsti ta pačia doze. Galimybę vėl pradėti vartoti dazatinibą galima svarstyti tada, kai ląstelės sudaro $> 10\%$ kaulų čiulpų.

Nehematologinės nepageidaujamos reakcijos

Vartojant dazatinibą pasireiškus vidutinio sunkumo (2 laipsnio) nehematologinei nepageidaujamai reakcijai, šio vaistinio preparato vartojimą reikia laikinai nutraukti, kol nepageidaujama reakcija praeis arba būklė pasidarys tokia kaip iki gydymo. Vėliau po pirmojo nepageidaujamos reakcijos epizodo gydymą reikia tęsti tokia pačia doze, o po pasikartojusio epizodo – sumažinta doze. Vartojant dazatinibą pasireiškus sunkiai (3 ar 4 laipsnio) nehematologinei nepageidaujamai reakcijai, šio vaistinio preparato reikia daugiau neskirti, kol ji praeis. Vėliau gydymą galima tęsti, tačiau sumažinus dozę atsižvelgiant į pradinį nepageidaujamos reakcijos sunkumą. Lėtinės fazės LML sergantiems pacientams, kurie vartojo 100 mg 1 kartą per parą, rekomenduojama sumažinti dozę iki 80 mg 1 kartą per parą, o paskui prireikus – iki 50 mg 1 kartą per parą. Progresavusios fazės LML arba Ph+ ŪLL sergantiems pacientams, kurie vartojo 140 mg 1 kartą per parą, rekomenduojama sumažinti dozę iki 100 mg 1 kartą per parą, o paskui prireikus – iki 50 mg 1 kartą per parą. Jeigu LML LF sergančiam vaikui pasireiškų nehematologinė nepageidaujama reakcija, tai reikia laikytis aukščiau pateiktų dozės mažinimo dėl hematologinių nepageidaujamų reakcijų rekomendacijų. Ph+ ŪLL sergantiems vaikams pasireiškus nehematologinių nepageidaujamų reakcijų, prireikus galima sumažinti dozę vienu laipteliu

remiantis aukščiau pateikiamomis dozės mažinimo dėl hematologinių nepageidaujamų reakcijų rekomendacijomis.

Pleuros efuzija

Diagnozavus pleuros efuziją, reikia laikinai nutraukti dazatinibo vartojimą, kol pacientas bus iširtas, išnyks simptomai arba būklė pasidarys tokia kaip iki gydymo. Jeigu per maždaug vieną savaitę paciento būklė nepagerėja, svarstyti gydymo diuretikais arba (ir) kortikosteroidais tikslingumas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Praėjus pirmajam epizodui, svarstyti galimybę vėl skirti tokią pačią dazatinibo dozę. Praėjus pasikartojusiam epizodui, skiriama vienu lygiu mažesnė dazatinibo dozė. Praėjus sunkiam (3 ar 4 laipsnio) epizodui, esant reikalui gydymą galima tęsti mažesne doze priklausomai nuo nepageidaujamos reakcijos pradinio sunkumo.

Dozės mažinimas kartu vartojant stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorių

Būtina vengti stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorių ir greipfrutų sulčių vartojimo kartu su Dasatinib Accordpharma (žr. 4.5 skyrių). Jei galima, pasirenkamas kitas vaistinis preparatas, kuris fermentų neslopina arba slopina juos minimaliai. Jeigu Dasatinib Accordpharma tenka vartoti kartu su stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriumi, reikia apsvarstyti poreikį sumažinti dozę:

- pacientams, kasdien vartojantiems vieną Dasatinib Accordpharma 140 mg tabletę – iki 40 mg per parą;
- pacientams, kasdien vartojantiems vieną Dasatinib Accordpharma 100 mg tabletę – iki 20 mg per parą;
- pacientams, kasdien vartojantiems vieną Dasatinib Accordpharma 70 mg tabletę – iki 20 mg per parą;

Jeigu pacientas vartoja 40 mg arba 60 mg Dasatinib Accordpharma per parą, būtina įvertinti poreikį laikinai (gydymo CYP3A4 inhibitoriumi laikotarpiui) nutraukti Dasatinib Accordpharma vartojimą arba sumažinti jo dozę pakeičiant tabletes dazatinibo miltelių geriamajai suspensijai (žr. dazatinibo miltelių geriamajai suspensijai Preparato charakteristikų santrauką). Baigus vartoti CYP3A4 inhibitorių, reikia palaukti maždaug savaitę, kol pasibaigs fermentų slopinimas, ir tik tada vėl pradėti vartoti Dasatinib Accordpharma.

Šios sumažintos Dasatinib Accordpharma dozės apskaičiuotos taip, kad plotas po kreive (AUC) būtų tokiose ribose kaip CYP3A4 inhibitorių neįvartojant. Vis dėlto klinikinių tokio dozės koregavimo pacientams, kartu vartojantiems stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorių, duomenų nėra. Jei pacientas netoleruoja sumažintos Dasatinib Accordpharma dozės, tai reikia nutraukti gydymą CYP3A4 inhibitoriumi arba gydymo juo laikotarpiu nevartoti Dasatinib Accordpharma. Baigus vartoti CYP3A4 inhibitorių, reikia palaukti maždaug savaitę, kol pasibaigs fermentų slopinimas, ir tik tada padidinti Dasatinib Accordpharma dozę.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Kliniškai reikšmingų su amžiumi susijusių farmakokinetikos skirtumų senyvu pacientų organizme nenustatyta. Specialių dozavimo rekomendacijų jiems nereikia.

Sutrikusi kepenų funkcija

Lengvo, vidutinio ar sunkaus laipsnio kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams galima vartoti rekomenduojamą pradinę dozę. Vis dėlto pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, Dasatinib Accordpharma skiriama atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Dazatinibo klinikinių tyrimų su pacientais, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi, neatlikta: į naujai diagnozuotos lėtinės fazės LML tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kurių serume kreatinino koncentracija daugiau kaip 3 kartus viršijo viršutinę normos ribą, o į lėtinės fazės LML, kai liga buvo atspari ankstesniam gydymui imatinibu arba pacientas jo netoleravo, tyrimus – pacientai, kurių serume kreatinino koncentracija daugiau kaip 1,5 karto viršijo viršutinę normos ribą. Dazatinibo ir jo metabolitų inkstų klirensas sudaro mažiau kaip 4 %, todėl inkstų nepakankamumas bendro organizmo klirenso sumažėjimo neturėtų sukelti.

Vartojimo metodas

Dasatinib Accordpharma reikia vartoti per burną.

Plėvele dengtų tablečių negalima traiškyti, skaldyti ar kramtyti, kad būtų išgerta tiksli dozė ir mažesnė kontakto su oda rizika, jas reikia nuryti nepažeistas. Plėvele dengtų tablečių negalima disperguoti, kadangi tuomet ekspozicija būtų mažesnė negu jas nurijus nepažeistas. Dazatinibo milteliai geriamajai suspensijai taip pat tinka Ph+ LML LF ir Ph+ ŪLL sergantiems vaikams bei LML LF sergantiems suaugusiesiems, kurie negali nuryti tablečių.

Dasatinib Accordpharma galima vartoti valgant arba kitu laiku, visada ryte arba visada vakare (žr. 5.2 skyrių). Dasatinib Accordpharma negalima vartoti kartu su greipfrutais arba jų sultimis (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai (-sioms) arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei (-ėms) medžiagai (-oms).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kliniškai reikšminga sąveika

Dazatinibas yra citochromo P450 (CYP) 3A4 substratas ir inhibitorius, todėl galima jo sąveika su kartu vartojamais vaistiniais preparatais, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A4, arba kurie keičia šio fermento aktyvumą (žr. 4.5 skyrių).

Kartu su dazatinibu vartojant vaistinių preparatų ar kitų medžiagų, galinčių slopinti CYP3A4 (pvz., ketokonazolą, itraconazolą, eritromiciną, klaritromiciną, ritonavirą, telitromiciną, greipfrutų sulčių), gali padidėti dazatinibo ekspozicija. Dėl to vaistinių preparatų, kurie stipriai slopina CYP3A4, kartu su dazatinibu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Kartu vartojant vaistinius preparatus, kurie indukuoja CYP3A4 (pvz., deksametazoną, fenitoiną, karbamazepiną, rifampiciną, fenobarbitalį ar augalinius preparatus, kurių sudėtyje yra *Hypericum perforatum*, taip pat vadinamo jonažole), gali gerokai sumažėti dazatinibo ekspozicija ir padidėti vaistinio preparato neveiksmingumo pavojus. Dėl to vartojimui kartu su dazatinibu reikia parinkti tokius kitus vaistinius preparatus, kurių tikimybė indukuoti CYP3A4 yra mažesnė (žr. 4.5 skyrių).

Kartu vartojant dazatinibą, gali padidėti CYP3A4 substratų ekspozicija. Dėl to kartu su CYP3A4 substratais, kurių terapinis indeksas siauras (pvz., astemizolą, terfenadinu, cisapridu, pimozidu, chinidinu, bepridiliu ar skalsių alkaloidais – ergotaminu ar dihidroergotaminu), dazatinibo skiriama atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Kartu vartojant histamino-2 (H₂) antagonistą (pvz., famotidiną), protonų siurblio inhibitorių (pvz., omeprazolą), aliuminio hidroksidą arba magnio hidroksidą, gali sumažėti dazatinibo ekspozicija. Dėl to H₂ antagonistų ir protonų siurblio inhibitorių kartu su šiuo vaistiniu preparatu vartoti nerekomenduojama, o aliuminio hidroksido ir magnio hidroksido preparatų negalima gerti 2 val. iki dazatinibo vartojimo ir 2 val. po jo (žr. 4.5 skyrių).

Ypačingos populiacijos

Remiantis vienkartinės dozės farmakokinetikos tyrimo duomenimis, lengvo, vidutinio ar sunkaus laipsnio kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams galima vartoti rekomenduojamą pradinę dozę (žr. 5.2 skyrių). Dėl klinikinio tyrimo apribojimų kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams skiriant dazatinibo rekomenduojamos atsargumo priemonės.

Svarbios nepageidaujamos reakcijos

Kaulų čiulpy slopinimas

Vartojant dazatinibą, pasireiškia anemija, neutropenija ir trombocitopenija (progresavusia LML arba Ph+ ŪLL sergantiems pacientams anksčiau ir dažniau negu sergantiems lėtinės fazės LML).

Progresavusios fazės LML arba Ph+ ŪLL sergantiems suaugusiesiems taikant monoterapiją dazatinibu, visų kraujo ląstelių skaičių reikia tirti kas savaitę pirmuosius 2 mėn., o vėliau kas mėnesį ir pagal klinikinį poreikį. Lėtinės fazės LML sergantiems suaugusiesiems ir vaikams visų kraujo ląstelių skaičių pirmąsias 12 savaitių reikia tirti kas 2 savaites, o paskui – kas 3 mėn. ir pagal klinikinį poreikį. Ph+ ŪLL sergantiems vaikams, gydomiems dazatinibu ir chemoterapijos deriniu, visų kraujo ląstelių skaičių reikia tirti prieš kiekvieną chemoterapijos kursą ir pagal klinikinį poreikį. Konsoliduojamosios chemoterapijos kursų metu visų kraujo ląstelių skaičių reikia tirti kas 2 dienas, kol jis sunormalės (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Kaulų čiulpų funkcijos susilpnėjimas paprastai būna laikinas ir dažniausiai praeina laikinai nutraukus dazatinibo vartojimą arba sumažinus jo dozę.

Kraujavimas

5 iš 548 dazatinibo vartojusių pacientų (1 %), kurie sirgo lėtinės fazės LML, užfiksuotas 3 ar 4 laipsnio kraujavimas. Progresavusios fazės LML sergančių pacientų klinikinių tyrimų metu stiprus kraujavimas centrinėje nervų sistemoje (CNS) užfiksuotas 1 % pacientų, vartojusių rekomenduojamą dazatinibo dozę (n = 304). 1 atvejis baigėsi mirtimi (jis buvo susijęs su 4 laipsnio trombocitopenija pagal bendrusius toksiškumo kriterijus [angl. *Common Toxicity Criteria, CTC*]). 3 ar 4 laipsnio kraujavimas virškinimo trakte prasidėjo 6 % progresavusios fazės LML sirgusių pacientų, dėl jo dažniausiai reikėdavo laikino gydymo nutraukimo ir transfuzijų. Kitoks 3 ar 4 laipsnio kraujavimas pasireiškė 2 % progresavusios fazės LML sirgusių pacientų. Dauguma hemoraginių nepageidaujamų reakcijų šiems pacientams dažniausiai būdavo susijusios su 3 ar 4 laipsnio trombocitopenija (žr. 4.8 skyrių). Be to, trombocitų tyrimų *in vitro* ir *in vivo* duomenys leidžia daryti prielaidą, kad dazatinibas laikinai paveikia trombocitų aktyvaciją.

Jei pacientui kartu būtina vartoti trombocitų funkciją slopinančius vaistinius preparatus arba antikoagulantus, reikia imtis atsargumo priemonių.

Skysčių susilaikymas

Dazatinibo vartojimas yra susijęs su skysčių susilaikymu. III fazės klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo naujai diagnozuota lėtinės fazės LML sirgę pacientai, per ne trumpesnę kaip 60 mėn. stebėjimo laikotarpį 3 ar 4 laipsnio skysčių susilaikymas užfiksuotas 13 (5 %) dazatinibo vartojusių pacientų ir 2 (1 %) imatinibo grupės pacientams (žr. 4.8 skyrių). Tarp visų rekomenduojamą dazatinibo dozę vartojusių pacientų, kurie sirgo lėtinės fazės LML (n = 548), didelio laipsnio skysčių susilaikymas pasireiškė 32 pacientams (6 %). Progresavusios fazės LML ar Ph+ ŪLL sergančių pacientų klinikinių tyrimų metu 3 ar 4 laipsnio skysčių susilaikymas nustatytas 8 % pacientų (7 % pasireiškė 3 ar 4 laipsnio pleuros efuzija, 1 % – 3 ar 4 laipsnio perikardo efuzija), vartojusių rekomenduojamą dazatinibo dozę (n = 304). 3 ar 4 laipsnio plaučių edema ir plaučių hipertenzija pasireiškė po 1 % šių pacientų.

Nustačius pleuros efuziją galinčių rodyti simptomų (pvz., dusulį arba sausą kosulį), pacientui reikia atlikti krūtinės ląstos rentgenogramą. Dėl 3 ar 4 laipsnio pleuros efuzijos gali tekti atlikti torakocentezę ir gydyti deguonimi. Su skysčių susilaikymu susijusios nepageidaujamos reakcijos paprastai buvo koreguojamos palaikomosiomis priemonėmis, įskaitant diuretikus ir trumpus steroidų kursus (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). 65 metų ir vyresniems pacientams pleuros efuzijos, dusulio, kosulio, perikardo efuzijos ir stazinio širdies nepakankamumo tikimybė yra didesnė negu jaunesniems pacientams, todėl juos reikia atidžiai stebėti. Buvo pranešta apie chilotorakso atvejus pacientams, kuriems pasireiškė pleuros efuzija (žr. 4.8 skyrių).

Plaučių arterijos hipertenzija (PAH)

Gauta pranešimų apie vartojant dazatinibą pasireiškusią PAH (prekapiliarinę plaučių arterijos hipertenziją, patvirtintą kateterizuojant dešinę širdies pusę) (žr. 4.8 skyrių). Šiais atvejais apie PAH pranešta pradėjus vartoti dazatinibą ir taip pat jį vartojus ilgiau kaip metus.

Prieš skiriant dazatinibo, reikia iširti, ar nėra širdies ir plaučių ligų požymių ir simptomų. Pradedant gydymą, reikia atlikti ultragarsinį tyrimą kiekvienam pacientui, kuriam yra širdies ligos simptomų, ir apsvačius tiems pacientams, kuriems yra širdies ar plaučių ligos rizikos veiksnių. Jeigu, pradėjus gydymą dazatinibu, pacientui pasireiškia dusulys ir nuovargis, tai reikia iširti, ar nėra dažnai pasitaikančių priežasčių (pvz., pleuros efuzijos, plaučių edemos, anemijos arba plaučių infiltracijos).

Laikantis nehematologinių nepageidaujamų reakcijų gydymo rekomendacijų (žr. 4.2 skyrių), tokiu atveju reikia sumažinti dazatinibo dozę arba laikinai nutraukti jo vartojimą, kol bus baigti šie tyrimai. Nenustačius kitos priežasties arba jei sumažinus šio vaistinio preparato dozę ar jo vartojimą laikinai nutraukus būklė nepagerėja, reikia atsižvelgti į PAH diagnozės galimybę. PAH diagnozuojama laikantis standartinės praktikos rekomendacijų. Patvirtinus PAH diagnozę, dazatinibo vartojimą reikia nutraukti visam laikui. Pacientai, kuriems diagnozuota PAH, stebimi ir gydomi laikantis standartinės praktikos rekomendacijų. Pacientų, kuriems pasireiškė PAH, hemodinamikos ir klinikiniai rodikliai pagerėjo nutraukus dazatinibo vartojimą.

QT pailgėjimas

Tyrimų *in vitro* duomenimis, dazatinibas gali pailginti širdies skilvelių repoliarizacijos trukmę (QT intervalą) (žr. 5.3 skyrių). Naujai diagnozuotos lėtinės fazės LML III fazės tyrimo metu per ne trumpesnę kaip 60 mėn. stebėjimo laikotarpį gauta pranešimų apie koreguoto QT intervalo (QTc) pailgėjimą kaip nepageidaujamą reakciją, pasireiškusią vienam (< 1 %) iš 258 dazatinibą ir vienam (< 1 %) iš 258 imatinibą vartojusių pacientų. Dazatinibą vartojusių pacientų QTcF (QTc Fridericia metodu) pokyčio, palyginus su buvusiu iki gydymo, mediana buvo 3,0 ms, vartojusių imatinibą – 8,2 ms. Po vieną abiejų grupių pacientą (< 1 %) nustatytas QTcF > 500 ms. II fazės klinikinių tyrimų metu 865 leukemija sergusiems pacientams vartojus dazatinibą vidutinis QTcF koreguoto QT intervalo pokytis (palyginus su buvusiu iki gydymo) buvo 4-6 ms, visų pagrindinių pokyčių 95 % pasikliautiną viršutinę ribą buvo < 7 ms (žr. 4.8 skyrių).

15 iš 2 182 ankstesniam gydymui imatinibu atsparia liga sergusių arba jo netoleravusių pacientų (1 %), vartojusių dazatinibą klinikinių tyrimų metu, kaip nepageidaujama reakcija užfiksuotas koreguoto QT pailgėjimas. 21 iš jų (1 %) QTcF buvo > 500 ms.

Esant pailgėjusiam QT intervalui arba jo pailgėjimo pavojui (hipokalemija ar hipomagnezemija, įgimtas ilgo QT sindromas, vartojami nuo aritmijos ar kiti galintys pailginti QT vaistiniai preparatai, suvartota didelė kumuliacinė antraciklinų dozė), dazatinibo skiriama atsargiai. Prieš skiriant dazatinibo, hipokalemiją ar hipomagnezemiją reikia sureguliuoti.

Širdies nepageidaujamos reakcijos

Atsitiktinės atrankos dazatinibo klinikiniame tyrime dalyvavo 519 pacientų, sergusių naujai diagnozuota lėtinės fazės LML (buvo įtraukiami ir sirgę širdies ligomis). Gauta pranešimų apie vartojant dazatinibą pasireiškusias širdies nepageidaujamas reakcijas – stazinę širdies nepakankamumą ar sutrikusią širdies funkciją, perikardo efuziją, aritmijas, palpitaciją, QT pailgėjimą bei miokardo infarktą (buvo ir mirties atvejų). Širdies nepageidaujamų reakcijų dažniau nustatyta pacientams, turėjusiems atitinkamų rizikos veiksnių arba sergantiems širdies ligomis. Dėl to jei nustatyta rizikos veiksnių (pvz., hipertenzija, hiperlipidemija, diabetas) arba pacientas serga ar yra sirgęs širdies liga (pvz., daryta perkutaninė koronarinė intervencija, dokumentuota išeminė širdies liga), tai būtina atidžiai stebėti, ar nepasireiškė sutrikusiai širdies funkcijai būdingų klinikinių požymių ar simptomų (pvz., krūtinės skausmas, dusulys, prakaitavimas).

Jeigu pasireiškė šių klinikinių požymių ar simptomų, gydytojui patartina laikinai nutraukti gydymą dazatinibu ir įvertinti kitokio specifinio LML gydymo poreikį. Jiems praėjus prieš vėl skiriant dazatinibo reikia atlikti funkcijos tyrimus. Jeigu nepageidaujama reakcija buvo lengvo ar vidutinio sunkumo (2 ar mažesnio laipsnio), tai galima vėl skirti tokią pačią, o jeigu sunki (3 ar didesnio laipsnio) – mažesnio lygio dazatinibo dozę (žr. 4.2 skyrių). Toliau gydomų pacientų būklę reikia periodiškai tirti.

Nekompensuotomis ar reikšmingomis širdies ir kraujagyslių ligomis sergantys pacientai į klinikinius tyrimus būdavo neįtraukiami.

Trombinė mikroangiopatija (TMA)

BCR-ABL tirozino kinazės inhibitoriai buvo siejami su trombine mikroangiopatija (TMA), įskaitant dazatinibo pavienių atvejų pranešimus (žr. 4.8 skyrių). Jei pacientams vartojusiems dazatinibo pasireiškė laboratoriniai arba klinikiniai radiniai susiję su TMA, gydymą dazatinibu reikia nutraukti ir turi būti atliktas išsamus TMA, įskaitant ADAMTS13 aktyvumo ir anti-ADAMTS13-antikūno

nustatymo, ištyrimas. Jei anti-ADAMTS13-antikūnas yra padidėjęs kartu su mažu ADAMTS13 aktyvumu, gydymas Dasatinib Accordpharma neturėtų būti atnaujintas.

Hepatitis B reaktyvacija

Hepatitis B reaktyvacijos atvejų nustatyta pacientams, kurie yra ilgalaikiai šio viruso nešiotojai, po to, kai šie pacientai pavartojo BCR-ABL tirozinkinazės inhibitorių. Kai kuriais atvejais tai sukėlė ūminį kepenų nepakankamumą arba žaibinį hepatitą, dėl kurio pacientui teko persodinti kepenis arba pacientas mirė. Prieš pradėdant gydymą dasatinibu, reikia iširti, ar pacientas neužsikrėtęs HBV. Prieš pradėdant gydyti pacientus, kuriems nustatytas serologiškai teigiamas hepatitas B (įskaitant aktyviai liga sergančius pacientus), ir dėl pacientų, kuriems gydymo laikotarpiu nustatyta HBV infekcija, reikia pasitarti su kepenų ligų ekspertais ir hepatitą B gydančiais gydytojais specialistais. Terapijos laikotarpiu ir kelis mėnesius po terapijos pabaigos reikia atidžiai stebėti, ar HBV nešiotojams, kuriems būtinas gydymas dasatinibu, nepasireiškia aktyvios HBV infekcijos požymiai ir simptomai (žr. 4.8 skyrių).

Poveikis vaikų augimui ir vystymuisi

Tiriant dasatinibo poveikį Ph+ LML LF sergantiems vaikams, anksčiau patyrusiems atsparumą imatinibui arba jo netoleravimą, bei anksčiau negydytiems Ph+ LML LF sergantiems vaikams, per bent dvejus gydymo metus su juo susijusių kaulų augimo ir vystymosi sutrikimų užfiksuota 6 pacientams (4,6 %), iš jų 1 – stipriai išreikštas (3 laipsnio augimo sulėtėjimas). Tarp šių 6 atvejų buvo epifizinių kremzlių susiliejimo uždelsimas, osteopenija, sulėtėjęs augimas ir ginekomastija (žr. 5.1 skyrių). Vis dėlto esant lėtinei ligai (LML ar kitai) interpretuoti šiuos rezultatus sudėtinga ir reikia stebėti ilgai.

Dasatinib Accordpharma derinio su chemoterapija poveikio naujai diagnozuota Ph+ ŪLL sergantiems vaikams tyrimų metu per iki 2 metų laikotarpį su gydymu susijusių kaulų augimo ir vystymosi nepageidaujamų reiškinių užfiksuota 1 pacientui (0,6 %). Šis atvejis buvo 1 laipsnio osteopenija.

Klinikinių tyrimų metu dasatinibu gydomiems pediatrinėms pacientams buvo pastebėtas augimo sulėtėjimas (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama stebėti vaikų pacientų kaulų augimą ir vystymąsi.

Pagalbinės medžiagos

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės monohidrato, todėl jo negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Izopropilo alkoholis

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra izopropilo alkoholio likučių, atsiradusių gamybos proceso metu.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Veikliosios medžiagos, kurios gali didinti dasatinibo koncentraciją plazmoje

Tyrimų *in vitro* duomenimis, dasatinibas yra CYP3A4 substratas. Kartu vartojant dasatinibą ir vaistinių preparatų ar kitų medžiagų, galinčių slopinti CYP3A4 (pvz., ketokonazolą, itrakonazolą, eritromiciną, klaritromiciną, ritonavirą, telitromiciną, greipfrutų sulčių), gali padidėti dasatinibo ekspozicija, todėl kartu su dasatinibu stipriai CYP3A4 slopinančių vaistinių preparatų sisteminiais būdais vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Eksperimentų *in vitro* duomenimis, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms maždaug 96% dasatinibo būna prisijungusio prie plazmos baltymų. Dasatinibo sąveikos su kitais vaistiniais preparatais, kurie būna prisijungę prie baltymų, tyrimų neatlikta. Ryšio su baltymais nutraukimo tikimybė ir jo klinikinė reikšmė nežinoma.

Veikliosios medžiagos, kurios gali mažinti dasatinibo koncentraciją plazmoje

Dasatinibo išgėrus prieš tai 8 dienas kas vakarą vartojus po 600 mg rifampicino, kuris stipriai indukuoja CYP3A4, dasatinibo AUC buvo 82 % mažesnis. Kiti vaistiniai preparatai, kurie didina

CYP3A4 aktyvumą (pvz., deksametazonas, fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis ir augaliniai preparatai, kurių sudėtyje yra *Hypericum perforatum*, dar vadinamo jonažole), taip pat gali pagreitinti dazatinibo metabolizmą ir sumažinti jo koncentraciją plazmoje. Dėl to vaistinių preparatų, kurie stipriai indukuoja CYP3A4, kartu su dazatinibu vartoti nerekomenduojama. Jei reikia vartoti rifampiciną arba kitą CYP3A4 induktorių, būtina pasirinkti kitus vaistinius preparatus, kurie fermentus indukuoja silpniau. Kartu su dazatinibu galima vartoti deksametazoną, kuris silpnai indukuoja CYP3A4, tikėtinas dazatinibo AUC sumažėjimas maždaug 25 %, kai kartu vartojamas deksametazonas, kuris neturėtų būti reikšmingas klinikai.

Histamino-2 antagonistai ir protonų siurblio inhibitoriai

Ilgai slopinus skrandžio rūgšties sekreciją H₂ antagonistais arba protonų siurblio inhibitoriais (pvz., famotidinu ar omeprazolu), tikėtinas dazatinibo ekspozicijos sumažėjimas. Su sveikais asmenimis atlikto vienos dozės tyrimo metu, pavartojus famotidino 10 val. prieš geriant vieną dazatinibo dozę, dazatinibo ekspozicija sumažėjo 61 %. Tyrimo metu 14 sveikų asmenų 4 paras vartojus 40 mg omeprazolo dozę susidarė jo pusiausvyrinė koncentracija; paskui po 22 val. jiems pavartojus vieną 100 mg dazatinibo dozę dazatinibo AUC buvo mažesnė 43 %, o C_{max} – 42 %. Dazatinibą vartojantiems pacientams vietoje H₂ antagonistų ar protonų siurblio inhibitorių svarstyti rūgštį neutralizuojančių vaistinių preparatų vartojimas (žr. 4.4 skyrių).

Rūgštį neutralizuojantys vaistiniai preparatai

Neklinikiniais duomenimis, dazatinibo tirpumas priklauso nuo terpės pH. Sveikiems asmenims rūgštį neutralizuojantys vaistiniai preparatai (aliuminio hidroksidas, magnio hidroksidas) sumažino AUC po vienkartinės dazatinibo dozės 55%, C_{max} – 58%. Rūgštį neutralizuojančių vaistinių preparatų, išgertų likus 2 val. iki vienkartinės dazatinibo dozės, reikšmingos įtakos dazatinibo koncentracijai ar ekspozicijai nepastebėta. Taigi, šių vaistinių preparatų galima gerti likus ne mažiau kaip 2 val. iki dazatinibo vartojimo ir ne anksčiau kaip 2 val. po jo (žr. 4.4 skyrių).

Veikliosios medžiagos, kurių koncentracija plazmoje gali pakisti dėl dazatinibo poveikio

Kartu vartojant dazatinibą, gali padidėti CYP3A4 substratų ekspozicija. Su sveikais savanoriais atlikto tyrimo metu vienkartinė 100 mg dazatinibo dozė padidino CYP3A4 substrato simvastatino AUC 20 %, o C_{max} – 37 %. Nepaneigta galimybė, kad atitinkamas daugkartinių dazatinibo dozių poveikis yra stipresnis. Dėl to CYP3A4 substratų, kurių terapinis indeksas siauras (pvz., astemizolo, terfenadino, cisaprido, pimozido, chinidino, bepridilo ir skalsių alkaloidų – ergotamino, dihidroergotamino), kartu su dazatinibu skiriama atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

In vitro tyrimų duomenys rodo galimą tarpusavio sąveiką su CYP3A4 substratais (pvz., gliutazonais) pavojų.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Lytiškai aktyvūs vyrai ir vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu.

Nėštumas

Remiantis patyrimu su žmonėmis įtariama, kad dazatinibas sukelia formavimosi ydų (nervinio vamzdelio defektų) ir kenksmingą farmakologinį poveikį vaisiui, jei vartojamas nėštumo metu. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Dazatinibo nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti dazatinibu. Jei dazatinibas vartojamas nėštumo laikotarpiu, pacientę būtina informuoti apie galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Duomenų apie dazatinibo išskyrimą į žmogaus ar gyvūnų pieną nepakanka. Dazatinibo fizinės-cheminės savybės bei turimi farmakodinamikos ir toksikologijos duomenys rodo galimą šio vaistinio preparato išskyrimą į pieną. Pavojaus žindomam kūdikiui galimybės atmesti negalima. Dazatinibo vartojimo laikotarpiui žindymą būtina nutraukti.

Vaisingumas

Gyvūnų tyrimų metu dazatinibas neveikė žiurkių patinų ir patelių vaisingumo (žr. 5.3 skyrių). Gydytojai ir kiti sveikatos priežiūros specialistai turi patarti atitinkamo amžiaus vyrams dėl galimo dazatinibo poveikio vaisingumui ir šis patarimas gali apimti spermos atidavimo saugojimui apsvarstymą.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dazatinibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientą reikia įspėti, kad vartojant dazatinibą gali pasireikšti nepageidaujamų reakcijų (pvz., svaigulys arba neryškus matymas), todėl vairuoti automobilį ar valdyti mechanizmus rekomenduojama atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Žemiau pateikiami duomenys gauti taikant monoterapiją visomis dazatinibo dozėmis, tirtomis klinikinių tyrimų metu (N = 2900). Jas vartojo 324 suaugusieji, sirgę naujai diagnozuota lėtinės fazės LML, 2388 suaugusieji, sirgę lėtinės arba progresavusios fazės LML arba Ph+ ŪLL ir anksčiau patyrę atsparumą imatinibui arba jo netoleravimą, bei 188 vaikai.

2712 suaugusių pacientų, sirgusių lėtinės fazės LML, progresavusios fazės LML arba Ph+ ŪLL, gydymo trukmės mediana buvo 19,2 mėn. (diapazonas – 0-93,2 mėn.). Randomizuoto tyrimo metu naujai diagnozuota lėtinės fazės LML sirgusių pacientų gydymo trukmės mediana buvo maždaug 60 mėn. 1618 suaugusių pacientų, sirgusių lėtinės fazės LML, gydymo trukmės mediana buvo 29 mėn. (diapazonas – 0-92,9 mėn.). 1094 suaugusių pacientų, sirgusių LML arba Ph+ ŪLL, gydymo trukmės mediana buvo 6,2 mėn. (diapazonas – 0-93,2 mėn.). 188 pacientų, dalyvavusių pediatriškuose tyrimuose, gydymo trukmės mediana buvo 26,3 mėn. (diapazonas – 0-99,6 mėn.). 130 lėtinės fazės LML sirgusių vaikų, vartojusių dazatinibo, pogrupio gydymo trukmės mediana buvo 42,3 mėn. (diapazonas – 0,1-99,6 mėn.).

Daugumai dazatinibą vartojusių pacientų įvairiu laiku pasireiškė nepageidaujamų reakcijų. 520 iš 2712 (19 %) visų dazatinibą vartojusių suaugusiųjų pacientų užfiksuota nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių teko nutraukti gydymą.

Bendras dazatinibo saugumo pobūdis Ph+ LML LF sergančių vaikų populiacijai buvo panašus kaip suaugusiųjų (nepriklausomai nuo farmacinės formos), tik vaikams neužfiksuota perikardo efuzijos, pleuros efuzijos, plaučių edemos ir plaučių hipertenzijos atvejų. 2 iš 130 (1,5 %) dazatinibą vartojusių vaikų, sirgusių LML LF, pasireiškė nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių teko nutraukti gydymą.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

Žemiau išvardytos nepageidaujamos reakcijos (išskyrus laboratorinių duomenų pokyčius), pastebėtos dazatinibo monoterapijos klinikinių tyrimų metu ir šį vaistinį preparatą pateikus į rinką (žr. 5 lentelę). Jos pateikiamos pagal organų sistemų grupes ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis, gautus vaistinį preparatą pateikus į rinką).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

5 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Infekcijos ir infestacijos	
<i>Labai dažnas:</i>	infekcija (bakterinė, virusinė, grybelinė, nepatikslinta).

<i>Dažnas:</i>	pneumonija (bakterinė, virusinė, grybelinė), viršutinių kvėpavimo takų infekcija ar uždegimas, <i>Herpes</i> viruso infekcija (įskaitant citomegalo viruso (CMV) infekciją), enterokolitinė infekcija, sepsis (buvo ir nedažnų mirties atvejų).
<i>Dažnis nežinomas:</i>	hepatito B reaktyvacija.
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
<i>Labai dažnas:</i>	susilpnėjusi kaulų čiulpų funkcija (įskaitant anemiją, neutropeniją, trombocitopeniją).
<i>Dažnas:</i>	febrilinė neutropenija.
<i>Nedažnas:</i>	limfadenopatija, limfopenija.
<i>Retas:</i>	grynoji eritrocitų aplazija.
Imuninės sistemos sutrikimai	
<i>Nedažnas:</i>	padidėjęs jautrumas (įskaitant mazginę eritemą).
<i>Retas:</i>	anafilaksinis šokas.
Endokrininiai sutrikimai	
<i>Nedažnas:</i>	hipotirozė.
<i>Retas:</i>	hipertirozė, tiroiditas.
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
<i>Dažnas:</i>	apetito sutrikimai ^a , hiperurikemija.
<i>Nedažnas:</i>	naviko lizės sindromas, dehidratacija, hipoalbuminemija, hipercholesterolemija.
<i>Retas:</i>	cukrinis diabetas.
Psichikos sutrikimai	
<i>Dažnas:</i>	depresija, nemiga.
<i>Nedažnas:</i>	nerimas, sumišimo būklė, nuotaikos labilumas, susilpnėjęs lytinis potraukis.
Nervų sistemos sutrikimai	
<i>Labai dažnas:</i>	galvos skausmas.
<i>Dažnas:</i>	neuropatija (įskaitant periferinę neuropatiją), svaigulys, disgeuzija, mieguistumas.
<i>Nedažnas:</i>	kraujavimas CNS ^{*b} , sinkopė, drebulys, amnezija, sutrikusi pusiausvyra.
<i>Retas:</i>	smegenų kraujagyslių priepuolis, praeinantysis smegenų išemijos priepuolis, traukuliai, optinis neuritas, VII-ojo nervo paralyžius, demencija, ataksija.
Akių sutrikimai	
<i>Dažnas:</i>	regos sutrikimai (sutrikusi rega, neryški rega, sumažėjęs regos aštrumas), sausos akys.
<i>Nedažnas:</i>	sutrikęs matymas, konjunktyvitas, šviesos baimė, padidėjęs ašarojimas.
Ausų ir labirintų sutrikimai	
<i>Dažnas:</i>	ūžesys (<i>tinnitus</i>).
<i>Nedažnas:</i>	sutrikusi klausa, galvos svaigimas.
Širdies sutrikimai	
<i>Dažnas:</i>	stazinis širdies nepakankamumas ar širdies disfunkcija ^{*c} , perikardo efuzija*, aritmija (įskaitant tachikardiją), palpitacija.
<i>Nedažnas:</i>	miokardo infarktas (buvo ir mirties atvejų)*, pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje*, perikarditas, skilvelinė aritmija (įskaitant skilvelinę tachikardiją), krūtinės angina, kardiomegalija, nenormalus T dantelis elektrokardiogramoje, padidėjusi troponino koncentracija.
<i>Retas:</i>	plautinė širdis, miokarditas, ūminis koronarinis sindromas, širdies sustojimas, pailgėjęs PR intervalas elektrokardiogramoje, išeminė širdies liga, pleuroperikarditas.
<i>Dažnis nežinomas:</i>	prieširdžių virpėjimas / plazdėjimas.
Kraujagyslių sutrikimai	
<i>Labai dažnas:</i>	kraujavimas ^{*d} .

<i>Dažnas:</i>	hipertenzija, veido ir kaklo raudonis.
<i>Nedažnas:</i>	hipotenzija, tromboflebitas, trombozė.
<i>Retas:</i>	giliųjų venų trombozė, embolija, blyškumas (<i>livedo reticularis</i>).
<i>Dažnis nežinomas:</i>	trombinė mikroangiopatija.
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
<i>Labai dažnas:</i>	pleuros efuzija*, dusulys.
<i>Dažnas:</i>	plaučių edema*, plaučių hipertenzija*, plaučių infiltracija, pneumonitas, kosulys.
<i>Nedažnas:</i>	plaučių arterijos hipertenzija, bronchų spazmas, astma, chilotoraksas*.
<i>Retas:</i>	plaučių embolija, ūminis respiracinio distreso sindromas.
<i>Dažnis nežinomas:</i>	intersticinė plaučių liga.
Virškinimo trakto sutrikimai	
<i>Labai dažnas:</i>	viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas.
<i>Dažnas:</i>	kraujavimas virškinimo trakte*, kolitas (įskaitant neutropeninį), gastritas, gleivinės uždegimas (įskaitant mukozitą / stomatitą), dispepsija, pilvo pūtimas, vidurių užkietėjimas, burnos ertmės minkštųjų audinių sutrikimai.
<i>Nedažnas:</i>	pankreatitas (įskaitant ūminį), viršutinės virškinimo trakto dalies opa, ezofagitas, ascitas*, išeminės angos įplėša, disfagija, reflukso iš skrandžio į stemplę liga.
<i>Retas:</i>	baltymų netekimo gastroenteropatija, žarnų nepraeinamumas, išangės fistulė.
<i>Dažnis nežinomas:</i>	mirtinas kraujavimas virškinimo trakte*.
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
<i>Nedažnas:</i>	hepatitas, cholecistitas, tulžies stazė.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
<i>Labai dažnas:</i>	odos išbėrimas ^e .
<i>Dažnas:</i>	alopecija, dermatitas (įskaitant egzemą), niežulys, spuogai, sausa oda, dilgėlinė, hiperhidrozė.
<i>Nedažnas:</i>	neutrofilinė dermatozė, padidėjęs jautrumas šviesai, sutrikusi pigmentacija, poodinės ląstelių uždegimas, odos opa, pūslinės būklės, nagų sutrikimai, delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, plaukų sutrikimai.
<i>Retas:</i>	leukocitoklastinis vaskulitas, odos fibrozė.
<i>Dažnis nežinomas:</i>	Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas ^f .
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
<i>Labai dažnas:</i>	griaučių raumenų skausmas ^g .
<i>Dažnas:</i>	artralgija, mialgija, raumenų silpnumas, griaučių raumenų stingulys, raumenų spazmas.
<i>Dažnis nežinomas:</i>	rabdomiolizė, osteonekrozė, raumenų uždegimas, tendinitas, artritas.
<i>Retas:</i>	epifizinių kremzlių susiliejimo uždelsimas ^h , sulėtėjęs augimas ^h .
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
<i>Nedažnas:</i>	Sutrikusi inkstų funkcija (įskaitant inkstų nepakankamumą), dažnas šlapinimasis, proteinurija.
<i>Dažnis nežinomas:</i>	nefrozinis sindromas.
Būklės nėštumo, pogimdyminių ir perinatalinių laikotarpiu	
<i>Retas:</i>	persileidimas.
Lytinės sistemos ir krūtys sutrikimai	
<i>Nedažnas:</i>	ginekomastija, sutrikusios menstruacijos.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	

<i>Labai dažnas:</i>	periferinė edema ⁱ , nuovargis, karščiavimas, veido edema ^l .
<i>Dažnas:</i>	astenija, skausmas, krūtinės skausmas, išplitusi edema ^{*k} , šaltkrėtis.
<i>Nedažnas:</i>	bendras negalavimas, kitokia paviršinė edema ^l .
<i>Retas:</i>	sutrikusi eiseną.
Tyrimai	
<i>Dažnas:</i>	sumažėjęs kūno svoris, padidėjęs kūno svoris.
<i>Nedažnas:</i>	padidėjusi kreatino fosfokinazės koncentracija kraujyje, padidėjęs gama glutamiltransferazės aktyvumas.
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
<i>Dažnas:</i>	sumušimas.

- ^a Sumažėjęs apetitas, ankstyvas sotumas, padidėjęs apetitas.
- ^b Kraujavimas centrinėje nervų sistemoje, smegenų hematoma, kraujavimas į smegenis, ekstraduralinė hematoma, intrakranialinis kraujavimas, hemoraginis insultas, subarahnoidalinis kraujavimas, subduralinė hematoma ir subduralinis kraujavimas.
- ^c Padidėjusi smegenų natriurezinio peptido koncentracija, skilvelių disfunkcija, kairiojo skilvelio disfunkcija, dešiniojo skilvelio disfunkcija, širdies nepakankamumas, ūminis širdies nepakankamumas, lėtinis širdies nepakankamumas, stazinis širdies nepakankamumas, kardiomiopatija, stazinė kardiomiopatija, diastolinė disfunkcija, sumažėjusi išstūmimo frakcija ir skilvelių nepakankamumas, kairiojo skilvelio nepakankamumas, dešiniojo skilvelio nepakankamumas, skilvelių hipokinezė.
- ^d Neskaitant kraujavimo į virškinimo traktą ir CNS; šios nepageidaujamos reakcijos nurodytos pagal organizmo sistemą atitinkamai prie virškinimo trakto sutrikimų ir nervų sistemos sutrikimų.
- ^e Vaistinis išbėrimas, eritema, daugiaformė eritema, eritrozė, eksfoliacinis išbėrimas, išplitusi eritema, genitalijų išbėrimas, raudonoji miliarija, milija, miliarija, pustulinė psoriazė, išbėrimas, eriteminis išbėrimas, folikulinis išbėrimas, išplitęs išbėrimas, išbėrimas dėmelėmis, išbėrimas dėmelėmis ir papulėmis, išbėrimas papulėmis, išbėrimas su niežuliu, išbėrimas pustulėmis, vezikulinis išbėrimas, odos eksfoliacija, odos sudirginimas, toksinis išbėrimas, vezikulinė dilgėlinė ir vaskulitinis išbėrimas.
- ^f Vaistinį preparatą pateikus į rinką, gauta pavienių pranešimų apie Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromo atvejus, tačiau negalima nustatyti, ar šios gleivinės ir odos nepageidaujamos reakcijos buvo tiesiogiai susijusios su dazatinibu arba kartu vartotais vaistiniais preparatais.
- ^g skeleto raumenų skausmas praneštas per arba po gydymo nutraukimo.
- ^h Pediatriinių tyrimų metu užfiksuota dažnai.
- ⁱ Gravitacinė edema, lokalizuota edema, periferinė edema.
- ^j Junginės edema, akių edema, akių patinimas, akių vokų edema, veido edema, lūpų edema, tinklainės dėmės edema, burnos ertmės edema, akiduobių edema, periorbitalinė edema, veido patinimas.
- ^k Skysčių perteklius, skysčių susilaikymas, virškinimo trakto edema, išplitusi edema, edema dėl širdies ligos, perinefrinė efuzija, edema po procedūros, vidaus organų edema.
- ^l Genitalijų patinimas, pjūvio vietos edema, genitalijų edema, varpos edema, varpos patinimas, kapšelio edema, odos patinimas, seklidžių patinimas, moteriškų lytinių organų patinimas.
- ^{*} Smulkiau žr. skyrių „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kaulų čiulpy slopinimas

Gydymas dazatinibu yra susijęs su anemija, neutropenija ir trombocitopenija. Toks poveikis progresavusios fazės LML ar Ph+ ŪLL sergantiems pacientams pasireiškia anksčiau ir dažniau negu sergantiems lėtinės fazės LML (žr. 4.4 skyrių).

Kraujavimas

Vartojant dazatinibą pasireiškė su vaistiniu preparatu susijusių hemoraginių nepageidaujamų reakcijų – nuo taškinių kraujosruvų ir kraujavimo iš nosies iki 3 ar 4 laipsnio kraujavimo virškinimo trakte bei kraujavimo CNS (žr. 4.4 skyrių).

Skysčių susilaikymas

Įvairias nepageidaujamas reakcijas (pleuros efuzija, ascitą, plaučių edemą ir perikardo efuziją su paviršine edema ar be jos) galima bendrai vadinti skysčių susilaikymu. Naujai diagnozuota lėtinės fazės LML sergančių pacientų tyrimo metu per bent 60 mėn. trukusį stebėjimo laikotarpį su dazatinibu susijusios skysčių susilaikymo nepageidaujamos reakcijos buvo pleuros efuzija (28 %), paviršinė edema (14 %), plaučių hipertenzija (5 %), išplitusi edema (4 %) ir perikardo efuzija (4 %). Stazinis širdies nepakankamumas / širdies disfunkcija ir plaučių edema užfiksuoti < 2 % pacientų.

Kumuliacinis su dazatinibu susijusios visų laipsnių pleuros efuzijos dažnis per 12 mėn. buvo 10 %, per 24 mėn. – 14 %, per 36 mėn. – 19 %, per 48 mėn. – 24 % ir per 60 mėn. – 28 %. 46 dazatinibo vartojusiems pacientams pleuros efuzija atsinaujino: 17 pacientų užfiksuoti 2, 6 pacientams – 3, 18 pacientų – 4–8 ir 5 pacientams > 8 atskiri pleuros efuzijos nepageidaujamos reakcijos epizodai. Laikotarpio iki pirmos su dazatinibu susijusios 1 ar 2 laipsnio pleuros efuzijos pasireiškimo mediana buvo 114 savaičių (diapazonas – nuo 4 iki 299 savaičių). Mažiau kaip 10 % pacientų, kuriems pasireiškė su dazatinibu susijusi pleuros efuzija, ji buvo stipriai išreikšta (3 ar 4 laipsnio). Laikotarpio iki pirmo ≥ 3 laipsnio su dazatinibu susijusios pleuros efuzijos pasireiškimo mediana buvo 175 savaitės (diapazonas – nuo 114 iki 274 savaičių). Su dazatinibu susijusios visų laipsnių pleuros efuzijos trukmės mediana buvo 283 dienos (apie 40 savaičių).

Pleuros efuzija dažniausiai būdavo laikina: ji praedavo laikinai nutraukus dazatinibo vartojimą ir gydant diuretikais arba kitomis tinkamomis palaikomosiomis priemonėmis (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Iš viso su gydymu susijusių pleuros efuzijų patyrė 73 dazatinibo vartoję pacientai: 45 (62 %) iš jų buvo laikinai nutrauktas gydymas, 30 (41 %) – sumažinta dozė. Be to, 34 (47 %) pacientams skirta diuretikų, 23 (32 %) – kortikosteroidų, o 20 (27 %) – kortikosteroidų ir taip pat diuretikų, 9 (12 %) pacientams atlikta gydomoji torakocentezė.

6 % dazatinibo vartojusių pacientų gydymas buvo nutrauktas dėl su juo susijusios pleuros efuzijos. Pasireiškėti gydomajam atsakui pleuros efuzija netrukdė: nepaisant laikino gydymo nutraukimo ar sumažintos dozės, cCCyR užfiksuotas 96 %, MMR – 82 %, o MR4.5 – 50 % dazatinibo vartojusių pacientų, patyrusių pleuros efuziją.

Daugiau informacijos apie lėtinės fazės LML, progresavusios fazės LML ir Ph⁺ ŪLL sergančius pacientus pateikiama 4.4 skyriuje.

Buvo pranešta apie chilotorakso atvejus pacientams, kuriems pasireiškė pleuros efuzija. Kai kurie chilotorakso atvejai išnyko nutraukus dazatinibo vartojimą, nutraukus ar sumažinus dozę, tačiau daugeliu atvejų taip pat prirėkė papildomo gydymo.

Plaučių arterijos hipertenzija (PAH)

Gauta pranešimų apie vartojant dazatinibą pasireiškusią PAH (prekapiliarinę plaučių arterijos hipertenziją, patvirtintą kateterizuojant dešinę širdies pusę). Šiais atvejais apie PAH pranešta pradėjus vartoti dazatinibą ir taip pat jį vartojus ilgiau kaip metus. Pacientai, kuriems vartojant dazatinibą pasireiškė PAH, dažniais atvejais kartu vartojo ir kitų vaistinių preparatų arba sirgo ne tik vėžiu, bet ir kitomis ligomis. Pacientų, kuriems pasireiškė PAH, hemodinamikos ir klinikiniai rodikliai pagerėjo nutraukus dazatinibo vartojimą.

QT pailgėjimas

III fazės tyrimu, kuriame dalyvavo naujai diagnozuota lėtinės fazės LML sirgę pacientai, metu per ne trumpesnę kaip 12 mėn. stebėjimo laikotarpį vienam dazatinibą vartojusiam pacientui (< 1 %) nustatytas ilgesnis kaip 500 ms QTcF (žr. 4.4 skyrių). Per ne trumpesnę kaip 60 mėn. stebėjimo laikotarpį ilgesnio kaip 500 ms QTcF daugiau neužfiksuota nė vienam pacientui.

Penkių II fazės klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo ankstesniam gydymui imatinibu atsparia liga sirgę arba jo netoleravę pacientai, buvo kartotinai registruojama ir centralizuotai vertinama 865 pacientų, vartojusių po 70 mg dazatinibo 2 kartus per parą, EKG iki gydymo ir jo metu, iš anksto numatytu laiku QT intervalas buvo koreguojamas pagal širdies susitraukimo dažnį Fridericia metodu. 8 dieną visais momentais po vaistinio preparato vartojimo vidutinis QTcF intervalas (palyginus su buvusiu iki gydymo) pokytis buvo 4-6 ms (viršutinė 95 % pasikliautinojo intervalo riba buvo < 7 ms). Klinikinių tyrimų metu dazatinibą vartojus 2 182 pacientų, kurie sirgo ankstesniam gydymui imatinibu atsparia liga arba jo netoleravo, pranešta apie QTc intervalo pailgėjimą kaip nepageidaujamą reakciją, pasireiškusią 15 (1 %) pacientų. 21 paciento (1 %) QTcF buvo ilgesnis kaip 500 ms (žr. 4.4 skyrių).

Širdies nepageidaujamos reakcijos

Jei nustatyta širdies ligų rizikos veiksnių arba pacientas serga ar yra sirgęs širdies liga, tai būtina atidžiai stebėti, ar nepasireiškė sutrikusiai širdies funkcijai būdingų klinikinių požymių ar simptomų, vertinti paciento būklę ir prirėkus atitinkamai gydyti (žr. 4.4 skyrių).

Hepatito B reaktyvacija

Pranešta kad hepatito B reaktyvacijos atvejai buvo susiję su BCR-ABL tirozinkinazės inhibitorių (TKI) vartojimu. Kai kuriais atvejais tai sukėlė ūminį kepenų nepakankamumą arba žaibinį hepatitą, dėl kurio pacientui teko persodinti kepenis arba pacientas mirė (žr. 4.4 skyrių).

III fazės dozės optimizavimo tyrimo metu pacientams, kurie sirgo ankstesniam gydymui imatinibu atsparia lėtinės fazės LML arba jo netoleravo (gydymo trukmės mediana – 30 mėn.) vartojant 100 mg dazatinibo 1 kartą per parą, pleuros efuzija ir stazinis širdies nepakankamumas ar širdies disfunkcija pasireiškė rečiau negu jo vartojant po 70 mg 2 kartus per parą. Kaulų čiulpų slopinimas taip pat rečiau pastebėtas 100 mg kartą per parą dozės grupės pacientams (žr. toliau „Laboratorinių tyrimų nukrypimai“). 100 mg kartą per parą dozės grupės pacientų gydymo trukmės mediana buvo 37 mėn. (diapazonas – nuo 1 iki 91 mėn.). Kumuliaciniai atrinktų nepageidaujamų reakcijų dažniai pacientams, vartojusiems rekomenduojamą pradinę 100 mg kartą per parą dozę, nurodyti 6a lentelėje.

6a lentelė. Atrinktos nepageidaujamos reakcijos, užfiksuotos III fazės dozės optimizavimo tyrimo metu imatinibo netoleravusiems arba jam atsparia lėtinės fazės LML sirgusiems pacientams^a

	Per bent 2 stebėjimo metus		Per bent 5 stebėjimo metus		Per bent 7 stebėjimo metus	
	Visų laipsnių	3-4 laipsnio	Visų laipsnių	3-4 laipsnio	Visų laipsnių	3-4 laipsnio
Pasirinktinis terminas	Pacientų dalis (%)					
Viduriavimas	27	2	28	2	28	2
Skysčių susilaikymas	34	4	42	6	48	7
Paviršinė edema	18	0	21	0	22	0
Pleuros efuzija	18	2	24	4	28	5
Išplitusi edema	3	0	4	0	4	0
Perikardo efuzija	2	1	2	1	3	1
Plaučių hipertenzija	0	0	0	0	2	1
Kraujavimas	11	1	11	1	12	1
Kraujavimas virškinimo trakte	2	1	2	1	2	1

^a III fazės dozės optimizavimo tyrimo duomenys, užfiksuoti rekomenduojamą pradinę 100 mg kartą per parą dozę vartojusių pacientų populiacijai (n = 165).

III fazės dozės optimizavimo tyrimo, atlikto su progresavusios fazės LML ir Ph+ ŪLL sergančiais pacientais, metu akceleruotos LML fazės gydymo trukmės mediana buvo 14 mėn., LML mieloidinių blastų fazės – 3 mėn., LML limfoidinių blastų fazės – 4 mėn., Ph+ ŪLL – 3 mėn. 6b lentelėje nurodytos atrinktos nepageidaujamos reakcijos, užfiksuotos rekomenduojamą 140 mg 1 kartą per parą dozę vartojusiems pacientams. Be to, tirtas po 70 mg du kartus per parą dozės vartojimas. 140 mg kartą per parą dozės veiksmingumo pobūdis buvo panašus kaip vartojant po 70 mg du kartus per parą, tačiau saugumo pobūdis – palankesnis.

6b lentelė. Atrinktos nepageidaujamos reakcijos, apie kurių pasireiškimą progresavusios fazės LML ir Ph+ ŪLL sergantiems pacientams pranešta III fazės dozės optimizavimo tyrimo metu^a

	140 mg 1 kartą per parą n = 304	
	Visų laipsnių	3-4 laipsnio
Pasirinktinis terminas	Pacientų dalis (%)	
Viduriavimas	28	3
Skysčių susilaikymas	33	7
Paviršinė edema	15	< 1
Pleuros efuzija	20	6
Išplitusi edema	2	0
Stazinis širdies	1	0

nepakankamumas/ širdies disfunkcija ^b		
Perikardo efuzija	2	1
Plaučių hipertenzija	1	1
Kraujavimas	23	8
Kraujavimas virškinimo trakte	8	6

^a III fazės dozės optimizavimo tyrimo duomenys, užfiksuoti baigus 2 metus trukusį rekomenduojamą pradinę 140 mg dozę kartą per parą vartojusių pacientų populiacijos (n = 304) stebėjimą.

^b Skilvelių disfunkcija, širdies nepakankamumas, stazinis širdies nepakankamumas, kardiomiopatija, stazinė kardiomiopatija, diastolinė disfunkcija, sumažėjusi išstūmimo frakcija, skilvelių nepakankamumas.

Be to, atlikti 2 dazatinibo derinio su chemoterapija tyrimai, kuriuose dalyvavo 161 Ph+ ŪLL sirgęs vaikas. Pagrindinio tyrimo metu iš 106 vaikai gydyti dazatinibu ir chemoterapijos deriniu nepertraukiama tvarka. Palaikomajame tyrime dalyvavo 55 vaikai, iš kurių 35 gydyti dazatinibo ir chemoterapijos deriniu pertraukiama tvarka (2 savaitės gydymo, paskui 1-2 savaitių pertrauka) ir 20 vaikų gydyti dazatinibo ir chemoterapijos deriniu nepertraukiama tvarka. 126 Ph+ ŪLL sirgusių vaikų, gydytų dazatinibo ir chemoterapijos deriniu nepertraukiama tvarka, gydymo trukmės mediana buvo 23,6 mėn. (diapazonas – nuo 1,4 iki 33 mėn.).

2 iš 126 (1,6 %) Ph+ ŪLL sirgusių vaikų, gydytų nepertraukiama tvarka, patyrė nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių teko nutraukti gydymą. Šių dviejų pediatriinių tyrimų metu pacientams, gydytiems nepertraukiama tvarka, užfiksuotos nepageidaujamos reakcijos, kurių dažnis $\geq 10\%$, pateikiamos 7 lentelėje. Pleuros efuzija užfiksuota tik 7 šios grupės pacientams (5,6 %), todėl į lentelę neįtraukta.

7 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, užfiksuotos $\geq 10\%$ Ph+ ŪLL sirgusių vaikų, gydytų nepertraukiama tvarka dazatinibo ir chemoterapijos deriniu (N = 126)^a

Nepageidaujamos reakcijos	Pacientų dalis (%)	
	Visų laipsnių	3-4 laipsnio
Febrilinė neutropenija.	27,0	26,2
Pykinimas	20,6	5,6
Vėmimas	20,6	4,8
Pilvo skausmas	14,3	3,2
Viduriavimas	12,7	4,8
Karščiavimas	12,7	5,6
Galvos skausmas	11,1	4,8
Sumažėjęs apetitas	10,3	4,8
Nuovargis	10,3	0

^a Pagrindinio tyrimo metu 24 iš 106 pacientų išgėrė bent vieną miltelių geriamajai suspensijai dozę, 8 iš jų vartojo tik miltelius geriamajai suspensijai.

Laboratorinių tyrimų nukrypimai

Hematologiniai tyrimai

III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo naujai diagnozuota lėtinės fazės LML sirgę pacientai, metu per ne trumpesnę kaip 12 mėn. stebėjimo laikotarpį gauta pranešimų apie vartojant dazatinibą pasireiškusių šiuos 3 ar 4 laipsnio laboratorinius nukrypimus: neutropeniją (21 %), trombocitopeniją (19 %) ir anemiją (10 %). Per ne trumpesnę kaip 60 mėn. stebėjimo laikotarpį suminis neutropenijos pasireiškimo dažnis buvo 29 %, trombocitopenijos – 22 %, anemijos – 13 %.

Dazatinibą vartojusių naujai diagnozuota lėtinės fazės LML sirgusių pacientų, kuriems pasireiškė 3 ar 4 laipsnio kaulų čiulpų slopinimas, būklė paprastai sunormalėdavo trumpam nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir (arba) sumažinus jo dozę; per ne trumpesnę kaip 12 mėn. stebėjimo laikotarpį visam laikui vaistinio preparato vartojimą nutraukė 1,6 % pacientų. Per ne trumpesnę kaip 60 mėn. stebėjimo laikotarpį dėl 3 ar 4 laipsnio kaulų čiulpų slopinimo visam laikui vaistinio preparato vartojimą nutraukė 2,3% pacientų.

Pacientams, sirgusiems ankstesniam gydymui imatinibu atsparia LML arba jo netoleravusiems, citopenijų (trombocitopenija, neutropenija, anemija) būdavo randama nuolat, jų pasireiškimas akivaizdžiai priklausė nuo ligos stadijos. 3 ir 4 laipsnio hematologinių nukrypimų pasireiškimo dažnis pateikiamas 8 lentelėje.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

8 lentelė. 3-4 laipsnio pagal bendruosius toksiškumo kriterijus (*Common Toxicity Criteria, CTC*) hematologiniai laboratoriniai nukrypimai, klinikinių tyrimų metu pasireiškę pacientams, sirgusiems ankstesniam gydymui imatinibu atsparia liga arba jo netoleravusiems^a

	Lėtinė fazė (n = 165) ^b	Akceleracijos fazė (n = 157) ^c	Mieloidinių blastų fazė (n = 74) ^c	Limfoidinių blastų fazė Ph+ ŪLL (n = 168) ^c
Pacientai (%)				
Hematologiniai rodikliai				
Neutropenija	36	58	77	76
Trombocitopenija	23	63	78	74
Anemija	13	47	74	44

^a III fazės dozės optimizavimo tyrimo duomenys, užfiksuoti 2 metų stebėjimo metu.

^b CA180-034 tyrimo duomenys, užfiksuoti vartojant rekomenduojamą pradinę 100 mg kartą per parą dozę.

^c CA180-035 tyrimo duomenys, užfiksuoti vartojant rekomenduojamą pradinę 140 mg kartą per parą dozę. CTC laipsniai: neutropenija (3 laipsnis $\geq 0,5 - < 1 \times 10^9/l$, 4 laipsnis $< 0,5 \times 10^9/l$); trombocitopenija (3 laipsnis $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, 4 laipsnis $< 25 \times 10^9/l$); anemija (hemoglobino 3 laipsnis $\geq 65 - < 80$ g/l, 4 laipsnis < 65 g/l).

Kumuliacinis 3 ar 4 laipsnio citopenijų pasireiškimo dažnis vartojant 100 mg 1 kartą per parą po 2 ir 5 metų buvo panašus: neutropenijos – atitinkamai 35 % ir 36 %, trombocitopenijos – 23 % ir 24 %, anemijos – 13 % ir 13 %.

3 ar 4 laipsnio kaulų čiulpų funkcijos sutrikimas paprastai praeidavo trumpam nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir (arba) sumažinus jo dozę. Visam laikui vaistinio preparato vartojimą nutraukė 5 % pacientų. Dauguma pacientų vėliau vaistinį preparatą vartojo toliau, kaulų čiulpų slopinimą rodančių naujų duomenų negauta.

Biocheminiai rodikliai

Naujai diagnozuotos lėtinės fazės LML tyrimo metu per ne trumpesnę kaip 12 mėn. stebėjimo laikotarpį gauta pranešimų apie 3 ar 4 laipsnio hipofosfatemiją, pasireiškusių 4 % dazatinibą vartojusių pacientų, bei pranešimų apie 3 ar 4 laipsnio transaminazių aktyvumo, kreatinino ir bilirubino koncentracijos padidėjimą ≤ 1 % pacientų. Per ne trumpesnę kaip 60 mėn. stebėjimo laikotarpį suminis 3 ar 4 laipsnio hipofosfatemijos pasireiškimo dažnis buvo 7 %, 3 ar 4 laipsnio kreatinino ir bilirubino koncentracijos padidėjimo dažnis – 1 %, o 3 ar 4 laipsnio transaminazių aktyvumo koncentracijos padidėjimo dažnis liko 1 %.

Dėl šių biocheminių laboratorinių rodiklių pokyčių dazatinibo vartojimo nenutraukė nė vienas pacientas.

2 metų trukmės stebėjimas

3 ar 4 laipsnio transaminazių aktyvumo ar bilirubino koncentracijos padidėjimas nustatytas 1 % pacientų, sirgusių ankstesniam gydymui imatinibu atsparia lėtinės fazės LML arba jo netoleravusių, bei 1–7 % progresavusios fazės LML ir Ph+ ŪLL sergančių pacientų. Nustačius šį sutrikimą, paprastai būdavo mažinama vaistinio preparato dozė arba jo vartojimas laikinai nutraukiamas. III fazės dozės optimizavimo tyrimo, atlikto su lėtinės fazės LML sirgusiais pacientais, metu 3 ar 4 laipsnio transaminazių aktyvumo ar bilirubino koncentracijos padidėjimas stebėtas ≤ 1 % pacientų (panašiu mažu dažniu visose 4 gydymo grupėse). III fazės dozės optimizavimo tyrimo, atlikto su progresavusios fazės LML ir Ph+ ŪLL sirgusiais pacientais, metu 3 ar 4 laipsnio transaminazių aktyvumo ar bilirubino koncentracijos padidėjimas stebėtas 1-5 % visų gydymo grupių pacientų.

Maždaug 5 % dazatinibą vartojusių pacientų, kuriems kalcio koncentracija iki tyrimo buvo normali, tyrimo metu kuriuo nors laiku pasireiškė 3 ar 4 laipsnio trumpalaikė hipokalcemija. Ryšio tarp kalcio koncentracijos sumažėjimo ir klinikinių simptomų dažniausiai nebūdavo nustatoma. 3 ar 4 laipsnio hipokalcemiją dažnai pavykdavo sureguliuoti geriamaisiais kalcio papildais. 3 ar 4 laipsnio hipokalcemija, hipokalemija bei hipofosfatemija stebėtos visose LML fazėse, tačiau dažniau pasireiškė mieloidinių ar limfoidinių blastų fazės LML ir Ph+ ŪLL sirgusiems pacientams. 3 ar 4 laipsnio

kreatinino koncentracijos padidėjimas nustatytas < 1 % lėtinės fazės LML ir 1–4 % progresavusios fazės LML sirgusių pacientų.

Vaikų populiacija

Dazatinibo monoterapijos saugumo pobūdis Ph+ LML LF sergantiems vaikams buvo panašus kaip suaugusiesiems. Dazatinibo derinio su chemoterapija saugumo pobūdis Ph+ ŪLL sergantiems vaikams buvo panašus į žinomą dazatinibo saugumo pobūdį suaugusiesiems ir atitiko tikėtiną chemoterapijos poveikį, išskyrus tai, kad pleuros efuzija vaikams pasireiškė rečiau negu suaugusiesiems.

Vaikų LML tyrimų metu laboratorinių nukrypimų dažnis buvo panašus kaip anksčiau nustatytas suaugusiesiems.

Vaikų ŪLL tyrimų metu laboratorinių nukrypimų dažnis buvo panašus į anksčiau nustatytą laboratorinių nukrypimų dažnį ūmine leukemija sergantiems suaugusiesiems pacientams, kuriems buvo skiriama bazinė chemoterapija.

Ypatingos populiacijos

Dazatinibo saugumo pobūdis senyviems pacientams yra panašus kaip jaunesniems, tačiau 65 metų ir vyresniems pacientams dažnų nepageidaujamų reakcijų (pvz., nuovargio, pleuros efuzijos, dusulio, kosulio, kraujavimo apatinėje virškinimo trakto dalyje ir apetito sutrikimų) bei retesnių nepageidaujamų reakcijų (pvz., pilvo pūtimo, svaigulio, perikardo efuzijos, stažinio širdies nepakankamumo ir svorio sumažėjimo) tikimybė yra didesnė, todėl jų būklę reikia atidžiai stebėti (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu buvo tik pavienių dazatinibo perdozavimo atvejų. 2 daugiausia perdozavę pacientai vartojo 280 mg per parą vieną savaitę, jiems abiem reikšmingai sumažėjo trombocitų skaičius. Dazatinibas gali sukelti 3 ar 4 laipsnio kaulų čiulpų slopinimą (žr. 4.4 skyrių), todėl didesnę negu rekomenduojama dozę išgėrusį pacientą reikia atidžiai stebėti dėl galimo kaulų čiulpų slopinimo ir skirti atitinkamą palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai nuo vėžio, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EA02.

Farmakodinamika

Dazatinibas slopina BCR-ABL kinazės ir SRC šeimos kinazių aktyvumą, taip pat daugelį kitų onkogeninių kinazių, tarp jų c-KIT, efrino (EPH) receptorių kinazės ir PDGFβ receptorių. Dazatinibas yra stipriai veikiantis BCR-ABL kinazės inhibitorius, kurio poveikis pasireiškia esant subnanomolinei koncentracijai (0,6-0,8 nM). Šis vaistinis preparatas prisijungia tiek prie neaktyvios, tiek prie aktyvios konformacijos BCR-ABL fermento.

Veikimo mechanizmas

In vitro dazatinibas yra aktyvus prieš imatinibui jautrios ir jam atsparios ligos leukeminių ląstelių linijas. Šie ikiklinikiniai tyrimai parodė, kad dazatinibas gali veikti ir tada, kai yra atsparumas imatinibui dėl BCR-ABL hiperekspresijos, BCR-ABL kinazės domeno mutacijų, alternatyvių signalo

perdavimo kelių dalyvaujant SRC šeimos kinazėms (LYN, HCK) suaktyvėjimo ir atsparumą daugeliui vaistinių preparatų lemiančių genų hiperekspresijos. Be to, subnanomolinės dazatinibo koncentracijos slopina SRC šeimos kinazes.

Atliekant atskirus eksperimentus su graužikų LML modeliais *in vivo*, dazatinibas užkirto kelią lėtinei LML progresuoti į blastų fazę ir pailgino išgyvenamumą pelių, kurioms buvo perkelta LML ląstelių linijų iš įvairių paciento organizmo vietų (įskaitant centrinę nervų sistemą).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

I fazės tyrimo metu hematologinis ir citogenetinis atsakas pirmiesiems 84 gydytiems pacientams, stebėtiems iki 27 mėnesių, nustatytas visose LML ir Ph+ ŪLL fazėse. Visose LML ir Ph+ ŪLL fazėse jis buvo ilgalaikis.

Norint nustatyti dazatinibo saugumą ir veiksmingumą sergant LML lėtine, akceleracijos ar blastų faze, kai yra atsparumas imatinibui arba jo netoleravimas, atlikti 4 vienos grupės nekontroliuojami atviri II fazės klinikiniai tyrimai. Vienas atsitiktinės atrankos nepalyginamasis tyrimas atliktas su lėtinės fazės pacientais, kuriems pradinis gydymas 400 ar 600 mg imatinibo doze buvo neveiksmingas. Pradinė dazatinibo dozė buvo po 70 mg 2 kartus per parą. Vaistinio preparato aktyvumui pagerinti ar toksiškumui koreguoti buvo leidžiamas dozės koregavimas (žr. 4.2 skyrių).

2 atsitiktinės atrankos atviri III fazės tyrimai atlikti dazatinibo vartojimo 1 kartą per parą veiksmingumui palyginti su vartojimu 2 kartus per parą. Be to, vienas atviras atsitiktinės atrankos palyginamasis III fazės tyrimas atliktas su suaugusiais pacientais, sirgusiais naujai diagnozuota lėtinės fazės LML.

Dazatinibo veiksmingumo įrodymai pagrįsti hematologinio ir citogenetinio atsako dažniu. Papildomi dazatinibo klinikinės naudos įrodymai yra sukeliama atsako trukmė ir apskaičiuoti išgyvenamumo rodikliai.

Klinikinių tyrimų metu iš viso tirta 2 712 pacientų, 23 % iš jų buvo 65 metų ar vyresni, 5 % – 75 metų ar vyresni.

Naujai diagnozuota lėtinės fazės LML

Tarptautiniame atviraugėje daugiacentriame atsitiktinės atrankos palyginamajame III fazės tyrime dalyvavo suaugę pacientai, sirgę naujai diagnozuota lėtinės fazės LML. Pacientai buvo atsitiktinai parinkti vartoti 100 mg dazatinibą 1 kartą per parą arba 400 mg imatinibo 1 kartą per parą. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo patvirtinto visiško citogenetinio atsako (cCCyR) pasireiškimo dažnis per 12 mėn. Antrinės vertinamosios baigtys buvo cCCyR trukmė (atsako tvarumo matas), laikas iki cCCyR pasireiškimo, didžiojo molekulinio atsako (MMR, *major molecular response*) pasireiškimo dažnis, laikas iki MMR pasireiškimo, išgyvenamumas be ligos progresavimo (PFS, *progression free survival*) ir bendras išgyvenamumas (OS, *overall survival*). Kiti nagrinėti veiksmingumo duomenys buvo CCyR pasireiškimo dažnis ir visiško molekulinio atsako (CMR, *complete molecular response*) pasireiškimo dažnis. Šis tyrimas dar vyksta.

Iš viso į gydymo grupes buvo atsitiktinai įtraukta 519 pacientų (259 į dazatinibo ir 260 į imatinibo grupę). Įtraukiant pacientus į šias grupes, buvo gerai išlaikyta pusiausvyra pagal pagrindines jų savybes: amžių (dazatinibo grupės pacientų amžiaus mediana buvo 46 metai, imatinibo – 49; 65 metų ir vyresni buvo atitinkamai 10 % ir 11 %), lytį (moterų buvo atitinkamai 44 % ir 37 %) ir rasę (kaukaziečių buvo atitinkamai 51 % ir 55 %, azijiečių – 42 % ir 37 %). Iki gydymo Hasford rodiklio pasiskirstymas dazatinibo ir imatinibo grupėse buvo panašus (maža rizika – atitinkamai 33 % ir 34 %, vidutinė rizika – 48 % ir 47 %, didelė rizika – 19 % ir 19 %).

Po bent 12 mėn. trukusio stebėjimo 85 % dazatinibo grupės ir 81 % imatinibo grupės pacientų tebebuvo taikomas pirmojo pasirinkimo gydymas. Dėl ligos progresavimo per 12 mėn. dazatinibo vartojimą nutraukė 3 % ir imatinibo – 5 % pacientų.

Po ne trumpesnio kaip 60 mėn. stebėjimo laikotarpio 60 % į dazatinibo grupę atsitiktinai atrinktų pacientų ir 63 % į imatinibo grupę atsitiktinai atrinktų pacientų tebetaikytas pirmosios eilės gydymas. Per 60 mėn. dėl ligos progresavimo dazatinibo vartojimą nutraukė 11 %, imatinibo – taip pat 14 % pacientų.

Veiksmingumo duomenys pateikiami 9 lentelėje. Per pirmuosius 12 gydymo mėnesių cCCyR pasireiškė statistiškai patikimai didesnei dazatinibo grupės pacientų daliai negu imatinibo. Dazatinibo

veiksmingumas nustatytas visiems pacientų pogrupiams, sudarytiems pagal amžių, lytį ir Hasford rodiklį iki gydymo.

9 lentelė. Veiksmingumo pacientams, sergantiems naujai diagnozuota lėtinės fazės LML, duomenys, gauti III fazės tyrimo metu

	Dasatinib Accordpharma n = 259 Atsako dažnis	Imatinibas n = 260 (95 % PI)	p reikšmė
Citogenetinis atsakas			
per 12 mėn.			
cCCyR ^a	76,8 % (71,2–81,8)	66,2 % (60,1–71,9)	p < 0,007*
CCyR ^b	85,3 % (80,4–89,4)	73,5 % (67,7–78,7)	—
per 24 mėn.			
cCCyR ^a	80,3 %	74,2 %	—
CCyR ^b	87,3 %	82,3 %	—
per 36 mėn.			
cCCyR ^a	82,6 %	77,3 %	—
CCyR ^b	88,0 %	83,5 %	—
per 48 mėn.			
cCCyR ^a	82,6 %	78,5 %	—
CCyR ^b	87,6 %	83,8 %	—
per 60 mėn.			
cCCyR ^a	83,0 %	78,5 %	—
CCyR ^b	88,0 %	83,8 %	—
Didysis molekulinis atsakas c			
12 mėn.	52,1 % (45,9–58,3)	33,8 % (28,1–39,9)	p < 0,00003*
24 mėn.	64,5 % (58,3–70,3)	50 % (43,8–56,2)	—
36 mėn.	69,1 % (63,1–74,7)	56,2 % (49,9–62,3)	—
48 mėn.	75,7 % (70,0–80,8)	62,7 % (56,5–68,6)	—
60 mėn.	76,4 % (70,8–81,5)	64,2 % (58,1–70,1)	p = 0,0021
Santykinė rizika (angl. <i>Hazard Ratio, HR</i>)			
per 12 mėn. (99,99 % PI)			
Laikas iki cCCyR pasireiškimo	1,55 (1,0–2,3)		p < 0,0001*
Laikas iki MMR pasireiškimo	2,01 (1,2–3,4)		p < 0,0001*
cCCyR tvarumas	0,7 (0,4–1,4)		p < 0,035
per 24 mėn. (95 % PI)			
Laikas iki cCCyR pasireiškimo	1,49 (1,22–1,82)		—
Laikas iki MMR pasireiškimo	1,69 (1,34–2,12)		—
cCCyR tvarumas	0,77 (0,55–1,10)		—
per 36 mėn. (95% PI)			
Laikas iki cCCyR pasireiškimo	1,48 (1,22–1,80)		—
Laikas iki MMR pasireiškimo	1,59 (1,28–1,99)		—
cCCyR tvarumas	0,77 (0,53–1,11)		—
per 48 mėn. (95% PI)			
Laikas iki cCCyR pasireiškimo	1,45 (1,20–1,77)		—
Laikas iki MMR pasireiškimo	1,55 (1,26–1,91)		—
cCCyR tvarumas	0,81 (0,56–1,17)		—
per 60 mėn. (95% PI)			
Laikas iki cCCyR pasireiškimo	1,46 (1,20–1,77)		p = 0,0001
Laikas iki MMR pasireiškimo	1,54 (1,25–1,89)		p < 0,0001

cCCyR tvarumas

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

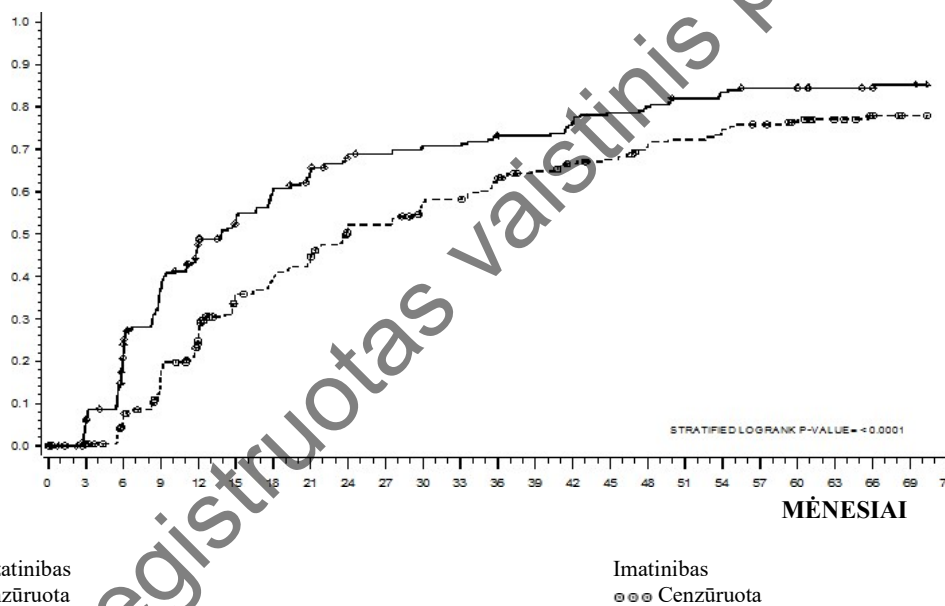
p = 0,1983

- ^a Patvirtintas visiškas citogenetinis atsakas (cCCyR, *confirmed complete cytogenetic response*) apibrėžtas kaip 2 kartus iš eilės su ne mažesne kaip 28 parų pertrauka nustatytas atsakas.
- ^b Visiškas citogenetinis atsakas (CCyR, *complete cytogenetic response*) buvo nustatomas vienu kaulų čiulpu citogenetiniu tyrimu.
- ^c Didysis molekulinis atsakas (MMR, *major molecular response*) (bet kuriuo laiku) apibrėžtas kaip BCR-ABL periferinio kraujo mėginiuose RQ-PCR metodu (standartizuotas pagal tarptautinę skalę) $\leq 0,1$ %.
- Pateikiami kumuliaciniai duomenys, atspindintys minimalios trukmės stebėjimą nurodyto laikotarpio ribose.
- * Koreguota pagal Hasford rodiklį; rodo statistinį reikšmingumą pagal iš anksto numatytą nominalų reikšmingumo lygmenį. PI – pasikliautinis intervalas.

Po 60 mėn. stebėjimo dazatinibo grupės pacientams, kuriems buvo patvirtintas CCyR, laikotarpio iki cCCyR pasireiškimo mediana buvo 3,1 mėn., imatinibo grupės – 5,8 mėn. Po 60 mėn. stebėjimo dazatinibo grupės pacientams, kuriems nustatytas MMR, laikotarpio iki MMR pasireiškimo mediana buvo 9,3 mėn., imatinibo grupės – 15,0 mėn. Šie duomenys atitiko gautus po 12, 24 ir 36 mėn.

Laikas iki MMR pasireiškimo pavaizduotas grafiškai 1 pav. Laikas iki MMR dazatinibo vartojusiems pacientams buvo nuosekliai trumpesnis negu vartojusiems imatinibo.

1 pav. Kaplan-Meier metodu apskaičiuotas laikas iki didžiojo molekulinio atsako (MMR) pasireiškimo

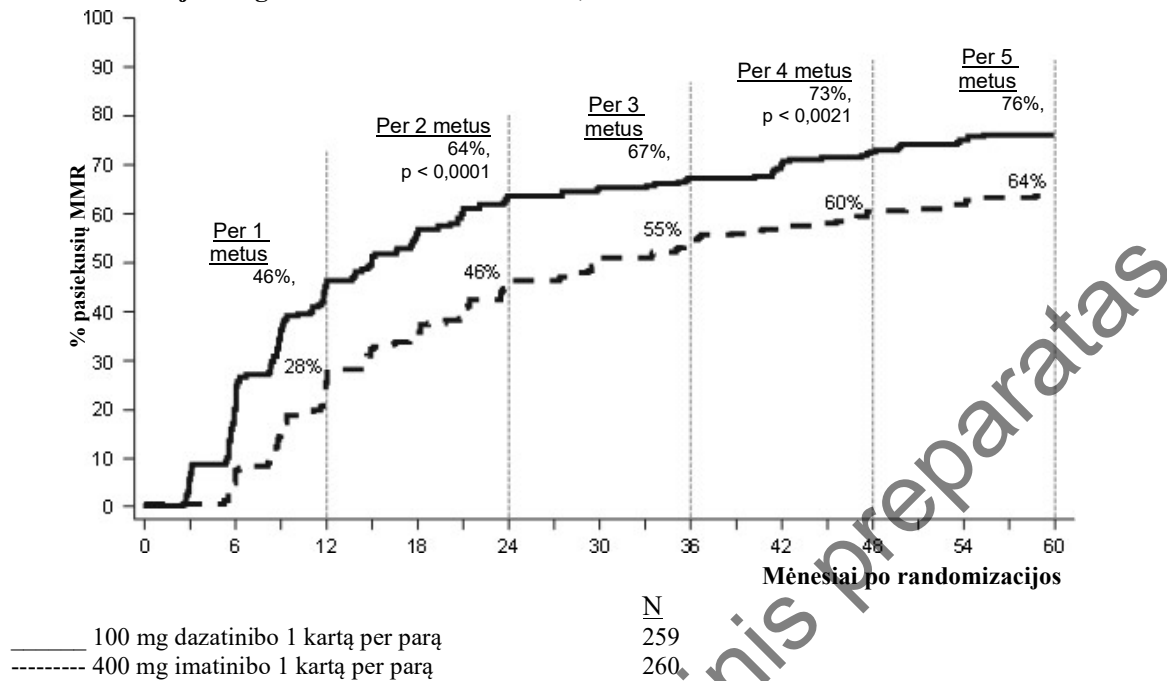


Grupė	Pasiekė atsaką / atsitiktinai atrinkta	Rizikos santykis (95 % PI)
Dazatinibo	198/259	
Imatinibo	167/260	
Dazatinibas geriau už imatinibą		1,54 (1,25 – 1,89)

Dazatinibo ir imatinibo grupių pacientams cCCyR pasireiškimo dažniai per 3 mėn. (atitinkamai 54 % ir 30 %), 6 mėn. (70 % ir 56 %), 9 mėn. (75 % ir 63 %), 24 mėn. (80 % ir 74 %), 36 mėn. (83 % ir 77 %), 48 mėn. (83 % ir 79 %) ir 60 mėn. (83 % ir 79 %) buvo tokie, kokių reikėtų tikėtis atsižvelgiant į pagrindinę vertinamąją baigtį. MMR pasireiškimo dažniai dazatinibo ir imatinibo grupių pacientams per 3 mėn. (atitinkamai 8 % ir 0,4 %), 6 mėn. (27 % ir 8 %), 9 mėn. (39 % ir 18 %), 12 mėn. (46 % ir 28 %), 24 mėn. (64 % ir 46 %), 36 mėn. (67 % ir 55 %), 48 mėn. (73 % ir 60 %) ir 60 mėn. (76 % ir 64 %) taip pat buvo tokie, kokių reikėtų tikėtis atsižvelgiant į pagrindinę vertinamąją baigtį.

MMR dažniai numatytais momentais grafiškai pavaizduoti 2 pav. Dazatinibo vartojusiems pacientams MMR dažniai buvo nuosekliai didesni negu vartojusiems imatinibo.

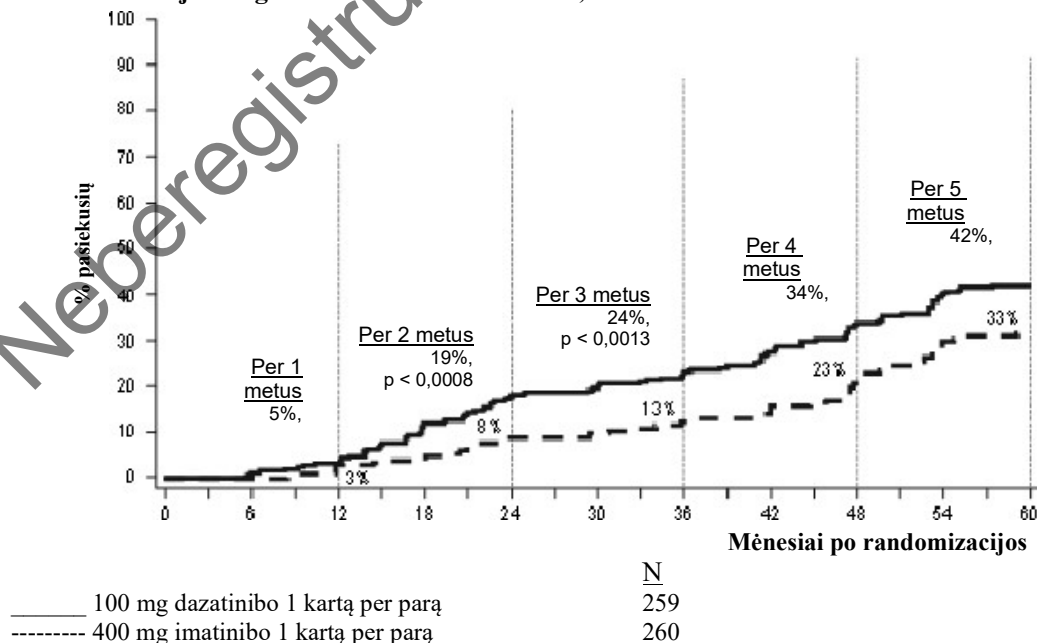
2 pav. MMR dažniai laikui bėgant visų III fazės tyrimui randomizuotų pacientų, sirgusių naujai diagnozuota lėtinės fazės LML, duomenimis



Bet kuriuo laiku BCR-ABL santykį $\leq 0,01$ % (4 log sumažėjimą) pasiekė daugiau dasatinibo negu imatinibo grupės pacientų (54,1 % plg. su 45 %). Bet kuriuo laiku BCR-ABL santykį $\leq 0,0032$ % (4,5 log sumažėjimą) taip pat pasiekė daugiau dasatinibo negu imatinibo grupės pacientų (44 % plg. su 34 %).

MR4.5 dažniai laikui bėgant grafiškai pavaizduoti 3 pav. Dasatinibo vartojusiems pacientams MR4.5 dažniai įvairiais momentais buvo nuosekliai didesni negu vartojusiems imatinibo.

3 pav. MR4.5 dažniai laikui bėgant visų III fazės tyrimui randomizuotų pacientų, sirgusių naujai diagnozuota lėtinės fazės LML, duomenimis



Visų rizikos grupių MMR dažnis pagal Hasford rodiklį bet kuriuo laiku dazatinibo grupėje buvo didesnis negu imatinibo (mažos rizikos pacientų – 90 % ir 69 %, vidutinės rizikos – 71 % ir 65 %, didelės rizikos – atitinkamai 67 % ir 54 %).

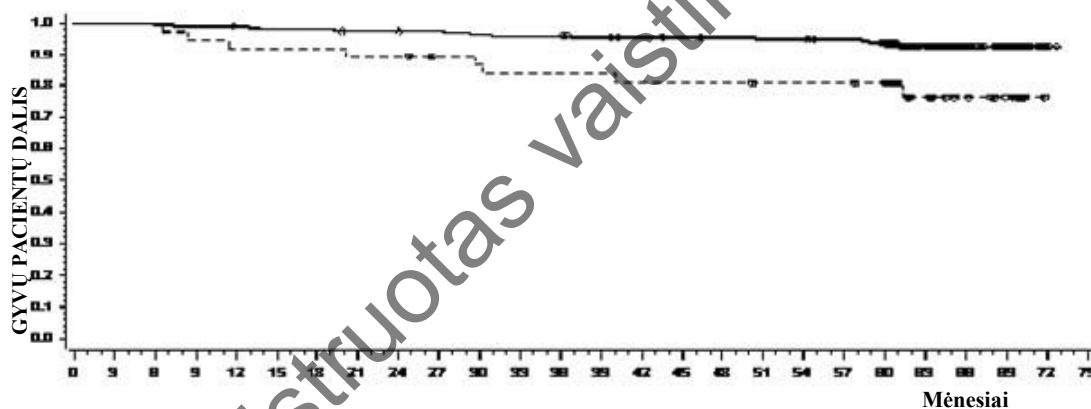
Papildoma analizė parodė, kad ankstyvą molekulinį atsaką, apibūdinamą kaip BCR-ABL kiekis $\leq 10\%$ po 3 mėn., pasiekė daugiau dazatinibą (84 %) negu imatinibą vartojusių pacientų (64 %). Ankstyvą molekulinį atsaką pasiekusiems pacientams nustatyta mažesnė transformacijos rizika bei geresnis išgyvenamumas be ligos progresavimo (PFS) ir bendras išgyvenamumas (OS) (žr. 10 lentelę).

10 lentelė. Dazatinibą vartoję pacientai, kurių BCR-ABL po 3 mėn. buvo $\leq 10\%$ ir $> 10\%$

Dazatinibas (N = 235)	Pacientai, kurių BCR-ABL po 3 mėn. buvo $\leq 10\%$	Pacientai, kurių BCR-ABL po 3 mėn. buvo $> 10\%$
Pacientų skaičius (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformacijų skaičius po 60 mėn., n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
60 mėn. PFS rodiklio dažnis (95 % PI)	92,0 % (89,6, 95,2)	73,8 % (52,0, 86,8)
60 mėn. OS rodiklio dažnis (95 % PI)	93,8 % (89,3, 96,4)	80,6 % (63,5, 90,2)

OS numatytais momentais grafiškai pavaizduoti 4 pav. Dazatinibo vartojusių pacientų, po 3 mėn. pasiekusių BCR-ABL $\leq 10\%$, OS buvo nuosekliai didesnis negu nepasiekusiųjų.

4 pav. Bendro išgyvenamumo vartojant dazatinibą kreivės priklausomai nuo BCR-ABL kiekio ($\leq 10\%$ ar $> 10\%$) po 3 mėn. naujai diagnozuotos lėtinės fazės LML III fazės tyrimo metu



Riziką turintys pacientai

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

— $\leq 10\%$ - - - $> 10\%$
 ◆◆◆ Cenzūruota ○○○ Cenzūruota

Grupė	Mirčių skaičius/pacientų skaičius	Mediana (95 % PI)	Rizikos santykis (95 % PI)
$\leq 10\%$	14/198	.(. - .)	
$> 10\%$	8/37	.(. - .)	0,29 (0,12–0,69)

Ligos progresavimas apibrėžtas kaip nepaisant tinkamo gydymo padidėjęs leukocitų skaičius, CHR, dalinio CyR arba CCyR išnykimas, progresavimas į akceleruotą ar blastų fazę arba mirtis. Apskaičiuotas dazatinibo ir imatinibo grupių pacientų 60 mėn. PFS dažnis buvo vienodas – 88,9 % (PI – 84-92,4 %). Transformaciją į akceleruotą ar blastų fazę per 60 mėn. patyrė mažiau dazatinibą (n = 8, t. y. 3 %) negu imatinibą (n = 15, t. y. 5,8 %) vartojusių pacientų. Apskaičiuota 60 mėn. išgyvenusių dazatinibą vartojusių pacientų dalis sudarė 90,9 % (PI – 86,6-93,8 %), vartojusių imatinibą – 89,6 % (PI – 85,2-92,8 %). Dazatinibo ir imatinibo vartojusių pacientų OS (HR 1,01, 95 % PI 0,58-1,73, p = 0,9800) ir PFS (HR 1,00, 95 % PI 0,58-1,72, p = 0,9998) nesiskyrė.

Pacientams, kuriems užfiksuotas ligos progresavimas, arba kurie nutraukė dazatinibo ar imatinibo vartojimą, ir kurių kraujo mėginiai buvo turimi, atliktas jų tyrimas BCR-ABL sekai nustatyti. Abiejų grupių pacientams mutacijų rasta panašiu dažnumu. Dazatinibą vartojusiems pacientams rasta T315I, F317I/L ir V299L mutacijų, o imatinibo – skirtingo spektro. Esant T315I mutacijai dazatinibas neturėtų būti veiksmingas (remiantis duomenimis *in vitro*).

Lėtinės fazės LML (ankstesniam gydymui imatinibu atsparia liga sirgę arba jo netoleravę pacientai)

Su imatinibui atspariais arba jo netoleruojančiais pacientais atlikti 2 klinikiniai tyrimai, kurių metu pagrindinis gydymo veiksmingumo rodiklis buvo didysis citogenetinis atsakas (MCyR, Major Cytogenetic Response).

I-asis tyrimas

Atviras, atsitiktinės atrankos, nepalyginamasis daugiacentris tyrimas atliktas su pacientais, kuriems pradinis gydymas 400 mg arba 600 mg imatinibo doze buvo neveiksmingas. Jie buvo atsitiktinai parinkti (2:1) vartoti dazatinibą (po 70 mg 2 kartus per parą) arba imatinibą (po 400 mg 2 kartus per parą). Perėjimas į kitą gydymo grupę buvo leidžiamas nustačius ligos progresavimą arba vaistinio preparato netoleravimą, kurio nebuvo galima sureguliuoti modifikuojant dozę. Pagrindinis gydymo veiksmingumo rodiklis buvo MCyR po 12 savaičių. Turimi 150 pacientų stebėjimo duomenys: 101 pacientas buvo atsitiktinai parinktas vartoti dazatinibą, 49 – imatinibą (imatinibui buvo atspari visų pacientų liga). Laikotarpio nuo diagnozės nustatyto iki atsitiktinio įtraukimo į vieną iš grupių mediana dazatinibo grupės pacientams buvo 64 mėn., imatinibo – 52 mėn. Visi pacientai iki tol buvo ekstensyviai gydyti. Visiškas hematologinis atsakas (CHR, *complete haematologic response*) imatinibui anksčiau buvo pasireiškęs 93 % visos pacientų populiacijos. MCyR anksčiau buvo pasireiškęs 28 % į imatinibo grupę ir 29 % į dazatinibo grupę įtrauktų pacientų. Dazatinibo vartojimo trukmės mediana buvo 23 mėn. (iki šiol 44 % pacientų vartojo vaistinį preparatą ilgiau kaip 24 mėn.), imatinibo – 3 mėn. (iki šiol 10 % pacientų vartojo vaistinį preparatą ilgiau kaip 24 mėn.). Iki vaistinio preparato kryžminio keitimo visiškas hematologinis atsakas pasireiškė 93 % dazatinibo grupės ir 82 % imatinibo grupės pacientų.

Po 3 mėnesių MCyR dažniau nustatytas dazatinibo grupės pacientams (36 %) negu imatinibo (29 %). Visiškas citogenetinis atsakas (CCyR) pasireiškė 22 % dazatinibo grupės ir tik 8 % imatinibo grupės pacientų. Po ilgesnio gydymo ir stebėjimo laikotarpio (jo mediana – 24 mėn.) MCyR pasireiškė 53 % dazatinibą (CCyR - 44%) ir 33 % imatinibą vartojusių pacientų (CCyR – 18 %) iki vaistinio preparato kryžminio keitimo. Skaičiuojant tik tuos pacientus, kurie iki įtraukimo į šį tyrimą vartojo 400 mg imatinibo dozę, MCyR pasireiškė 61 % dazatinibo grupės ir 50 % imatinibo grupės pacientų. Apskaičiavus Kaplan-Meier metodu, pacientų, kuriems MCyR išliko 1 metus, dalis tarp vartojusių dazatinibą buvo 92 % (95 % PI – 85-100 %) (CCyR – 97 %, 95 % PI – 92-100 %), tarp vartojusių imatinibą – 74 % (95 % PI – 49-100 %) (CCyR – 100 %). Pacientų, kuriems MCyR išliko 18 mėn., dalis tarp vartojusių dazatinibą buvo 90 % (95 % PI – 82-98 %) (CCyR 94 %, 95 % PI – 87-100 %), tarp vartojusių imatinibą – 74 % (95 % PI – 49-100 %) (CCyR – 100 %).

Apskaičiavus Kaplan-Meier metodu, pacientų, kurie be ligos progresavimo išgyveno bent 1 metus, dalis tarp vartojusių dazatinibą buvo 91 % (95 % PI – 85-97 %), tarp vartojusių imatinibą – 73 % (95 % PI – 54-91 %). Pacientų, kurie be ligos progresavimo išgyveno bent 2 metus, dalis tarp vartojusių dazatinibą buvo 86 % (95 % PI – 78-93 %), tarp vartojusių imatinibą – 65 % (95 % PI – 43-87 %).

Iš viso 43 % dazatinibo grupės ir 82 % imatinibo grupės pacientų gydymas pasidarė neveiksmingas, t. y. liga progresavo arba dėl terapinio atsako nebuvimo, tiriamojo vaistinio preparato netoleravimo ir kt. priežasčių, pacientą teko perkelti į tyrimo kryžminę grupę.

Didžiojo molekulinio atsako dažnis (*major molecular response*) (apibūdinamas kaip BCR-ABL ir kontrolinių kopijų santykis periferinio kraujo mėginiuose RQ-PCR metodu $\leq 0,1$ %) iki kryžminio vaistinio preparato keitimo buvo 29 % vartojant dazatinibą ir 12 % vartojant imatinibą.

2-asis tyrimas

Atviras vienos grupės daugiacentris tyrimas su pacientais, kurie sirgo imatinibui atsparia liga arba jo netoleravo (t. y. pacientai, kuriems didelis toksiškumas, pasireiškęs gydymo imatinibu metu, sukliudę tęsti šį gydymą).

Iš viso 387 pacientai vartojo po 70 mg dazatinibo 2 kartus per parą (288 liga buvo atspari imatinibui, 99 šio vaistinio preparato netoleravo). Laikotarpio nuo diagnozės nustatymo iki gydymo pradžios mediana buvo 61 mėn. Dauguma (53 %) pacientų iki tol imatinibą vartojo ilgiau kaip 3 metus. Dauguma pacientų, kuriems pasireiškė atsparumas (72 %), vartojo > 600 mg imatinibo. Anksčiau kartu su imatinibu 35 % pacientų taikyta citotoksinė chemoterapija, 65 % vartojo interferoną, 10 % buvo persodinta kaimieninių ląstelių. 38 % pacientų iki gydymo buvo nustatyta atsparumą imatinibui lemiančių mutacijų. Dazatinibo vartojimo trukmės mediana buvo 24 mėn., 51 % pacientų iki šiol gydyti ilgiau kaip 24 mėn. Veiksmingumo duomenys pateikiami 11 lentelėje. MCyR pasireiškė 55 % pacientų, sirgusių imatinibui atsparia ligos forma, ir 82 % imatinibo netoleravusių pacientų. Per vėlesnį bent 24 mėn. trukmės stebėjimo laikotarpį liga progresavo ir MCyR trukmės medianos nebuvo pasiekta 21 iš 240 pacientų, kuriems pasireiškė MCyR.

Apskaičiavus Kaplan-Meier metodu, 95 % (95% PI – 92-98 %) pacientų MCyR išliko bent 1 metus, 88 % (95 % PI – 83-93 %) – bent 2 metus. Pacientų, kuriems CCyR išliko bent 1 metus, dalis buvo 97 % (95 % PI – 94-99 %), bent 2 metus – 90 % (95% PI – 86-95 %). 42% pacientų, sirgusių imatinibui atsparia ligos forma (jiems anksčiau vartojus imatinibą MCyR nepasireiškė, n = 188), vartojant dazatinibą pasireiškė MCyR.

38 % į šį tyrimą įtrauktų pacientų buvo nustatytos 45 įvairios BCR-ABL mutacijos. Visiškas hematologinis atsakas ar MCyR pasireiškė pacientams, turintiems įvairių BCR-ABL mutacijų, susijusių su atsparumu imatinibui, išskyrus T315I. Pacientams, kuriems iki gydymo buvo rasta BCR-ABL mutacijų, P-kilpos mutacijų ir kuriems mutacijų nerasta, MCyR dažnis po 2 metų buvo panašus (atitinkamai 63 %, 61 % ir 62 %).

Imatinibui atsparia ligos forma sirgusių pacientų, kurie be ligos progresavimo išgyveno bent 1 metus, apskaičiuotoji dalis buvo 88 % (95 % PI – 84-92 %), bent 2 metus – 75 % (95 % PI – 69-81 %). Imatinibo netoleravusių pacientų, kurie be ligos progresavimo išgyveno bent 1 metus, apskaičiuotoji dalis buvo 98 % (95 % PI – 95-100 %), bent 2 metus – 94 % (95 % PI – 88-99 %).

Didžiojo molekulinio atsako dažnis po 24 mėn. buvo 45 % (imatinibui atsparia ligos forma sirgusiems pacientams – 35 %, imatinibo netoleravusiems – 74 %).

LML akceleracijos fazė

Atliktas atviras vienos grupės daugiacentris tyrimas su pacientais, kurie netoleravo imatinibo arba sirgo jam atsparia liga. Iš viso 174 pacientai vartojo po 70 mg dazatinibo 2 kartus per parą (161 liga buvo atspari imatinibui, 13 šio vaistinio preparato netoleravo). Laikotarpio nuo diagnozės nustatymo iki gydymo pradžios mediana buvo 82 mėn. Dazatinibo vartojimo trukmės mediana buvo 14 mėn., 31 % pacientų iki šiol gydyti ilgiau kaip 24 mėn. Didžiojo molekulinio atsako dažnis po 24 mėn. buvo 46 % (nustatytas 41 pacientui, kuriam pasireiškė CCyR). Kiti veiksmingumo duomenys pateikiami 11 lentelėje.

Mieloidinių blastų fazės LML

Atliktas atviras vienos grupės daugiacentris tyrimas su pacientais, kurie netoleravo imatinibo arba sirgo jam atsparia liga. Iš viso 109 pacientai vartojo po 70 mg dazatinibo 2 kartus per parą (99 liga buvo atspari imatinibui, 10 šio vaistinio preparato netoleravo). Laikotarpio nuo diagnozės nustatymo iki gydymo pradžios mediana buvo 48 mėn. Dazatinibo vartojimo trukmės mediana buvo 3,5 mėn., 12 % pacientų iki šiol gydyti ilgiau kaip 24 mėn. Didžiojo molekulinio atsako dažnis po 24 mėn. buvo 68 % (nustatytas 19 pacientų, kuriems pasireiškė CCyR). Kiti veiksmingumo duomenys pateikiami 11 lentelėje.

Limfoidinių blastų fazės LML ir Ph+ ŪLL

Atliktas atviras vienos grupės daugiacentris tyrimas su limfoidinių blastų fazės LML ir Ph+ ŪLL sergančiais pacientais, kurie anksčiau netoleravo imatinibo arba sirgo jam atsparia liga. Iš viso 48

pacientai, sergantys limfoidinių blastų fazės LML, vartojo po 70 mg dazatinibo 2 kartus per parą (42 liga buvo atspari imatinibui, 6 šio vaistinio preparato netoleravo). Laikotarpio nuo diagnozės nustatymo iki gydymo pradžios mediana buvo 28 mėn. Dazatinibo vartojimo trukmės mediana buvo 3 mėn., 2 % pacientų iki šiol gydyti ilgiau kaip 24 mėn. Didžiojo molekulinio atsako dažnis po 24 mėn. buvo 50 % (nustatytas visiems 22 gydytiems pacientams, kuriems pasireiškė CCyR). Be to, po 70 mg dazatinibo 2 kartus per parą vartojo 46 Ph+ ŪLL sirgę pacientai (44 liga buvo atspari imatinibui, 2 šio vaistinio preparato netoleravo). Laikotarpio nuo diagnozės nustatymo iki gydymo pradžios mediana buvo 18 mėn. Dazatinibo vartojimo trukmės mediana buvo 3 mėn., 7 % pacientų iki šiol gydyti ilgiau kaip 24 mėn. Didžiojo molekulinio atsako dažnis po 24 mėn. buvo 52 % (nustatytas visiems 25 gydytiems pacientams, kuriems pasireiškė CCyR). Kiti veiksmingumo duomenys pateikiami 11 lentelėje. Didysis hematologinis atsakas (MaHR) pasireiškė greitai (limfoidinių blastų fazės LML sergantiems pacientams dažniausiai per 35 dienas, sergantiems Ph+ ŪLL – per 55 dienas po pirmojo dazatinibo vartojimo).

11 lentelė. Dazatinibo veiksmingumas II fazės vienos grupės klinikinių tyrimų metu^a

	Lėtinė (n = 387)	Akceleracijos (n = 174)	Mieloidinių blastų (n = 109)	Limfoidinių blastų (n = 48)	Ph+ ŪLL (n = 46)
Hematologinio atsako dažnis^b (%)					
MaHR (95 % PI)	n/a	64 % (57-72)	33 % (24-43)	35 % (22-51)	41 % (27-57)
CHR (95 % PI)	91 % (88-94)	50 % (42-58)	26 % (18-35)	29 % (17-44)	35 % (21-50)
NEL (95 % PI)	n/a	14 % (10-21)	7 % (3-14)	6 % (1-17)	7 % (1-18)
MaHR trukmė (% Kaplan-Meier metodu)					
1 metai	n/a	79 % (71-87)	71 % (55-87)	29 % (3-56)	32 % (8-56)
2 metai	n/a	60 % (50-70)	44 % (21-60)	10 % (0-28)	24 % (2-47)
Citogenetinis atsakas^c (%)					
MCyR (95 % PI)	62 % (57-67)	40 % (33-48)	34 % (25-44)	52 % (37-67)	57 % (41-71)
CCyR (95 % PI)	54 % (48-59)	33 % (26-41)	27 % (19-36)	46 % (31-61)	54 % (39-69)
Išgyvenamumas (% Kaplan-Meier metodu)					
Be ligos progresavimo					
1 metai	91 % (88-94)	64 % (57-72)	35 % (25-45)	14 % (3-25)	21 % (9-34)
2 metai	80 % (75-84)	46 % (38-54)	20 % (11-29)	5 % (0-13)	12 % (2-23)
Iš viso					
1 metai	97 % (95-99)	83 % (77-89)	48 % (38-59)	30 % (14-47)	35 % (20-51)
2 metai	94 % (91-97)	72 % (64-79)	38 % (27-50)	26 % (10-42)	31 % (16-47)

Šioje lentelėje pateikiami duomenys gauti vartojant pradinę 70 mg 2 kartus per parą dozę. Rekomenduojama pradinę dozę žr. 4.2 skyriuje.

^a Paryškinti pagrindinių veiksmingumo rodiklių duomenys.

^b Hematologinio atsako kriterijai (visi atsakai patvirtinti po 4 savaitių): didysis hematologinis atsakas (MaHR) = visiškai hematologinis atsakas (CHR) + nėra leukemiją rodančių duomenų (NEL):

CHR (lėtinė LML): leukocitų skaičius ≤ institucijos VNR, trombocitų < 450 000/mm³, periferiniame kraujyje nėra blastų ir promielocitų, mielocitų ir metamielocitų suma periferiniame kraujyje < 5 %, bazofilų periferiniame kraujyje < 20 %; nėra ekstramedulinių židinių.

CHR (progresavusi LML ir Ph+ ŪLL): leukocitų ≤ institucijos VNR, absoliutus neutrofilų skaičius ≥ 1 000/mm³, trombocitų ≥ 100 000/mm³, periferiniame kraujyje nėra blastų ir promielocitų, blastų kaulų čiulpuose ≤ 5 %, mielocitų ir metamielocitų suma periferiniame kraujyje < 5 %, bazofilų periferiniame kraujyje < 20%; nėra ekstramedulinių židinių.

NEL: tie patys kriterijai kaip CHR, tačiau absoliutus neutrofilų skaičius ≥ 500/mm³ ir < 1 000/mm³ arba trombocitų ≥ 20 000/mm³ ir ≤ 100 000/mm³.

^c Citogenetinio atsako kriterijai: visiškai (0 % Ph+ metafazių) arba dalinis (> 0 %-35 %). Didysis citogenetinis atsakas (MCyR) (0 %-35 %) apima visišką ir dalinį atsaką.

n/a = neskaiciuota, PI = pasikliautinis intervalas, VNR = viršutinė normos riba.

Pacientų, kuriems po dazatinibo vartojimo transplantuoti kaulų čiulpai, gydymo rezultatai pilnai neiširti.

III fazės klinikiniai tyrimai su lėtinės, akceleracijos ar mieloidinių blastų fazės LML arba Ph+ ŪLL sergančiais pacientais, kurių liga buvo atspari gydymui imatinibu arba kurie jo netoleravo

Atlikti 2 atsitiktinės atrankos atviri tyrimai dazatinibo, vartojamo 1 kartą per parą, saugumui ir veiksmingumui, palyginus su 2 kartus per parą vartojamu dazatinibu, įvertinti. Žemiau pateikiami bent 2 metų ir 7 metų stebėjimo duomenys (skaičiuojant nuo dazatinibo vartojimo pradžios).

I-asis tyrimas

Lėtinės fazės LML tyrimo metu pirminis gydymo veiksmingumo tyrimo tikslas buvo imatinibui atsparių pacientų MCyR, svarbiausias antrinis gydymo veiksmingumo tyrimo tikslas – imatinibui atsparių pacientų MCyR pagal suminę paros dozę. Kiti antriniai tyrimo tikslai buvo MCyR trukmė, išgyvenamumas be ligos progresavimo ir bendro išgyvenamumo trukmė. Iš viso 670 pacientų, tarp kurių 497 buvo atsparūs imatinibui, buvo atsitiktinai suskirstyti į 100 mg dazatinibo 1 kartą per parą, 140 mg 1 kartą per parą, po 50 mg 2 kartus per parą ir po 70 mg 2 kartą per parą grupes. Toliau gydytų pacientų, stebėtų bent 5 metus (n = 205), gydymo trukmės mediana buvo 59 mėn. (diapazonas – 28-66 mėn.). Po 7 stebėjimo metų visų pacientų gydymo trukmės mediana buvo 29,8 mėn. (diapazonas nuo < 1 iki 92,9 mėn.).

Nustatyta, kad dazatinibas buvo veiksmingas visose grupėse, o veiksmingumas pagal pirminį gydymo tikslą šį vaistinių preparatą vartojant 1 kartą per parą buvo panašus (ne mažesnis), kaip jį vartojant 2 kartus per parą (MCyR skirtumas 1,9 %, jo 95 % pasikliautinis intervalas – nuo –6,8 % iki 10,6 %), tačiau vartojant 100 mg kartą per parą saugumas ir toleravimas buvo geresni. Veiksmingumo duomenys pateikiami 12 ir 13 lentelėse.

12 lentelė. Dazatinibo veiksmingumas III fazės dozės optimizavimo tyrimo metu imatinibui atsparia lėtinės fazės LML sergantiems arba jo netoleravusiems pacientams (2 metų duomenys)^a

Visi pacientai	n = 167
Imatinibui atsparūs pacientai	n = 124
Hematologinis atsakas^b (%) (95 % PI)	
CHR	92 % (86-95)
Citogenetinis atsakas^c (%) (95 % PI)	
MCyR	
Visi pacientai	63 % (56-71)
Imatinibui atsparūs pacientai	59 % (50-68)
CCyR	
Visi pacientai	50 % (42-58)
Imatinibui atsparūs pacientai	44 % (35-53)
Didysis molekulinis atsakas pacientams, pasiekusiems CCyR^d (%) (95 % PI)	
Visi pacientai	69 % (58-79)
Imatinibui atsparūs pacientai	72 % (58-83)

^a Duomenys gauti vartojant rekomenduojamą pradinę 100 mg kartą per parą dozę.

^b Hematologinio atsako kriterijai (visi atsakai patvirtinti po 4 savaitių) – visiškai hematologinis atsakas (CHR) sergant LML: leukocitų ≤ institucijos VNR, trombocitų < 450 000/mm³, periferiniame kraujyje nėra blastų ir promielocitų, mielocitų ir metamielocitų suma periferiniame kraujyje < 5 %, bazofilų periferiniame kraujyje < 20 %, nėra ekstramedulinių židinių.

^c Citogenetinio atsako kriterijai: visiškai (0 % Ph+ metafazių) arba dalinis (nuo > 0 % iki 35 %). MCyR (0–35 %) apima visišką ir dalinį atsaką.

^d Didžiojo molekulinio atsako kriterijai: apibrėžtas kaip BCR-ABL / kontrolinių transkriptų periferinio kraujo mėginiuose RQ-PCR metodu ≤ 0,1 %.

13 lentelė. Dazatinibo ilgalaikis veiksmingumas III fazės dozės optimizavimo tyrimo metu imatinibui atsparia lėtinės fazės LML sergantiems arba jo netoleravusiems pacientams^a

	Minimalus stebėjimo laikotarpis			
	1 metai	2 metai	5 metai	7 metai
Didysis molekulinis atsakas				
Visi pacientai	NA	37 % (57/154)	44 % (71/160)	46 % (73/160)
Imatinibui atsparūs pacientai	NA	35 % (41/117)	42 % (50/120)	43 % (51/120)
Imatinibo netoleravę pacientai	NA	43 % (16/37)	53 % (21/40)	55 % (22/40)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo^b				
Visi pacientai	90 % (86, 95)	80 % (73, 87)	51 % (41, 60)	42 % (33, 51)
Imatinibui atsparūs pacientai	88 % (82, 94)	77 % (68, 85)	49 % (39, 59)	39 % (29, 49)
Imatinibo netoleravę pacientai	97 % (92, 100)	87 % (76, 99)	56 % (37, 76)	51 % (32, 67)
Bendras išgyvenamumas				
Visi pacientai	96 % (93, 99)	91 % (86, 96)	78 % (72, 85)	65 % (56, 72)
Imatinibui atsparūs pacientai	94 % (90, 98)	89 % (84, 95)	77 % (69, 85)	63 % (53, 71)
Imatinibo netoleravę pacientai	100 % (100, 100)	95 % (88, 100)	82 % (70, 94)	70 % (52, 82)

^a Duomenys gauti vartojant rekomenduojamą pradinę 100 mg kartą per parą dozę.

^b Progresavimas buvo konstatuojamas didėjant leukocitų skaičiams, išnykus CHR arba MCyR, $\geq 30\%$ padaugėjus Ph+ metafazių, patvirtinus transformaciją į akceleracijos ar blastų fazę arba pacientui mirus. Apskaičiuojant išgyvenamumą be ligos progresavimo buvo analizuojami numatytų gydyti pacientų duomenys, o pacientai buvo stebimi iki atitinkamų įvykių, įskaitant vėlesnį gydymą.

Skaičiuojant Kaplan-Meier metodu, 100 mg dazatinibo 1 kartą per parą vartojusių pacientų, kuriems MCyR išliko 18 mėn., buvo 93 % (95 % PI: 88%-98 %).

Taip pat buvo vertintas veiksmingumas imatinibo netoleravusiems pacientams. Šios populiacijos pacientams, vartojusiems 100 mg 1 kartą per parą, MCyR pasireiškė 77 %, CCyR – 67 % atvejų.

2-asis tyrimas

Progresavusios fazės LML ir Ph+ ŪLL tyrimo metu pirminis tyrimo tikslas buvo MaHR. Iš viso 611 pacientų buvo atsitiktinai suskirstyti į 140 mg dazatinibo 1 kartą per parą ir po 70 mg 2 kartus per parą grupes. Gydymo trukmės mediana buvo maždaug 6 mėn. (diapazonas – nuo 0,03 iki 31 mėnesio).

Nustatyta, kad veiksmingumas pagal pirminį tyrimo tikslą šį vaistinį preparatą vartojant 1 kartą per parą yra panašus (ne mažesnis), kaip jį vartojant 2 kartus per parą (MaHR skirtumas 0,8 %, 95 % PI – nuo 7,1 % iki 8,7 %), tačiau 140 mg 1 kartą per parą dozės saugumas ir toleravimas buvo geresni. Atsako dažnis pateikiamas 14 lentelėje.

14 lentelė. Dazadinibo veiksmingumas III fazės dozės optimizavimo tyrime progresavusios fazės LML ir Ph+ ŪLL sergantiems pacientams (2 metų duomenys)^a

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

^a Duomenys gauti vartojant rekomenduojamą pradinę 140 mg 1 kartą per parą dozę (žr. 4.2 skyrių).

^b Hematologinio atsako kriterijai (visais atvejais atsakas patvirtintas po 4 savaičių): didysis hematologinis atsakas (MaHR) = visiškai hematologinis atsakas (CHR) + nėra leukemiją rodančių duomenų (NEL)
CHR: leukocitų ≤ institucijos VNR, absoliutus neutrofilų skaičius ≥ 1 000/mm³, trombocitų ≥ 100 000/mm³; periferiniame kraujyje nėra blastų ir promielocitų, kaulų čiulpuose blastų ≤ 5 %, periferiniame kraujyje mielocitų + metamielocitų < 5 %, bazofilų < 20 %; nėra ekstramedulinių židinių
NEL: tie patys kriterijai kaip CHR, tačiau absoliutus neutrofilų skaičius ≥ 500/mm³ ir < 1 000/mm³ arba trombocitų ≥ 20 000/mm³ ir ≤ 100 000/mm³.

^c Didysis citogenetinis atsakas apima visišką (MCyR) (0 % Ph+ metafazių) ir dalinį (> 0%-35 % Ph+ metafazių) atsaką. PI = pasikliautinis intervalas, VNR = viršutinė normos riba.

Pacientai, sirgę akceleracijos fazės LML ir vartoję 140 mg dozę kartą per parą, MaHR trukmės medianos ir bendro išgyvenamumo medianos nepasiekė, o jų PFS mediana buvo 25 mėn.

Mieloidinių blastų fazės LML sirgusių pacientų, vartojusių 140 mg dozę kartą per parą, MaHR trukmės mediana buvo 8 mėn. Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 4 mėn., bendro išgyvenamumo mediana – 8 mėn. Limfoidinių blastų fazės LML sirgusių pacientų, vartojusių 140 mg dozę kartą per parą, MaHR trukmės mediana buvo 5 mėn. Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 5 mėn., bendro išgyvenamumo mediana – 11 mėn.

Ph+ ŪLL sirgusių pacientų, vartojusių 140 mg dozę kartą per parą, MaHR trukmės mediana buvo 5 mėn., išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana – 4 mėn., o bendro išgyvenamumo mediana – 7 mėn.

Vaikų populiacija

LML sergantys vaikai

Iš 130 pacientų, dalyvavusių 2 pediatrijuose tyrimuose (I fazės atvirame nerandomizuotame dozės diapazono nustatymo ir II fazės atvirame nerandomizuotame), 84 (visi dalyvavo II fazės tyrime) sirgo naujai diagnozuota LML LF, o 46 (17 dalyvavusių I fazės tyrime ir 29 dalyvavusių II fazės tyrime) anksčiau buvo pasireiškęs atsparumas imatinibui arba jo netoleravimas. 97 iš 130 LML LF sirgusių vaikų vartojo dazadinibo tablečių (60 mg/m² 1 kartą per parą; tiems, kurių kūno paviršaus plotas didelis, didžiausia dozė buvo 100 mg 1 kartą per parą). Gydytas tęstas tol, kol liga pradės progresuoti arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis.

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo visiškai citogenetinis atsakas (CCyR), didysis citogenetinis atsakas (MCyR) ir didysis molekulinis atsakas (MMR). Veiksmingumo duomenys pateikiami 15 lentelėje.

15 lentelė. Dazatinibo veiksmingumas LML LF sergantiems vaikams. Kumuliaciniai atsako duomenys per laiką minimaliu stebėjimo laikotarpiu

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

^a Naujai diagnozuota LML LF sirgę pacientai, kurie vartojo tablečių per burną II fazės pediatriinio tyrimo metu.

^b Atsparumą imatinibui arba jo netoleravimą anksčiau patyrę LML LF sirgę pacientai, kurie vartojo tablečių per burną I fazės ir II fazės pediatriinių tyrimų metu.

I fazės pediatriinio tyrimo metu 17 LML LF sirgusių pacientų, anksčiau patyrusių atsparumą imatinibui arba jo netoleravimą, PFS mediana per bent 7 stebėjimo metus buvo 53,6 mėn., o OS dažnis – 82,4 %.

II fazės pediatriinio tyrimo duomenimis, apskaičiuotas 24 mėn. PFS dažnis 51 pacientui, sirgusiam naujai diagnozuota LML LF ir vartojusiam tablečių per burną, buvo 94 % (82,6-98,0), o 29 LML LF sirgusiems pacientams, anksčiau patyrusiems atsparumą imatinibui arba jo netoleravimą – 81,7 % (61,4-92,0). Po 24 stebėjimo mėnesių naujai diagnozuota liga sirgusių pacientų OS buvo 100 %, o anksčiau patyrusių atsparumą imatinibui arba jo netoleravimą – 96,6 %.

II fazės pediatriinio tyrimo metu vieno paciento, sirgusio naujai diagnozuota liga, ir dviejų pacientų, anksčiau patyrusių atsparumą imatinibui arba jo netoleravimą, liga progresavo į blastų fazės LML.

33 naujai diagnozuota LML LF sirgę vaikai vartojo 72 mg/m² dazatinibo miltelių geriamajai suspensijai. Jų ekspozicija buvo 30 % mažesnė negu vartojant rekomenduojamą dozę (žr. dazatinibo miltelių geriamajai suspensijai preparato charakteristikų santraukos 5.2 skyrių). Šiems pacientams CCyR po 12 mėn. buvo 87,9 % (95 % PI – nuo 71,8 iki 96,6), o MMR – 45,5 % (95 % PI – nuo 28,1 iki 63,6).

LML LF sirgusiems vaikams, kurie vartojo dazatinibą po imatinibo, gydymo pabaigoje rastos T315A, E255K ir F317L mutacijos, bet E255K ir F317L mutacijų buvo ir prieš pradėdant gydyti. Naujai diagnozuota LML LF sirgusiems pacientams gydymo pabaigoje mutacijų nerasta.

ŪLL sergantys vaikai

Dazatinibo derinio su chemoterapija veiksmingumas vyresniems kaip 1 metų vaikams, sergantiems naujai diagnozuota Ph+ ŪLL, tirtas pagrindinio pediatriinio tyrimo metu.

Daugelio centrų, ankstesniais duomenimis kontroliuoto, II fazės tyrimo metu 106 vaikai, sirgę naujai diagnozuota Ph+ ŪLL (iš jų 104 Ph+ ŪLL buvo patvirtinta), iki 24 mėn. nepertraukiamai vartojo 60 mg/m² dazatinibo kartu taikant chemoterapiją. 82 pacientai gėrė vien dazatinibo tabletes, o 24 pavartojo bent vieną dazatinibo miltelių geriamajai suspensijai dozę (8 iš jų vartojo tik miltelius geriamajai suspensijai). Bazinės chemoterapijos schema buvo tokia kaip AIEOP-BFM ALL 2000 tyrimo metu (taikytas standartinis sudėtinės chemoterapijos protokolas). Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo 3 metų išgyvenamumas be nustatytų įvykių (angl. *3-year event-free survival* EFS), kuris buvo 65,5 % (55,5, 73,7).

Ištyrus Ig/TCR persitvarkymą, minimalios liekamosios ligos (angl. *minimal residual disease* MRD) konsoliduojamosios chemoterapijos pabaigoje nerasta 71,7 % visų pacientų. Paėmus 85 pacientus, kurių Ig/TCR duomenis buvo galima įvertinti, jos nerasta 89,4 %. Tėkmės citometrijos būdu indukcijos ir konsoliduojamosios chemoterapijos pabaigoje MRD nerasta atitinkamai 66,0 % ir 84,0 % pacientų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Dazatinibo farmakokinetika tirta 229 suaugusių sveikų asmenų ir 84 pacientų organizme.

Absorbicija

Paciento išgertas dazatinibas greitas rezorbuojamas, didžiausia koncentracija susidaro po 0,5-3 val. Geriant po 25-120 mg 2 kartus per parą, vidutinės ekspozicijos (AUC_τ) padidėjimas būna maždaug proporcingas dozės padidimui. Bendras dazatinibo vidutinis terminalinis pusinis laikas pacientų organizme yra maždaug 5-6 val.

Tiriant sveikus asmenis, išgėrusius vieną 100 mg dazatinibo dozę 30 min. po riebaus valgio, nustatytas dazatinibo vidutinio AUC padidėjimas 14 %. Išgėrus dazatinibo 30 min. po lieso valgio, vidutinis dazatinibo AUC buvo didesnis 21 %. Šis maisto poveikis kliniškai reikšmingos įtakos vaistinio preparato ekspozicijai neturi. Dazatinibo ekspozicijos kintamumas yra didesnis nevalgius (variacijos koeficientas – 47 %) nei pavalgius lengvai riebaus maisto (variacijos koeficientas – 39 %) ir riebaus maisto (variacijos koeficientas – 32 %).

Remiantis pacientų populiacijos farmakokinetine analize, buvo įvertinta, kad dazatinibo ekspozicijos kintamumas daugiausiai yra dėl biologinio prieinamumo tarp-atvejo kintamumo (variacijos koeficientas – 44%), ir mažiau, dėl biologinio prieinamumo kintamumo tarp atskirų individų, bei klirenso kintamumo tarp atskirų individų (variacijos koeficientai – atitinkamai yra 30 % ir 32 %). Nėra tikėtina, kad atsitiktinis tarp-atvejų ekspozicijos kintamumas daro poveikį kylančiai ekspozicijai, bei veiksmingumui ar saugumui.

Pasiskirstymas

Pacientų organizme dazatinibas turi didelį tariamąjį pasiskirstymo tūrį (2 505 litrai, variacijos koeficientas – 93 %), todėl tikėtina, kad jis ekstensyviai pasiskirsto už kraujagyslių ribų. Eksperimentų *in vitro* metu esant kliniškai reikšmingoms dazatinibo koncentracijoms, maždaug 96 % vaistinio preparato būdavo prisijungusio prie plazmos baltymų.

Biotransformacija

Žmogaus organizme dazatinibas ekstensyviai metabolizuojamas. Susidarant metabolitams dalyvauja daug fermentų. Sveikam žmogui išgėrus 100 mg [¹⁴C] žymėtojo dazatinibo, nepakitusios vaistinio preparato molekulės lėmė 29 % plazmoje cirkuliuojančio radioaktyvumo. Sprendžiant pagal koncentraciją plazmoje ir aktyvumą *in vitro*, dazatinibo metabolitai neturėtų reikšmingai įtakoti šio vaistinio preparato farmakologinių savybių. Pagrindinis dazatinibo metabolizmo fermentas yra CYP3A4.

Eliminacija

Vidutinis terminalinis dazatinibo pusinis periodas yra 3-5 val., vidutinis tariamasis per burną pavartoto dazatinibo klirensas – 363,8 l/val. (variacijos koeficientas – 81,3 %).

Daugiausia vaistinio preparato pašalinama su išmatomis, didžioji dalis – metabolitų pavidalo. Išgėrus vieną [¹⁴C] žymėto dazatinibo dozę, maždaug 89 % radioaktyvumo buvo pašalinta per 10 dienų (šlapime rasta 4 %, išmatose – 85 %). Nepakitęs dazatinibas šlapime sudarė 0,1 %, išmatose – 19 %. Likusioji vaistinio preparato dozės dalis buvo pašalinta metabolitų pavidalo.

Kepenų ir inkstų funkcijos nepakankamumas

Kepenų nepakankamumo įtaka vienkartinės dazatinibo dozės farmakokinetikai tirta 8 vidutinio laipsnio kepenų nepakankamumu sergantiems asmenims skiriant 50 mg dozę ir 5 sunkaus laipsnio kepenų nepakankamumu sergantiems asmenims skiriant 20 mg dozę (lyginant su atitinkama sveikų asmenų, vartojusių 70 mg dazatinibo dozę, grupe). Vidutinio laipsnio kepenų nepakankamumu sergančių asmenų dazatinibo C_{max} ir AUC vidurkiai, koreguoti pagal 70 mg dozę, buvo atitinkamai 47 % ir 8 % mažesni negu turinčių normalią kepenų funkciją. Sunkių kepenų nepakankamumu sergančių asmenų dazatinibo C_{max} ir AUC vidurkiai, koreguoti pagal 70 mg dozę, buvo atitinkamai 43 % ir 28 % mažesni negu turinčių normalią kepenų funkciją (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Per inkstus išskiriamas minimalus dazatinibo ir jo metabolitų kiekis.

Vaikų populiacija

Dazatinibo farmakokinetika vertinta 104 vaikų, sirgusių leukemija arba solidiniais navikais, organizme (72 vartojo tablečių ir 32 – dazatinibo miltelių geriamajai suspensijai).

Farmakokinetikos vaikų organizme tyrimo metu 21 LML LF ir 16 Ph+ ŪLL sirgusių pacientų nustatyta panaši pagal dozę normalizuota dazatinibo ekspozicija (C_{vid} , C_{min} ir C_{max}).

Dazatinibo tablečių farmakokinetika vertinta 72 vaikų, sirgusių atsinaujinusia arba atsparia leukemija arba solidiniais navikais, organizme. Jie vartojo 60-120 mg/m² 1 kartą per parą arba po 50-110 mg/m² 2 kartus per parą per burną. Bendrais abiejų tyrimų duomenimis, dazatinibo absorbcija yra greita. Vartojant visas dozes visoms amžiaus grupėms, vidutinis T_{max} buvo 0,5-6 val., o vidutinis pusinis laikas – 2-5 val. Dazatinibo farmakokinetikos rodikliai buvo proporcingi dozei, vaikų ekspozicija didėjo priklausomai nuo dozės. Dazatinibo farmakokinetika vaikų ir paauglių organizme reikšmingai nesiskyrė. Pagal dozę normalizuoti dazatinibo C_{max} , AUC_{0-T} ir AUC_{INF} geometriniai vidurkiai skirtingas dozes vartojusiems vaikams ir paaugliams buvo panašūs. Naudojant populiacinės farmakokinetikos modelį atliktas modeliavimas leidžia numatyti panašią ekspoziciją dozuojant tabletes pagal kūno svorį (žr. 4.2 skyrių) ir vartojant jų 60 mg/m² dozę. Į šiuos duomenis būtina atsižvelgti keičiant tabletes dazatinibo milteliais geriamajai suspensijai arba atvirkščiai.

5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

Dazatinibo ikiklinikinis saugumas vertintas remiantis daugelio tyrimų *in vitro* ir *in vivo* su pelėmis, žiurkėmis, beždžionėmis ir triušiais duomenimis.

Ryškusiausias buvo toksinis poveikis virškinimo, hemopoezės ir limfoidinei sistemoms. Dėl toksinio poveikio virškinimo traktui teko riboti dozes žiurkėms ir pelėms, kurių žarnynas būdavo pažeidžiamas nuolat. Žiurkėms nustatyta nuo minimalių iki lengvų eritrocitų pokyčių ir kartu – kaulų čiulpų pokyčių. Panašių pokyčių rasta ir beždžionėms, bet rečiau. Toksinis poveikis žiurkių limfoidiniam audiniui pasireiškė jo kiekio limfmazgiuose, blužnyje ir užkrūčio liaukoje bei limfoidinių organų svorio sumažėjimu. Virškinimo, hemopoezės ir limfoidinės sistemos pokyčiai praeidavo nutraukus vaistinio preparato vartojimą.

Beždžionių, kurioms šio vaistinio preparato duota iki 9 mėn., inkstų pokyčiai apsiribojo padidėjusia fonine mineralizacija. Su beždžionėmis atlikto ūminio vienos dozės per os toksiškumo tyrimo metu rasta odos kraujosruvų, tačiau su beždžionėmis ir žiurkėmis atliktų kartojamų dozių toksiškumo

tyrimų metu jų nerasta. Žiurkėms dazatinibas slopino trombocitų agregaciją *in vitro* ir pailgino kutikulės kraujavimo trukmę *in vivo*, tačiau savaiminio kraujavimo nesukėlė.

Dazatinibo aktyvumas, nustatytas mėginiais su hERG ir Purkinje skaidulomis *in vitro*, rodo širdies skilvelių repoliarizacijos (QT intervalo) pailgėjimo galimybę. Vis dėlto vienos dozės tyrimas *in vivo*, atliktas telemetrijos metodu su sąmoningomis beždžionėmis, QT intervalo ar EKG bangų formos pokyčių neparodė.

Atliekant mėginius su bakterijų ląstelėmis (Ames testą) *in vitro*, dazatinibo mutageninio poveikio nenustatyta. Atliekant žiurkių mikrobranduolių tyrimą *in vivo*, nenustatyta genotoksinio poveikio. Dazatinibas sukėlė klastogeninį poveikį besidalijančioms kininio žiurkėno kiaušidžių (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) ląstelėms *in vitro*.

Tyrimo metu dazatinibas neveikė įprasto žiurkių patinų ar patelių vaisingumo ir ankstyvo embriono vystymosi, tačiau sukėlė embrionų žuvimą vartojant dozes, artimas žmogaus klinicinei ekspozicijai. Tiriant poveikį embriono ir vaisiaus vystymuisi nustatyta, kad dazatinibas panašiai sukelia embrionų žuvimą, žiurkių palikuonių svorio sumažėjimą, taip pat žiurkių ir triušių vaisių skeleto pokyčių. Šie poveikiai, kurie pasireiškė nuo dozių, nesukeliančių toksinio poveikio vaikingai patelėi, rodo, kad dazatinibas yra selektyvus reprodukcinis toksinas nuo implantacijos iki organogenezės pabaigos.

Pelėms dazatinibas sukėlė imuninės sistemos funkcijos susilpnėjimą, kuris buvo susijęs su doze ir buvo veiksmingai koreguojamas ją sumažinant ir (arba) keičiant dozavimo režimą. Atliekant sugertų neutralių raudonų spindulių fototoksiškumo mėginį su pelių fibroblastais *in vitro*, nustatyta dazatinibo fototoksinio poveikio galimybė. Nustatyta, kad vienkartinė dazatinibo dozė per burną nesukelia fototoksinio poveikio plikoms pelių patelėms *in vivo*, kai pagal AUC apskaičiuota ekspozicija iki 3 kartų viršija susidarantią rekomenduojamą terapinę dozę vartojančiam žmogui.

2 metų trukmės kancerogeninio poveikio tyrimo metu žiurkėms buvo duodama dazatinibo 0,3 mg/kg, 1 mg/kg arba 3 mg/kg paros dozėmis per burną. Didžiausios dozės sukelta ekspozicija plazmoje (AUC) iš esmės atitiko susidarantią rekomenduojamą diapazono (100–140 mg) pradinę paros dozę vartojančiam žmogui. Nustatytas statistškai reikšmingas bendras žvyninių ląstelių karcinomų, gimdos ir kaklelio papildomų padažnėjimas didelės dozės grupės patelėms bei prostatos adenomų - mažos dozės grupės patinams. Šių kancerogeninio poveikio žiurkėms tyrimo radinių reikšmė žmonėms nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis
Laktozė monohidratas
Hidroksipropilceliuliozė
Mikrokristalinė celiuliozė
Metakrilato rūgšties ir metakrilato 1:2 kopolimeras
Talkas
Kroskarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas

Plėvelė
Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Vidutinės grandinės trigliceridai

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

12 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Dasatinib Accordpharma 20 mg, 50 mg ir 70 mg plėvele dengtos tabletės

Aluminio / aliuminio lizdinės plokštelės (lizdinės plokštelės arba perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės).

Dėžutėje yra 56 arba 60 plėvele dengtų tablečių lizdinėse plokštelėse.

Dėžutėje yra 56 x 1 arba 60 x 1 plėvele dengta tabletė perforuotose dalomosiose lizdinės plokštelėse.

Dasatinib Accordpharma 80 mg, 100 mg ir 140 mg plėvele dengtos tabletės

Aluminio / aliuminio lizdinės plokštelės (lizdinės plokštelės arba perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės).

Dėžutėje yra 30 arba 56 plėvele dengtos tabletės lizdinėse plokštelėse.

Dėžutėje yra 30 x 1 arba 56 x 1 plėvele dengta tabletė perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Tvarkant netyčia sutraiškytas ar sulaužytas tabletes, rekomenduojama mūvėti lateksinėmis arba nitrilinėmis pirštinėmis, kad poveikio odai pavojus būtų mažesnis.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Dasatinib Accordpharma 20 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/21/1541/001

EU/1/21/1541/002

EU/1/21/1541/003

EU/1/21/1541/004

Dasatinib Accordpharma 50 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/21/1541/005

EU/1/21/1541/006

EU/1/21/1541/007

EU/1/21/1541/008

Dasatinib Accordpharma 70 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/21/1541/009

EU/1/21/1541/010

EU/1/21/1541/011

EU/1/21/1541/012

Dasatinib Accordpharma 80 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/21/1541/013

EU/1/21/1541/014

EU/1/21/1541/015

EU/1/21/1541/016

Dasatinib Accordpharma 100 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/21/1541/017

EU/1/21/1541/018

EU/1/21/1541/019

EU/1/21/1541/020

Dasatinib Accordpharma 140 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/21/1541/021

EU/1/21/1541/022

EU/1/21/1541/023

EU/1/21/1541/024

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2022 m. kovo 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

▪ **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo (PASP) pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

▪ **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Nebereģistrēotais vaistains preparāts

III PRIEDAS

ŽENKLINĪMAS IR PAKUOTĒS LAPELĪS

Neberegiŝtruoŝas vaistiŝis preparatas

A. ŹENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ LIZDINEI PLOKŠTELEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dasatinib Accordpharma 20 mg plėvele dengtos tabletės
dazatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg dazatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sudėtyje yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos pateikta lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR TURINYS

56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
56 x 1 plėvele dengta tabletė
60 x 1 plėvele dengta tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10.SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11.REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12.REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13.SERIJOS NUMERIS

Lot

14.PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15.VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16.INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dasatinib Accordpharma 20 mg

17.UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18.UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN



**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dasatinib Accordpharma 20 mg tabletės
dazatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ LIZDINEI PLOKŠTELEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dasatinib Accordpharma 50 mg plėvele dengtos tabletės
dazatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg dazatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sudėtyje yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos pateikta lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR TURINYS

56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
56 x 1 plėvele dengta tabletė
60 x 1 plėvele dengta tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10.SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11.REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12.REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13.SERIJOS NUMERIS

Lot

14.PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15.VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16.INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dasatinib Accordpharma 50 mg

17.UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18.UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN



**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dasatinib Accordpharma 50 mg tabletės
dazatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ LIZDINEI PLOKŠTELEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dasatinib Accordpharma 70 mg plėvele dengtos tabletės
dazatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 70 mg dazatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sudėtyje yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos pateikta lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR TURINYS

56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
56 x 1 plėvele dengta tabletė
60 x 1 plėvele dengta tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10.SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11.REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12.REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13.SERIJOS NUMERIS

Lot

14.PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15.VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16.INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dasatinib Accordpharma 70 mg

17.UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18.UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN



**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dasatinib Accordpharma 70 mg tabletės
dazatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ LIZDINEI PLOKŠTELEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dasatinib Accordpharma 80 mg plėvele dengtos tabletės
dazatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg dazatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sudėtyje yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos pateikta lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR TURINYS

30 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
30 x 1 plėvele dengta tabletė
56 x 1 plėvele dengta tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10.SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11.REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12.REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13.SERIJOS NUMERIS

Lot

14.PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15.VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16.INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dasatinib Accordpharma 80 mg

17.UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18.UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN



**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dasatinib Accordpharma 80 mg tabletės
dazatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ LIZDINEI PLOKŠTELEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dasatinib Accordpharma 100 mg plėvele dengtos tabletės
dazatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg dazatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sudėtyje yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos pateikta lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR TURINYS

30 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
30 x 1 plėvele dengta tabletė
56 x 1 plėvele dengta tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10.SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11.REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12.REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13.SERIJOS NUMERIS

Lot

14.PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15.VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16.INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dasatinib Accordpharma 100 mg

17.UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18.UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN



**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dasatinib Accordpharma 100 mg tabletės
dazatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ LIZDINEI PLOKŠTELEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dasatinib Accordpharma 140 mg plėvele dengtos tabletės
dazatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 140 mg dazatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sudėtyje yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos pateikta lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR TURINYS

30 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
30 x 1 plėvele dengta tabletė
56 x 1 plėvele dengta tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10.SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11.REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12.REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13.SERIJOS NUMERIS

Lot

14.PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15.VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16.INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dasatinib Accordpharma 140 mg

17.UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18.UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN



**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dasatinib Accordpharma 140 mg tabletės
dazatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Nebereģistrētas vaistinis preparatas

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Dasatinib Accordpharma 20 mg plėvele dengtos tabletės
Dasatinib Accordpharma 50 mg plėvele dengtos tabletės
Dasatinib Accordpharma 70 mg plėvele dengtos tabletės
Dasatinib Accordpharma 80 mg plėvele dengtos tabletės
Dasatinib Accordpharma 100 mg plėvele dengtos tabletės
Dasatinib Accordpharma 140 mg plėvele dengtos tabletės
dazatinibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Dasatinib Accordpharma ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Dasatinib Accordpharma
3. Kaip vartoti Dasatinib Accordpharma
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Dasatinib Accordpharma
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Dasatinib Accordpharma ir kam jis vartojamas

Dasatinib Accordpharma sudėtyje yra veikliosios medžiagos dazatinibo. Šis vaistas vartojamas suaugusiųjų, paauglių ir vaikų nuo 1 metų lėtinės mieloidinės leukemijos (LML) gydymui. Leukemija yra baltųjų kraujo ląstelių vėžys. Šios kraujo ląstelės paprastai padeda organizmui kovoti su infekcijomis. Susirgus lėtine mieloidine leukemija, baltosios kraujo ląstelės, kurios vadinamos granulocitais, pradeda nekontroliuojamai augti. Dasatinib Accordpharma slopina šių leukeminių ląstelių augimą.

Dasatinib Accordpharma taip pat vartojamas suaugusiųjų, paauglių ir vaikų nuo 1 metų Filadelfijos chromosomai teigiamos (Ph+) ūminės limfoblastinės leukemijos (ŪLL) bei suaugusiųjų limfoidinių blastų LML gydymui, jei ankstesnis gydymas buvo neveiksmingas. Sergant ūmine limfoblastine leukemija, baltosios kraujo ląstelės, kurios vadinamos limfocitais, dauginasi per greitai ir gyvuoja per ilgai. Dasatinib Accordpharma slopina šių leukeminių ląstelių augimą.

Jeigu Jums kiltų klausimų dėl Dasatinib Accordpharma veikimo arba kodėl Jums reikia vartoti šį vaistą, klauskite gydytojo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Dasatinib Accordpharma

Dasatinib Accordpharma vartoti negalima:

- jeigu yra **alergija** dazatinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jei manote, kad esate alergiškas (alergiška), pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Dasatinib Accordpharma:

- jeigu vartojate **vaistus kraujui skystinti** (trombozės pavojui mažinti) (žr. „Kiti vaistai ir Dasatinib Accordpharma“);
- jeigu Jums yra arba anksčiau buvo kepenų ar širdies sutrikimų;
- jeigu, vartojant Dasatinib Accordpharma, **pasunkėja kvėpavimas, ima skaudėti krūtinę arba prasideda kosulys** – šie požymiai gali rodyti skysčių kaupimąsi plaučiuose ar krūtinės ąštoje (65 metų ir vyresniems pacientams jų gali pasireikšti dažniau) arba kraujagyslių, kuriomis kraujas teka į plaučius, pokyčius;
- Jums kada nors buvo diagnozuota hepatito B infekcija arba šiuo metu galite būti užsikrėtę šiuo virusu. Tai būtina, nes Dasatinib Accordpharma gali vėl suaktyvinti hepatito B virusą, o kai kuriais atvejais tai gali būti mirtina. Prieš pradėdami gydymą, gydytojas atidžiai patikrins, ar pacientas neturi šios infekcijos požymių.
- jei vartojant Dasatinib Accordpharma Jums atsiranda kraujosruvos, kraujavimas, karščiavimas, nuovargis ir sumišimas, kreipkitės į gydytoją. Tai gali būti pažeistų kraujagyslių požymis toks kaip trombinė mikroangiopatija (TMA).

Gydytojas reguliariai tirs Jūsų sveikatos būklę, kad galėtų įsitikinti, ar Dasatinib Accordpharma veikia kaip pageidaujama. Be to, vartojant Dasatinib Accordpharma, Jums bus reguliariai atliekami kraujo tyrimai.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite šio vaisto jaunesniems kaip 1 metų vaikams. Dasatinib Accordpharma vartojimo šios amžiaus grupės pacientams patirties nepakanka. Dasatinib Accordpharma vartojančių vaikų kaulų augimas ir vystymasis atidžiai stebimi.

Kiti vaistai ir Dasatinib Accordpharma

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite gydytojui**.

Daugiausia Dasatinib Accordpharma veikliosios medžiagos iš organizmo pašalina kepenys. Tam tikri vaistai, vartojami kartu, gali trikdyti Dasatinib Accordpharma veikimą.

Kartu su Dasatinib Accordpharma negalima vartoti šių vaistų:

- **vaistų nuo grybelio** – ketokonazolo, itrakonazolo;
- **antibiotikų** – eritromicino, klaritromicino, telitromicino;
- **vaisto nuo virusų infekcijos** – ritonaviro;
- **vaistų nuo epilepsijos** – fenitoino, karbamazepino, fenobarbitalio;
- **vaisto nuo tuberkuliozės** – rifampicino;
- **skrandžio rūgšties išskyrimą slopinančių vaistų** – famotidino, omeprazolo;
- jonažolės – augalinio nereceptinio preparato nuo **depresijos** ir kitų sutrikimų (taip pat ji vadinama *Hypericum perforatum*).

Skrandžio rūgštį neutralizuojančių vaistų (pvz., aliuminio hidroksido, magnio hidroksido) **negalima vartoti likus mažiau kaip 2 valandoms iki Dasatinib Accordpharma ir 2 val. po jo**.

Jeigu vartojate vaistų **kraujui skystinti** (trombozės pavojui mažinti), apie tai **pasakykite gydytojui**.

Dasatinib Accordpharma vartojimas su maistu ir gėrimais

Dasatinib Accordpharma negalima vartoti kartu su greipfrutais ar jų sultimis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, **apie tai nedelsdama pasakykite gydytojui**. **Nėštumo laikotarpiu Dasatinib Accordpharma vartoti negalima**, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Apie galimus pavojus, kylančius vartojant Dasatinib Accordpharma nėštumo laikotarpiu, Jums papasakos gydytojas.

Dasatinib Accordpharma vartojantiems vyrams ir moterims rekomenduojama naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Jeigu žindote kūdikį, apie tai pasakykite gydytojui. Dasatinib Accord vartojimo laikotarpiui žindymą reikia nutraukti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu pasireiškia vaisto šalutinis poveikis, dėl kurio svaigsta galva arba neryškiai matote, vairuoti ar valdyti mechanizmus reikia ypač atsargiai.

Dasatinib Accordpharma sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, susisiekite su juo prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Dasatinib Accordpharma sudėtyje yra izopropilo alkoholio

Šio vaisto sudėtyje yra izopropilo alkoholio likučių, atsiradusių gamybos proceso metu.

3. Kaip vartoti Dasatinib Accordpharma

Dasatinib Accordpharma gali skirti tik gydytojas, turintis leukemijos gydymo patirties. Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Dasatinib Accordpharma yra skirtas suaugusiems pacientams ir vaikams nuo 1 metų amžiaus.

Rekomenduojama pradinė dozė suaugusiems pacientams, sergantiems lėtinės fazės LML, yra 100 mg 1 kartą per parą.

Rekomenduojama pradinė dozė suaugusiems pacientams, kai yra LML akceleracijos fazė ar blastų krizė arba Ph+ ŪLL, – 140 mg 1 kartą per parą.

Vaikams, sergantiems lėtinės fazės LML arba Ph+ ŪLL, dozuojama pagal kūno svorį. Dasatinib Accordpharma (tabletės arba dasatinibo milteliai geriamajai suspensijai) duodamas per burną 1 kartą per parą. Mažiau kaip 10 kg sergantiems pacientams Dasatinib Accordpharma tabletės nerekomenduojamos, jiems skiriama miltelių geriamajai suspensijai. Milteliai geriamajai suspensijai turi būti skiriami mažiau kaip 10 kg sveriantiems arba tablečių negalintiems praryti pacientams. Dozė gali kisti, kai pereinama nuo vienos farmacinės formos prie kitos (t. y. nuo tablečių prie miltelių geriamajai suspensijai), taigi Jūs patys negalite pereiti nuo vienos formos prie kitos.

Tinkamą farmacinę formą ir dozę parinks gydytojas, atsižvelgdamas į kūno svorį, šalutinį poveikį ir reakciją į gydymą. Dasatinib Accordpharma pradinė dozė vaikams nustatoma pagal kūno svorį kaip nurodyta žemiau.

Kūno svoris (kg)^a	Paros dozė (mg)
Nuo 10 iki < 20 kg	40 mg
Nuo 20 iki < 30 kg	60 mg
Nuo 30 iki < 45 kg	70 mg
≥ 45 kg	100 mg

^a Tabletės nerekomenduojamos pacientams, sveriantiems mažiau kaip 10 kg (jiems reikia skirti miltelių geriamajai suspensijai)

Dasatinib Accordpharma dozavimo jaunesniems kaip 1 metų vaikams rekomendacijų nėra.

Priklausomai nuo to, kaip Jūsų organizmas reaguos į gydymą, gydytojas gali rekomenduoti vartoti didesnę dozę, mažesnę dozę ar net laikinai nutraukti gydymą. Didesnėms ar mažesnėms dozėms sudaryti gali tekti vartoti kelių skirtingų stiprumų tabletes.

Kaip vartoti Dasatinib Accordpharma

Tabletes gerkite kasdien tuo pačiu laiku. Tabletes nurykite nepažeistas. Jų negalima traiškyti, pjaustyti ar kramtyti. Negerkite susmulkintų tablečių. Jūs negalite būti tikri, kad gausite reikiamą dozę, jei tablebę traiškysite, pjaustysite ar kramtysite. Dasatinib Accordpharma tabletes galima gerti valgant arba kitu laiku.

Specialios atsargumo priemonės dirbant su Dasatinib Accordpharma

Dasatinib Accordpharma tabletė neturėtų subyrėti, tačiau jei taip atsitiktų, tai su Dasatinib Accordpharma dirbantiems žmonėms (išskyrus pacientą) reikia mūvėti pirštines.

Kiek laiko vartoti Dasatinib Accordpharma

Dasatinib Accordpharma gerkite tol, kol gydytojas nurodys šio vaisto vartojimą baigti. Dasatinib Accordpharma būtinai vartokite tiek laiko, kiek nurodė gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę Dasatinib Accordpharma dozę?

Netyčia išgėrę per daug tablečių, apie tai **nedelsdami** pasakykite gydytojui. Jums gali prireikti jo pagalbos.

Pamiršus pavartoti Dasatinib Accordpharma

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Kitą dozę gerkite jai skirtu laiku. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

- **Sunkų šalutinį poveikį gali rodyti:**
- krūtinės skausmas, kvėpavimo pasunkėjimas, kosulys, alpimas;
- **kraujavimas ar kraujosruvos dėl neišskios priežasties** (nesusižeidus);
- kraujas vėmaluose, išmatose ar šlapime, arba juodos išmatos;
- **infekcijos požymiai**, pvz., karščiavimas arba didelis šaltkrėtis;
- karščiavimas, burnos ertmės arba gerklės skausmas, odos ir (arba) gleivinės pūslės arba lupimasis.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pajustumėte ar pastebėtumėte kurį nors iš šių sutrikimų.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- **Infekcijos** (sukeltos bakterijų, virusų arba grybelių).
- **Širdies ir plaučių sutrikimai:** dusulys.
- Virškinimo sutrikimai: viduriavimas, pykinimas ar vėmimas.
- Odos, plaukų, akių ir viso organizmo sutrikimai: odos išbėrimas, karščiavimas, patinimai veido, plaštakų ir pėdų srityje, galvos skausmas, nuovargis ar silpnumas, kraujavimas.
- **Skausmas:** raumenų skausmas (gydymo metu arba jį nutraukus), pilvo skausmas.
- Tyrimai gali rodyti mažą trombocitų skaičių (trombopeniją), mažą baltųjų kraujo ląstelių skaičių (neutropeniją), mažakraujystę, skysčių susikaupimą netoli plaučių.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- **Infekcijos:** plaučių uždegimas, pūslelinės viruso infekcija (įskaitant citomegalo viruso (CMV) infekciją), viršutinių kvėpavimo takų infekcija, sunki kraujo ir audinių infekcija (buvo ir nedažnų mirties atvejų).
- **Širdies ir plaučių sutrikimai:** širdies plakimas, nereguliarūs širdies susitraukimai, stazinis širdies nepakankamumas, širdies raumens susilpnėjimas, aukštas kraujospūdis, padidėjęs kraujospūdis plaučiuose, kosulys.
- **Virškinimo sutrikimai:** apetito sutrikimai, skonio sutrikimai, vidurių pūtimas, storosios žarnos uždegimas, vidurių užkietėjimas, rėmuo, opelės burnoje, svorio priaugis, svorio sumažėjimas, skrandžio uždegimas.

- **Odos, plaukų, akių ir viso organizmo sutrikimai:** odos dilgčiojimas, niežulys, sausa oda, spuogai, odos uždegimas, nuolatinis triukšmas ausyse, plaukų slinkimas, padidėjęs prakaitavimas, regėjimo sutrikimai (neryškus regėjimas, sutrikęs regėjimas), sausos akys, kraujosruvos, depresija, nemiga, paraudimas priplūdus kraujo, svaigulys, mėlynės, apetito stoka, mieguistumas, išplitęs patinimas.
- **Skausmas:** sąnarių skausmas, raumenų silpnumas, krūtinės skausmas, skausmas plaštakų ir pėdų srityje, šaltkrėtis, raumenų ir sąnarių stingulys, raumenų spazmas.
- **Tyrimai gali rodyti** širdies ir (ar) plaučių srityje susikaupusį skystį, sutrikusį širdies ritmą, su baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimu susijusį karščiavimą, kraujavimą virškinimo trakte, padidėjusį šlapimo rūgšties kiekį kraujyje.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- **Širdies ir plaučių sutrikimai:** širdies smūgis (buvo ir mirties atveju), širdies maišelio uždegimas (perikarditas), nereguliarus širdies ritmas, krūtinės skausmas dėl nepakankamos širdies kraujotakos (krūtinės angina), žemas kraujospūdis, kvėpavimo takų susiaurėjimas, dėl kurio gali pasunkėti kvėpavimas ir ištikti astmos priepuolis, padidėjęs kraujospūdis plaučių arterijose (kraujagyslėse).
- **Virškinimo sutrikimai:** kasos uždegimas, pepsinė opa, stemplės uždegimas, pilvo pūtimas, išeinamosios angos odos įplyšimas, pasunkėjęs rijimas, tulžies pūslės uždegimas, tulžies latakų užsikimšimas, refliuksas iš skrandžio į stemplę (kai skrandžio rūgštis ir kitoks turinys kyla į gerklę).
- **Odos, plaukų, akių ir viso organizmo sutrikimai:** alerginė reakcija, dėl kurios atsiranda skausmingų paraudusių mazgų odoje (mazginė eritema), nerimas, sumišimas, nuotaikos pokyčiai, sumažėjęs lytinis potraukis, alpimas, drebulys, akies uždegimas, dėl kurio atsiranda paraudimas ar skausmas, odos liga, pasireiškianti skausmingomis raudonomis dėmėmis su aiškiais ribomis, staiga prasidedančiu karščiavimu ir padidėjusiu baltųjų kraujo ląstelių kiekiu (neutrofilinė dermatozė), klausos netekimas, padidėjęs jautrumas šviesai, sutrikusi rega, padidėjęs ašarojimas, pakitusi odos spalva, poodinio riebalinio audinio uždegimas, odos opa, odos pūslės, nagų sutrikimai, plaukų sutrikimai, plaštakų ir pėdų sutrikimai, inkstų nepakankamumas, dažnas šlapinimasis, vyrų krūtų padidėjimas, sutrikusios mėnesinės, bendras silpnumas ir diskomfortas, susilpnėjusi skydliaukės funkcija, sutrikusi pusiauvyria einant, osteonekrozė (sumažėjusios kaulų kraujotakos liga, dėl kurios gali sumažėti kaulinio audinio kiekis, kaulas gali žūti), sąnarių uždegimas (artritas) ir bet kurios kūno dalies odos patinimas.
- **Skausmas:** venos uždegimas, dėl kurio gali atsirasti paraudimas, skausmingumas ir patinimas, sausgyslės uždegimas.
- **Galvos smegenys:** atminties praradimas.
- **Tyrimai gali rodyti** kraujo pokyčių ir galimą inkstų funkcijos sutrikimą dėl iš žūvančio naviko atsipalaidavusių medžiagų (naviko irimo (lizės) sindromą), mažą albumino kiekį kraujyje, mažą limfocitų (tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių) skaičių kraujyje, padidėjusį cholesterolio kiekį kraujyje, padidėjusius limfmazgius, kraujavimą į galvos smegenis, nereguliarų širdies elektrinį aktyvumą, padidėjusią širdį, kepenų uždegimą, baltymą šlapime, padidėjusį kreatino fosfokinazės (fermento, kurio daugiausia randama širdyje, galvos smegenyse ir skeleto raumenyse) kiekį, padidėjusį troponino (fermento, kurio daugiausia randama širdies ir skeleto raumenyse) kiekį ir padidėjusį gama glutamiltransferazės (fermento, kurio daugiausia randama kepenyse) kiekį, atsiradusį pieno išvaizdos skystį aplink plaučius (chilotoraksas).

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- **Širdies ir plaučių sutrikimai:** padidėjęs širdies dešinysis skilvelis, širdies raumens uždegimas ir būklės dėl sutrikusios širdies raumens kraujotakos (ūminis koronarinis sindromas), širdies sustojimas (ji nustoja pumpuoti kraują), išeminė širdies arterijų liga, širdies ir plaučių dangalų uždegimas, kraujo krešuliai, kraujo krešuliai plaučiuose.
- **Virškinimo sutrikimai:** gyvybiškai svarbių maisto medžiagų (pvz., baltymų) netekimas iš virškinimo trakto, žarnų užsikimšimas, išangės fistulė (nenormalus kanalas, kuris jungia išangę su greta jos esančia oda), sutrikusi inkstų funkcija, diabetas.
- **Odos, plaukų, akių ir viso organizmo sutrikimai:** traukuliai, regos nervo uždegimas, dėl kurio galima visiškai ar iš dalies apakti, mėlynos-purpurinės dėmės odoje, nenormaliai stipri

- skyd liaukės funkcija, skyd liaukės uždegimas, ataksija (sutrikusi judesių koordinacija), pasunkėjęs ėjimas, persileidimas, odos kraujagyslių uždegimas, odos fibrozė (randėjimas).
- **Galvos smegenys:** insultas, laikinas neurologinių sutrikimų epizodas dėl sutrikusios smegenų kraujotakos, veido nervo paralyžius, demencija (silpnaprotystė).
 - **Imuninė sistema:** stipriai išreikšta alerginė reakcija.
 - **Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai:** sąnarius sudarančių apvalių kaulų galų (epifizių) vėlyvas susiliejimas; sulėtėjęs arba vėlyvas augimas.

Kitas šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (jo negalima apskaičiuoti pagal turimus duomenis)

- Plaučių uždegimas.
- Kraujavimas iš skrandžio ar žarnų (pastarasis gali būti mirtinas).
- Hepatito B infekcijos atsinaujinimas (reaktyvacija), jeigu praeityje Jums buvo diagnozuotas hepatitas B (kepenų infekcija).
- Reakcija, pasireiškusi karščiavimu, odos pūslėmis ir gleivinės išopėjimu.
- Inkstų liga pasireiškianti simptomais, įskaitant edemą, ir nenormalūs laboratoriniai tyrimų rezultatai, tokie kaip baltymas šlapime ir žemas baltymų kiekis kraujyje.
- Kraujagyslių pažeidimas žinomas kaip trombinė mikroangiopatija (TMA), įskaitant sumažėjusi raudonųjų kraujo ląstelių skaičių, sumažėjusį trombocitų skaičių ir krešulių susidarymą.

Jums vartojant šį vaistą gydytojas stebės, ar nepasireiškė kai kurių aukščiau išvardytų šalutinių poveikių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Dasatinib Accordpharma

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ar dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Dasatinib Accordpharma sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra dasatinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg arba 140 mg dasatinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - *tabletės šerdyje:* laktozė monohidratas (žr. 2 skyriaus poskyrį „Dasatinib Accordpharma sudėtyje yra laktozės“), hidroksipropilceliuliozė, mikrokristalinė celiuliozė, metakrilo rūgštis ir metakrilato 1:2 kopolimeras, talkas, kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas;
 - *plėvelėje:* hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), vidutinės grandinės trigliceridai.

Dasatinib Accordpharma išvaizda ir kiekis pakuotėje

Dasatinib Accordpharma 20 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos arba balkšvos, apvalios, 5,6 mm skersmens. Vienoje pusėje yra įspaudas „DAS“, kitoje pusėje – „20“.

Dasatinib Accordpharma 50 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos arba balkšvos, ovalios, 5,7 x 10,6 mm. Vienoje pusėje yra įspaudas „DAS“, kitoje pusėje – „50“.

Dasatinib Accordpharma 70 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos arba balkšvos, apvalios, 8,7 mm skersmens. Vienoje pusėje yra įspaudas „DAS“, kitoje pusėje – „70“.

Dasatinib Accordpharma 80 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos arba balkšvos, trikampės formos, 9,9 x 10,2 mm. Vienoje pusėje yra įspaudas „DAS“, kitoje pusėje – „80“.

Dasatinib Accordpharma 100 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos arba balkšvos, abipus išgaubtos, ovalios, 7,1 x 14,5 mm. Vienoje pusėje yra įspaudas „DAS“, kitoje pusėje – „100“.

Dasatinib Accordpharma 140 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos arba balkšvos, apvalios, 11 mm skersmens. Vienoje pusėje yra įspaudas „DAS“, kitoje pusėje – „140“.

Dasatinib Accordpharma 20 mg, 50 mg ir 70 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos kartono dėžutėse, kuriose yra 56 arba 60 plėvele dengtų tablečių, ir kartono dėžutėse, kuriose yra 56 x 1 arba 60 x 1 plėvele dengta tabletė dalomosiose perforuotose lizdinėse plokštelėse.

Dasatinib Accordpharma 80 mg, 100 mg ir 140 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos kartono dėžutėse, kuriose yra 30 arba 56 x 1 plėvele dengtos tabletės, ir kartono dėžutėse, kuriose yra 30 x 1 arba 56 x 1 plėvele dengta tabletė.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.