SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Dasatinib Teva, 20 mg, film tablete
Dasatinib Teva, 50 mg, film tablete
Dasatinib Teva, 100 mg, film tablete

INN: dasatinib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Dasatinib Teva 20 mg film tablete
Jedna film tableta sadrži 20 mg dasatiniba (u obliku dasatinib, monohidrata).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Jedna film tableta sadrži 26,3 mg laktoze, monohidrata i 0,6 mg natrijuma.

Dasatinib Teva 50 mg film tablete
Jedna film tableta sadrži 50 mg dasatiniba (u obliku dasatinib, monohidrata).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Jedna film tableta sadrži 65,7 mg laktoze, monohidrata i 1,5 mg natrijuma.

Dasatinib Teva 100 mg film tablete
Jedna film tableta sadrži 100 mg dasatiniba (u obliku dasatinib, monohidrata).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Jedna film tableta sadrži 131,3 mg laktoze, monohidrata i 3,0 mg natrijuma.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta

Dasatinib Teva 20 mg film tablete
Bele do skoro bele, okrugle film tablete, fasetiranih ivica sa utisnutom oznakom “20” na jednoj strani, prečnika oko 5,6 mm.

Dasatinib Teva 50 mg film tablete
Bele do skoro bele, ovalne film tablete, fasetiranih ivica sa utisnutom oznakom “50” na jednoj strani približnih dimenzija 10,8 x 5,8 mm.

Dasatinib Teva 100 mg film tablete
Bele do skoro bele, ovalne film tablete, fasetiranih ivica sa utisnutom oznakom “100” na jednoj strani, približnih dimenzija 14,8 x 7,2 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Dasatinib Teva je indikovan za lečenje odraslih osoba sa:
- novodijagnostikovanom hroničnom mijeloidnom leukemijom (HML) sa pozitivnim Filadelfija hromozomom (Ph+) u hroničnoj fazi.
- hroničnom fazom, fazom ubrzanja ili blastnom fazom HML koji su rezistentni ili nisu podnosili prethodnu terapiju, uključujući imatinib.
- Ph+ akutnom limfoblastnom leukemijom (ALL) i limfoidnom blastnom HML koji su rezistentni ili nisu podnosili prethodnu terapiju.

Dasatinib Teva je indikovan u lečenju pedijatrijskih pacijenata sa:
- novodijagnostikovanom Ph+ HML u hroničnoj fazi (Ph+HML-HF) ili Ph+ HML u hroničnoj fazi koji su rezistentni ili nisu podnosili prethodnu terapiju, uključujući imatinib.
- novodijagnostikovanom Ph+ ALL u kombinaciji sa hemioterapijom.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju treba da započne lekar koji ima iskustva u dijagnostikovanju i lečenju pacijenata sa leukemijom.

Doziranje

Lek Dasatinib Teva nije dostupan u obliku praška za oralnu suspenziju na tržištu Srbije. Nije moguće uvesti terapiju lekom Dasatinib Teva kod pedijatrijskih i odraslih pacijenata koji ne mogu da progutaju celu tabletu.

Odrasli pacijenti
Preporučena početna doza dasatiniba u hroničnoj fazi HML iznosi 100 mg jednom dnevno.

Preporučena početna doza dasatiniba u fazi ubrzanja, mijeloidnoj ili limfoidnoj blast fazi (uznapredovala faza) HML ili Ph+ ALL iznosi 140 mg jednom dnevno (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija (Ph+ HML u hroničnoj fazi i Ph+ ALL)
Doziranje kod dece i adolescenata zasniva se na telesnoj masi (videti Tabelu 1). Dasatinib se primenjuje oralno jednom dnevno u obliku Dasatinib Teva film tableta. Na svaka 3 meseca, a po potrebi i češće, dozu treba ponovno izračunavati na osnovu promena telesne mase. Tableta se ne preporučuje za pacijente čija je telesna masa manja od 10 kg. Preporučuje se povećanje ili smanjenje doze na osnovu individualnog odgovora i podnošljivosti. Nema iskustva sa terapijom lekom Dasatinib Teva kod dece mlađe od godinu dana.

Dasatinib Teva film tablete i dasatinib prašak za oralnu suspenziju nisu bioekvivalentni. Pacijenti koji mogu da progutaju tablete i žele da pređu sa dasatinib praška za oralnu suspenziju na Dasatinib Teva tablete, odnosno pacijenti koji ne mogu da progutaju tablete i žele da pređu sa tableta na oralnu suspenziju, mogu to da urade pod uslovom da se tačno pridržavaju preporuka vezanih za doziranje određenog farmaceutskog oblika.

Preporučena početna dnevna doza Dasatinib Teva tableta kod pedijatrijske populacije prikazana je u Tabeli 1.

Tabela 1: Doziranje tableta Dasatinib Teva kod pedijatrijske populacije sa Ph+HML-HF ili Ph+ ALL

Telesna masa (kg)[a]	Dnevna doza (mg)
od 10 do manje od 20 kg	40 mg
od 20 do manje od 30 kg	60 mg
od 30 do manje od 45 kg	70 mg
najmanje 45 kg	100 mg

[a]Tableta se ne preporučuje za pacijente čija je telesna masa manja od 10 kg; kod tih pacijenata treba koristiti prašak za oralnu suspenziju.

Trajanje terapije
U kliničkim studijama terapija dasatinibom kod odraslih osoba sa Ph+ HML-HF, sa ubrzanom, mijeloidnom ili limfoidnom blast fazom (uznapredovala faza) HML, ili Ph+ ALL i pedijatrijske populacije sa Ph+ HML-HF je trajala do napredovanja bolesti ili javljanja intolerancije kod pacijenata. Uticaj prekida terapije na dugoročan ishod bolesti posle dostizanja citogenetskog ili molekularnog odgovora [uključujući kompletan citogenetski odgovor (engl. *complete cytogenetic response;* CCyR), značajan molekularni odgovor (engl. *major molecular response,* MMR) i MR 4,5] nije ispitivan.

U kliničkim studijama, lečenje dasatinibom kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ ALL je primenjivano kontinuirano, dodato uzastopnim blokovima osnovne hemioterapije, u trajanju od maksimalno dve godine. Kod pacijenata koji dobiju naknadnu transplantaciju matičnih ćelija, lek Dasatinib Teva se može primenjivati dodatno još godinu dana nakon transplantacije.

Da bi se postigla preporučena doza, lek Dasatinib Teva je dostupan u obliku film tableta od 20 mg, 50 mg i 100 mg. Preporučuje se povećanje ili smanjenje doze na osnovu kliničkog odgovora pacijenata i podnošljivosti leka.

Povećanje doze
U kliničkim studijama je kod odraslih osoba sa HML i Ph+ ALL povećanje doze na 140 mg jednom dnevno (hronična faza HML) ili 180 mg jednom dnevno (uznapredovala faza HML ili Ph+ ALL) bilo dozvoljeno kod pacijenata koji nisu postigli hematološki ili citogenetski odgovor na preporučenu početnu dozu.

Sledeća povećanja doza prikazana u Tabeli 2 preporučuju se za pedijatrijske pacijente sa Ph+ HML-HF koji ne postignu hematološki, citogenetski i molekularni odgovor u preporučenim vremenskim tačkama, prema trenutno važećim terapijskim smernicama i koji podnose terapiju.

Tabela 2: Povećanje doze za pedijatrijsku populaciju sa Ph+ HML u hroničnoj fazi

	Doza (maksimalna dnevna doza)	
Tablete	**Početna doza**	**Povećanje doze**
	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Postepeno povećanje doze se ne preporučuje kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ALL, jer se kod tih bolesnika lek Dasatinib Teva primenjuje u kombinaciji sa hemioterapijom.

Prilagođavanje doze zbog neželjenih dejstava

Mijelosupresija
U kliničkim studijama je mijelosupresija zbrinjavana preskakanjem doze, smanjenjem doze ili prekidom studijske terapije. Transfuzija trombocita i transfuzija eritrocita primenjivane su po potrebi. Hematopoetski faktor rasta primenjivan je kod pacijenata sa rezistentnom mijelosupresijom.
Smernice za prilagođavanje doze kod odraslih su ukratko prikazane u Tabeli 3 i kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ HML-HF u Tabeli 4. Vodiči za pedijatrijske pacijente sa Ph+ALL koji su lečeni u kombinaciji sa hemioterapijom su u posebnim pasusima nakon sledećih tebela.

Tabela 3: Prilagođavanje doze zbog neutropenije i trombocitopenije kod odraslih

Odrasli u hroničnoj fazi HML (početna doza od 100 mg jednom dnevno)	ABN <0,5x10^9/L i/ili trombociti <50x 10^9/L	1. Prekinuti terapiju dok ABN ne bude ≥1,0x 10^9/L i trombociti ≥50x10^9/L. 2. Nastaviti terapiju dozom kojom je i započeta. 3. Ako su trombociti <25x10^9/L i/ili se ABN smanjio na <0,5x10^9/L tokom >7 dana, ponoviti 1. korak, a terapiju nastaviti smanjenom dozom od 80 mg jednom dnevno za drugu epizodu. Kod treće epizode potrebno je dalje smanjenje doze na 50 mg jednom dnevno (za novodijagnostifikovane pacijente) ili prekidanje terapije (kod pacijenata koji ne podnose ili su rezistentni na prethodnu terapiju uključujući imatinib).
Odrasli u fazi ubrzanja i blastnoj fazi HML i Ph+ ALL (početna doza od 140 mg jednom dnevno)	ABN < 0,5x10^9/L i/ili trombociti <10x10^9/L	1. Proveriti povezanost citopenije sa leukemijom (aspirat ili biopsija koštane srži). 2. Ako citopenija nije povezana sa leukemijom, prekinuti terapiju dok ABN ne bude ≥1,0x10^9/L i trombociti ≥20x10^9/L pa nastaviti terapiju dozom kojom je i započeta. 3. Ako se ponovno javi citopenija, ponoviti 1. korak, a terapiju nastaviti dozom manjom od 100 mg jednom dnevno (druga epizoda) ili 80 mg jednom dnevno (treća epizoda). 4. Ako je citopenija povezana sa leukemijom, razmotriti povećanje doze na 180 mg jednom dnevno.

ABN: apsolutni broj neutrofila.

Tabela 4: Prilagođavanje doze zbog neutropenije i trombocitopenije kod pedijatrijske populacije sa Ph+ HML u hroničnoj fazi

1. Ako citopenija traje duže od 3 nedelje, proveriti da li je povezana sa leukemijom (aspirat ili biopsija koštane srži). 2. Ako citopenija nije povezana sa leukemijom, prekinuti terapiju dok ABN* ne bude ≥1,0x10^9/L i trombociti ≥75x 10^9/L pa nastaviti terapiju početnom dozom ili	**Doza (maksimalna dnevna doza)**			
		Prvobitna početna doza	**Smanjenje doze za jedan nivo**	**Smanjenje doze za dva nivoa**
	Tablete	40 mg	20 mg	*
		60 mg	40 mg	20 mg
		70 mg	60 mg	50 mg

smanjenom dozom. 3. Ako se citopenija ponovno javi, ponoviti aspirat/biopsiju koštane srži i nastaviti terapiju smanjenom dozom.		100 mg	80 mg	70 mg

ABN: apsolutni broj neutrofila
*nije dostupna tableta u nižoj dozi

Ako se kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ HML u hroničnoj fazi ponovno javi neutropenija ili trombocitopenija gradusa ≥ 3 tokom potpunog hematološkog odgovora, primenu leka Dasatinib Teva treba privremeno prekinuti, a zatim se terapija može nastaviti smanjenom dozom. Po potrebi treba privremeno smanjiti dozu u slučaju citopenije srednjeg gradusa i odgovora bolesti.

Kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ALL, ne preporučuje se prilagođavanje doze u slučaju hematoloških toksičnosti 1.-4. stepena. Ako se zbog neutropenije i/ili trombocitopenije sledeći blok terapije mora odložiti za više od 14 dana, primenu leka Dasatinib Teva potrebno je privremeno prekinuti, a zatim nastaviti sa primenom iste doze kada se započne novi blok terapije. Ako neutropenija i/ili trombocitopenija potraju i sledeći blok terapije odloži za još 7 dana, potrebno je napraviti procenu koštane srži kako bi se odredili celularnost i procenat blasta. Ako je celularnost koštane srži <10%, lečenje lekom Dasatinib Teva je potrebno privremeno prekinuti dok ABN ne bude > 500/ μ L (0,5 x 10^9/L), kada se lečenje može nastaviti punom dozom. Ako je celularnost koštane srži >10%, može se razmotriti nastavak lečenja lekom Dasatinib Teva.

Nehematološke neželjene reakcije
Ako se javi umerena, nehematološka neželjena reakcija gradusa 2 na dasatinib, terapiju treba prekinuti sve dok se neželjena reakcija ne povuče ili vrati na početno stanje. Ako se neželjena reakcija javila prvi put, terapiju treba nastaviti istom dozom, a ako se neželjena reakcija ponovo javila, dozu treba smanjiti. Ako se tokom terapije dasatinibom razvije teška nehematološka neželjena reakcija gradusa 3 ili 4, terapija se mora obustaviti sve dok se neželjena reakcija ne povuče. Nakon toga može se nastaviti sa terapijom na odgovarajući način primenom manje doze, zavisno od inicijalne težine neželjene reakcije. Kod pacijenata sa HML u hroničnoj fazi koji su primali 100 mg jednom dnevno, preporučuje se smanjenje doze na 80 mg jednom dnevno uz dalje smanjenje doze sa 80 mg jednom dnevno na 50 mg jednom dnevno, ukoliko je potrebno. Kod pacijenata sa HML u uznapredovaloj fazi ili sa Ph+ ALL koji primaju 140 mg jednom dnevno, preporučuje se smanjenje doze na 100 mg jednom dnevno uz dalje smanjenje sa 100 mg jednom dnevno na 50 mg jednom dnevno, ako je potrebno. Kod pedijatrijskih pacijenata sa HML u hroničnoj fazi koji imaju nehematološke neželjene reakcije treba se pridržavati prethodno navedenih preporuka za smanjenje doze u slučaju hematoloških neželjenih reakcija. Kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ ALL koji imaju nehematološke neželjene reakcije, ako je potrebno, treba primeniti jedan nivo smanjenja doze, prema preporukama za smanjenje doze kod hematoloških neželjenih reakcija koje su ranije opisane.

Pleuralna efuzija
Ako se dijagnostikuje pleuralna efuzija, treba prekinuti primenu dasatiniba sve dok se pacijent ne pregleda, do povlačenja simptoma ili do povratka na početno stanje. Ako se ova epizoda ne poboljša u roku od približno nedelju dana, treba razmotriti primenu diuretika ili kortikosteroida ili oba leka istovremeno (videti odeljke 4.4 i 4.8). Nakon povlačenja prve epizode, treba razmotriti ponovno uvođenje dasatiniba u istoj dozi. Nakon povlačenja naredne epizode, treba ponovno uvesti dasatinib u dozi nižoj za jedan nivo. Nakon povlačenja teške (gradus 3 ili 4) epizode, lečenje se može prema potrebi nastaviti smanjenom dozom, zavisno od početne težine neželjene reakcije.

Smanjenje doze kod istovremene primene snažnih inhibitora CYP3A4
Potrebno je izbegavati istovremenu primenu snažnih inhibitora CYP3A4 i uzimanje soka od grejpfruta zajedno sa lekom Dasatinib Teva (videti odeljak 4.5). Ako je moguće, za istovremenu primenu treba odabrati neki drugi lek, koji ne inhibira ili minimalno inhibira enzimsku aktivnost. Ako se lek Dasatinib Teva mora primenjivati istovremeno sa snažnim inhibitorom CYP3A4, potrebno je razmotriti smanjenje doze na:

- 40 mg na dan kod pacijenata koji uzimaju dasatinib u dozi od 140 mg dnevno

- 20 mg na dan kod pacijenata koji uzimaju dasatinib u dozi od 100 mg dnevno
- 20 mg na dan kod pacijenata koji uzimaju dasatinib u dozi od 70 mg dnevno.

Kod pacijenata koji uzimaju lek Dasatinib Teva u dozi od 60 mg ili 40 mg dnevno, potrebno je razmotriti privremeni prekid primene leka Dasatinib Teva do prestanka lečenja inhibitorom CYP3A4 ili prelazak na nižu dozu primenom praška za oralnu suspenziju. Potrebna je pauza od približno 1 nedelje između prekida primene inhibitora i ponovnog uvođenja leka Dasatinib Teva.

Predviđa se da će tako smanjenje doze leka Dasatinib Teva prilagoditi površinu ispod krive (PIK) do raspona zabeleženog bez inhibitora CYP3A4; međutim, nisu dostupni klinički podaci za takve prilagođene doze kod pacijenata koji primaju snažne inhibitore CYP3A4. Ako pacijent ne podnosi lek Dasatinib Teva nakon smanjenja doze, treba prekinuti primenu snažnog inhibitora CYP3A4 ili privremeno prekinuti primenu leka Dasatinib Teva do prestanka lečenja inhibitorom. Nakon prekida lečenja inhibitorom, potrebna je pauza od približno 1 nedelje pre nego što se poveća doza leka Dasatinib Teva.

Posebne populacije

Starije osobe
Kod starijih pacijenata nisu zabeležene klinički relevantne razlike u farmakokinetici. Nije potrebna nikakva posebna preporuka za doziranje kod starijih osoba.

Oštećenje funkcije jetre
Pacijenti sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre mogu primiti preporučenu početnu dozu. Ipak, Dasatinib Teva se mora koristiti oprezno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Nisu sprovedene kliničke studije sa dasatinibom kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega (studije kod pacijenata sa novodijagnostifikovanom HML u hroničnoj fazi isključile su pacijente sa koncentracijom kreatinina u serumu koja je bila >3 puta od gornje granice normalne vrednosti, a studije kod pacijenata sa HML u hroničnoj fazi koji ne podnose ili su rezistentni na prethodnu terapiju imatinibom isključile su pacijente sa koncentracijom kreatinina u serumu koja je bila >1,5 puta od gornje granice normalne vrednosti). Budući da je bubrežni klirens dasatiniba i njegovih metabolita <4%, kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom ne očekuje se smanjenje ukupnog telesnog klirensa.

Način primene

Lek Dasatinib Teva se mora primenjivati oralno.
Ove film tablete se ne smeju drobiti, seći ili žvakati, kako bi se održala konzistentnost doziranja i smanjio rizik od izlaganja kože; tablete se moraju progutati cele. Film tablete se ne smeju dispergovati jer je izloženost leku kod pacijenata koji uzmu dispergovanu tabletu manja nego kod onih koji progutaju celu tabletu. Lek Dasatinib Teva se može uzimati sa hranom ili bez hrane, ali se mora uzimati dosledno, ili ujutro ili uveče (videti odeljak 5.2). Pacijenti koji ne mogu da progutaju tablete treba da primenjuju prašak za oralnu suspenziju. Lek Dasatinib Teva se ne sme uzimati sa grejpfrutom ili sokom od grejpfruta (videti odeljak 4.5).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Klinički relevantne interakcije
Dasatinib je supstrat i inhibitor citohroma P450 (CYP) 3A4. Zbog toga postoji mogućnost interakcije sa drugim istovremeno primenjenim lekovima koji se metabolišu primarno preko CYP3A4 ili moduliraju aktivnost tog enzima (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena dasatiniba i lekova ili supstanci koje snažno inhibiraju CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, eritromicin, klaritromicin, ritonavir, telitromicin, sok od grejpfruta) može povećati izloženost dasatinibu. Zbog toga se kod pacijenata koji primaju dasatinib ne preporučuje istovremena primena snažnih inhibitora CYP3A4 (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena dasatiniba i lekova koji indukuju CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital ili biljni preparati koji sadrže *Hypericum perforatum,* takođe poznat kao kantarion) mogu znatno smanjiti izloženost dasatinibu i time povećati rizik od neuspeha terapije. Zbog toga je kod pacijenata koji primaju dasatinib potrebno odabrati alternativne lekove sa manjim potencijalom za indukciju CYP3A4 (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena dasatiniba i supstrata CYP3A4 može povećati izloženost supstratu CYP3A4. Zbog toga je potreban oprez kada se dasatinib primenjuje istovremeno sa supstratima CYP3A4 koji imaju uzak terapijski indeks, kao što su astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil ili ergot alkaloidi (ergotamin, dihidroergotamin) (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena dasatiniba i antagonista H2 receptora (npr. famotidin), inhibitora protonske pumpe (npr. omeprazol) ili aluminijum-hidroksida/magnezijum-hidroksida može smanjiti izloženost dasatinibu. Zbog toga se ne preporučuje istovremena primena antagonista H2 receptora i inhibitora protonske pumpe, dok se preparati sa aluminijum-hidroksidom ili magnezijum-hidroksidom moraju primeniti najmanje 2 sata pre ili 2 sata posle primene dasatiniba (videti odeljak 4.5).

Posebne populacije
Prema podacima iz farmakokinetičke studije pojedinačne doze, pacijenti sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre mogu primiti preporučenu početnu dozu (videti odeljak 5.2). Zbog ograničenja ove kliničke studije, potreban je oprez pri primeni dasatiniba kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.

Važne neželjene reakcije

Mijelosupresija
Terapija dasatinibom udružena je sa anemijom, neutropenijom i trombocitopenijom. Njihova pojava je ranija i češća kod pacijenata u uznapredovaloj fazi HML ili Ph+ ALL nego kod onih u hroničnoj fazi HML. Tokom prva 2 meseca lečenja dasatinibom u monoterapiji, kod odraslih pacijenata u uznapredovaloj fazi HML ili Ph+ ALL potrebno je svake nedelje vršiti pregled kompletne krvne slike; nakon tog perioda kompletna krvna slika se može analizirati jednom mesečno ili prema kliničkoj indikaciji. Kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa HML u hroničnoj fazi, kompletna krvna slika treba da se analizira na svake 2 nedelje tokom 12 nedelja, a zatim nakon toga na svaka 3 meseca ili prema kliničkoj indikaciji. Kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ ALL na terapiji dasatinibom u kombinaciji sa hemioterapijom, kompletna krvna slika treba da se odredi pre započinjanja svakog bloka hemioterapije i prema kliničkoj indikaciji. Tokom konsolidacijskih blokova hemioterapije, kompletnu krvnu sliku treba raditi svaka 2 dana do oporavka (videti odeljke 4.2 i 4.8). Mijelosupresija je generalno reverzibilna i obično se rešava privremenim prekidom primene ili smanjenjem doze dasatiniba.

Krvarenje
Kod pacijenata sa HML u hroničnoj fazi (n=548), kod 5 pacijenata (1%) koji su primali dasatinib javilo se krvarenje gradusa 3 ili 4. U kliničkim studijama kod pacijenata sa HML u uznapredovaloj fazi koji su primali preporučenu dozu dasatiniba (n=304), teško krvarenje u centralnom nervnom sistemu (CNS) javilo se kod 1% pacijenata. U jednom slučaju došlo je do smrtnog ishoda i on je bio udružen sa trombocitopenijom gradusa 4 prema opštim kriterijumima toksičnosti (engl. *Common Toxicity Criteria* - CTC). Gastrointestinalno krvarenje gradusa 3 ili 4 javilo se kod 6% pacijenata sa HML u uznapredovaloj fazi i generalno je zahtevalo prekid terapije i primenu transfuzije. Druga krvarenja gradusa 3 ili 4 javila su se kod 2% pacijenata sa HML u uznapredovaloj fazi. Kod tih pacijenata većina neželjenih reakcija povezanih sa krvarenjima bila je u vezi sa trombocitopenijom gradusa 3 ili 4 (videti odeljak 4.8). Dodatno, određivanje trombocita *in vitro* i *in vivo* ukazuje da lečenje dasatiniom reverzibilno utiče na aktivaciju trombocita.

Treba biti oprezan ukoliko pacijenti moraju da uzimaju lekove koji inhibiraju funkciju trombocita ili antikoagulanse.

Zadržavanje tečnosti
Dasatinib je udružen sa zadržavanjem tečnosti. U kliničkoj studiji faze III kod pacijenata sa novodijagnostifikovanom HML u hroničnoj fazi, nakon najmanje 60 meseci praćenja, 3. ili 4. gradus zadržavanja tečnosti bio je zabeležen kod 13 pacijenata (5%) u grupi lečenoj dasatinibom i kod 2 pacijenta (1%) u grupi lečenoj imatinibom (videti odeljak 4.8). Među svim pacijentima sa HML u hroničnoj fazi koji su dobijali dasatinib, teško zadržavanje tečnosti zabeleženo je kod 32 pacijenta (6%) koji su primali dasatinib u preporučenoj dozi (n=548). U kliničkim studijama kod pacijenata sa HML u uznapredovaloj fazi ili Ph+ ALL koji su primali dasatinib u preporučenoj dozi (n=304), zadržavanje tečnosti gradusa 3 ili 4 bilo je prijavljeno kod 8% pacijenata, uključujući pleuralnu efuziju gradusa 3 ili 4 kod 7% i perikardijalnu efuziju gradusa 3 ili 4 kod 1% pacijenata. Među tim pacijentima je plućni edem gradusa 3 ili 4 bio prijavljen kod 1% pacijenata, kao i plućna hipertenzija.

Kod pacijenata koji razviju simptome koji upućuju na pleuralnu efuziju, kao što su dispneja ili suvi kašalj, treba napraviti rendgenski snimak pluća. Pleuralna efuzija gradusa 3 ili 4 može zahtevati primenu torakocenteze i terapiju kiseonikom. Neželjene reakcije zadržavanja tečnosti uglavnom su bile zbrinute uvođenjem potpornih mera koje su uključivale primenu diuretika i kratkotrajnu primenu steroida (videti odeljke 4.2 i 4.8). Kod pacijenata od 65 godina i starijih, javljanje pleuralne efuzije, dispneje, kašlja, perikardijalne efuzije i kongestivne srčane insuficijencije je verovatnije nego kod mlađih pacijenata, pa zbog toga starije pacijente treba pažljivo pratiti. Slučajevi hilotoraksa prijavljeni su kod pacijenata sa pleuralnom efuzijom (videti odeljak 4.8).

Plućna arterijska hipertenzija (PAH)
Prijavljena je PAH (prekapilarna plućna arterijska hipertenzija potvrđena kateterizacijom desne strane srca) udružena sa terapijom dasatinibom (videti odeljak 4.8). U ovim slučajevima je PAH bila zabeležena nakon početka terapije dasatinibom, uključujući i javljanje posle više od jedne godine lečenja.

Pre početka terapije dasatinibom pacijente treba pregledati kako bi se utvrdili znaci i simptomi eventualnih osnovnih bolesti srca ili pluća. Na početku terapije treba uraditi ultrazvuk srca kod svakog pacijenta kod koga postoje simptomi bolesti srca i razmotriti potrebu da se uradi ultrazvuk kod pacijenata kod kojih postoje faktori rizika za bolesti srca ili pluća. Kod pacijenata koji razviju dispneju i umor nakon početka terapije mora se razmotriti uobičajena etiologija tih simptoma, uključujući pleuralni izliv, plućni edem, anemiju ili infiltraciju pluća. U skladu sa preporukama za lečenje nehematoloških neželjenih reakcija (videti odeljak 4.2), za vreme ove evaluacije treba smanjiti dozu dasatiniba ili prekinuti njegovu primenu. Ako se ne pronađe objašnjenje ili uzrok ili ako nema poboljšanja posle smanjenja doze ili prekida terapije, treba razmotriti dijagnozu PAH. Dijagnostički pristup treba da sledi standardne praktične smernice. Ako se potvrdi PAH, primenu dasatiniba treba trajno prekinuti. Praćenje pacijenata treba da bude u skladu sa standardnim smernicama prakse. Nakon prestanka terapije dasatinibom kod pacijenata sa PAH koji su primali dasatinib zabeležena su poboljšanja hemiodinamskih i kliničkih parametara.

Produženje QT intervala
Podaci iz *in vitro* studija pokazuju da dasatinib može produžiti repolarizaciju srčane komore (QT interval) (videti odeljak 5.3). Od 258 pacijenata lečenih dasatinibom i 258 pacijenata lečenih imatinibom u studiji faze III terapije novodijagnostifikovane HML u hroničnoj fazi, nakon najmanje 60 meseci praćenja, po 1 pacijent (< 1%) u svakoj grupi imao je produženje QTc intervala koje je bilo prijavljeno kao neželjena reakcija. Medijana promene QTcF u odnosu na početnu vrednost iznosila je 3,0 msec kod pacijenata lečenih dasatinibom u odnosu na 8,2 msec kod pacijenata lečenih imatinibom. Po jedan pacijent (<1%) u svakoj grupi imao je QTcF >500 msec. Kod 865 pacijenata sa leukemijom koji su bili lečeni dasatinibom u kliničkim studijama faze II, prosečne promene od početnih vrednosti QTc intervala prema Fridericija metodi (QTcF) iznosile su 4-6 msec; gornje granice 95% intervala pouzdanosti za sve prosečne promene u odnosu na početne vrednosti bile su <7 msec (videti odeljak 4.8).

Produženja QTc intervala bila su prijavljena kao neželjena reakcija kod 15 (1%) od 2182 pacijenata koji ne podnose ili su rezistentni na prethodnu terapiju imatinibom, a koji su primali dasatinib u kliničkim studijama. Kod 21 pacijenata (<1%) zabeležen je QTcF >500 msec.

Dasatinib se mora primenjivati oprezno kod pacijenata koji imaju ili kod kojih se može razviti produženje QTc intervala. To uključuje pacijente sa hipokalemijom ili hipomagnezemijom, pacijente sa kongenitalnim sindromom dugog QT intervala, pacijente koji uzimaju antiaritmike ili druge lekove koji mogu dovesti do produženja QT intervala kao i pacijente na kumulativno visokoj dozi terapije antraciklinom. Hipokalemija ili hipomagnezemija se mora korigovati pre primene dasatiniba.

Srčane neželjene reakcije
Dasatinib je ispitivan u jednoj randomizovanoj kliničkoj studiji kod 519 pacijenata sa novodijagnostifikovanom HML u hroničnoj fazi u koju su bili uključeni pacijenti sa postojećom srčanom bolešću. Srčane neželjene reakcije kao što su kongestivna srčana insuficijencija/srčana disfunkcija, perikardijalna efuzija, aritmije, palpitacije, produženje QT intervala i infarkt miokarda (uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom) bile su zabeležene kod pacijenata koji su uzimali dasatinib. Srčane neželjene reakcije bile su češće kod pacijenata sa faktorima rizika ili srčanom bolešću u anamnezi.

Pacijente sa faktorima rizika (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest) ili srčanom bolešću u anamnezi (npr. prethodna perkutana koronarna intervencija, potvrđena bolest koronarnih arterija) treba pažljivo pratiti zbog kliničkih znakova i simptoma koji ukazuju na disfunkciju srca, kao što su bol u grudima, nedostatak vazduha i dijaforeza.

Ako se razviju ti klinički znaci ili simptomi, lekarima se savetuje da privremeno prekinu primenu dasatiniba i razmotre potrebu za primenom neke druge terapije specifične za HML. Nakon povlačenja tih znakova i simptoma, a pre nastavka terapije dasatinibom, treba proceniti srčanu funkciju. Primena dasatiniba se može nastaviti u prethodnoj dozi ukoliko su neželjene reakcije bile blage/umerene (≤ 2. gradusa) ili u smanjenoj dozi u slučaju teških neželjenih reakcija (≥ 3. gradusa) (videti odeljak 4.2). Pacijente kod kojih se nastavlja terapija treba periodično kontrolisati.

Pacijenti sa nekontrolisanom ili značajnom kardiovaskularnom bolešću nisu bili uključeni u kliničke studije.

Trombotična mikroangiopatija (TMA)
Inhibitori BCR-ABL tirozin kinaze povezani su sa trombotičnom mikroangiopatijom (TMA), uključujući pojedinačne slučajeve prijavljene kod primene leka dasatinib (videti odeljak 4.8). Ako laboratorijski ili klinički nalazi kod pacijenta koji prima lek Dasatinib Teva upućuju na TMA, potrebno je prekinuti lečenje i sprovesti detaljnu procenu radi utvrđivanja TMA, uključujući određivanje aktivnosti enzima ADAMTS13 i prisutnosti antitela na ADAMTS13. Ako je nivo antitela na ADAMTS13 povećan, a aktivnost enzima ADAMTS13 niska, lečenje dasatinibom se ne sme nastaviti.

Reaktivacija hepatitisa B
Kod pacijenata koji su hronični nosioci virusa hepatitisa B javila se reaktivacija tog virusa posle primene inhibitora BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim slučajevima je došlo do akutne insuficijencije jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda. Pacijente treba testirati na infekciju HBV-om pre početka terapije dasatinibom. Specijaliste za bolesti jetre i terapiju hepatitisa B treba konsultovati pre nego što se započne terapija kod pacijenata sa pozitivnom serologijom hepatitisa B (uključujući i one sa aktivnom bolešću) kao i u vezi sa pacijentima za koje se pokaže da su pozitivni na HBV tokom terapije. Nosioce HBV kojima je potrebna terapija dasatinibom treba pažljivo pratiti radi utvrđivanja eventualnih znakova i simptoma aktivne infekcije HBV-om tokom terapije i nekoliko meseci nakon završetka terapije (videti odeljak 4.8).

Uticaj na rast i razvoj kod pedijatrijskih pacijenata
U studijama leka dasatinib sprovedenim kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ HML-HF koji su bili rezistentni na imatinib/nisu podnosili imatinib kao i kod prethodno nelečenih pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ HML-HF, lekom izazvani neželjeni događaji povezani sa rastom i razvojem kostiju su nakon najmanje 2 godine terapije

prijavljeni kod 6 (4,6%) pacijenata, a jedan od njih bio je teškog intenziteta (zastoj u rastu gradusa 3). Tih 6 slučajeva uključivalo je slučajeve kasnog srastanja epifize, osteopenije, zastoja u rastu i ginekomastije (videti odeljak 5.1). Ove rezultate je teško tumačiti u kontekstu hroničnih bolesti kao što je HML i zahtevaju dugoročno praćenje.

U ispitivanjima dasatiniba u kombinaciji sa hemioterapijom kod pedijatrijskih bolesnika s novodijagnostikovanom Ph+ALL, lekom uzrokovani neželjeni događaji povezani s rastom i razvojem kostiju su nakon najviše 2 godine lečenja prijavljeni kod 1 (0,6%) pacijenata. Radilo se o osteopeniji 1. stepena.

Zaostajanje u rastu je registrovano kod pedijatrijskih pacijenata lečenih dasatinibom u kliničkim ispitivanjima (videti odeljak 4.8). Nakon najviše dve godine lečenja, primećen je silazni trend u očekivanoj visini, u istom stepenu koji je primećen kod primene samo hemioterapije, a bez uticaja na očekivanu telesnu težinu i indeks telesne mase (engl. *body mass index,* BMI) i bez povezanosti sa hormonskim poremećajima ili drugim odstupanjima laboratorijskih parametara. Preporučuje se praćenje rasta i razvoja kostiju kod pedijatrijskih pacijenata.

Laktoza
Ovaj lek sadrži 131,3 mg laktoze, monohidrata u dnevnoj dozi od 100 mg i 183,8 mg laktoze, monohidrata u dnevnoj dozi od 140 mg (dve tablete od 70 mg).
Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju da uzimaju ovaj lek.

Natrijum
Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, odnosno suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Aktivne supstance koje mogu povećati koncentraciju dasatiniba u plazmi
In vitro studije pokazuju da je dasatinib supstrat enzima CYP3A4. Istovremena primena dasatiniba i lekova ili supstanci koje su potentni inhibitori CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, eritromicin, klaritromicin, ritonavir, telitromicin, sok od grejpfruta) može povećati izloženost dasatinibu. Zbog toga se ne preporučuje sistemska primena snažnih inhibitora enzima CYP3A4 kod pacijenata koji uzimaju dasatinib (videti odeljak 4.2).

Na osnovu *in vitro* studija, pri klinički značajnim koncentracijama, vezivanje dasatiniba za proteine plazme iznosi oko 96%. Nisu sprovedene studije kako bi se procenile interakcije dasatiniba sa drugim lekovima vezanim za proteine. Nije poznato u kojoj meri dasatinib može istisnuti druge lekove iz veze sa proteinima i obrnuto i koliki klinički značaj to ima.

Aktivne supstance koje mogu smanjiti koncentraciju dasatiniba u plazmi
Kad je dasatinib primenjen posle 8 dana svakodnevne primene 600 mg rifampicina, snažnog induktora CYP3A4, PIK dasatiniba smanjila se za 82%. Drugi lekovi koji indukuju aktivnost CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili biljni preparati koji sadrže *Hypericum perforatum,* poznat i kao kantarion) takođe mogu pojačati metabolizam i smanjiti koncentraciju dasatiniba u plazmi. Zbog toga se ne preporučuje istovremena primena snažnih induktora CYP3A4 i dasatiniba. Kod pacijenata kod kojih je indikovana primena rifampicina ili drugih induktora CYP3A4 treba koristiti druge lekove sa manjim potencijalom za indukciju tog enzima. Istovremena primena deksametazona, slabog CYP3A4 induktora, sa dasatinibom je dozvoljena; očekuje se smanjenje PIK dasatiniba za približno 25%, što se ne očekuje da ima klinički značaj.

Antagonisti histaminskih H2 receptora i inhibitori protonske pumpe
Dugotrajna supresija sekrecije želudačne kiseline antagonistima H2 receptora ili inhibitorima protonske pumpe (npr. famotidin ili omeprazol) će verovatno smanjiti izloženost dasatinibu. U jednoj studiji pojedinačnih doza kod zdravih ispitanika, primenom famotidina 10 sati pre pojedinačne doze dasatiniba smanjila se izloženost dasatinibu za 61%. U jednoj studiji na 14 zdravih ispitanika, primena pojedinačne doze dasatiniba od 100 mg 22 sata nakon četvorodnevne primene doze omeprazola od 40 mg u stanju

ravnoteže smanjila je PIK dasatiniba za 43%, a Cmax dasatiniba za 42%. Kod pacijenata koji primaju terapiju dasatinibom, treba razmotriti primenu antacida umesto antagonista H2 receptora ili inhibitora protonske pumpe (videti odeljak 4.4).

Antacidi
Pretklinički podaci pokazuju da rastvorljivost dasatiniba zavisi od pH. Kod zdravih ispitanika je istovremena primena antacida na bazi aluminijum-hidroksida/magnezijum-hidroksida i dasatiniba smanjila PIK pojedinačne doze dasatiniba za 55% i Cmax za 58%. Međutim, kada su antacidi primenjeni 2 sata pre pojedinačne doze dasatiniba, nisu bile zabeležene bilo kakve značajne promene u koncentraciji dasatiniba ili izloženosti dasatinibu. Zbog toga se antacidi mogu primenjivati najmanje 2 sata pre ili 2 sata posle primene dasatiniba (videti odeljak 4.4).

Aktivne supstance čije koncentracije u plazmi mogu da budu promenjene zbog prisustva dasatiniba
Istovremena primena dasatiniba i supstrata CYP3A4 može povećati izloženost supstratu CYP3A4. U studiji kod zdravih ispitanika, pojedinačna doza dasatiniba od 100 mg povećala je PIK i Cmax izloženosti simvastatinu, poznatom supstratu CYP3A4, za 20% odnosno za 37%. Ne može se isključiti mogućnost da su takva dejstva još veća nakon višestrukih doza dasatiniba. Zbog toga supstrate CYP3A4 za koje se zna da imaju uzak terapijski indeks (npr. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil ili ergot alkaloidi [ergotamin, dihidroergotamin]) treba primenjivati oprezno kod pacijenata koji primaju dasatinib (videti odeljak 4.4).
In vitro podaci pokazuju da postoji i potencijalni rizik od interakcije sa supstratima CYP2C8, kao što su glitazoni.

Pedijatrijska populacija
Studije interakcije su sprovedene samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija kod muškaraca i žena
Muškarci i žene u reproduktivnom periodu koji su polno aktivni treba da koriste efikasne metode kontracepcije tokom terapije.

Trudnoća
Iskustva kod ljudi ukazuju na sumnju da dasatinib izaziva kongenitalne malformacije uključujući oštećenje neuralne cevi i štetno farmakološko dejstvo na fetus ako se primenjuje tokom trudnoće. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).
Dasatinib Teva ne treba koristiti tokom trudnoće osim ukoliko kliničko stanje žene ne zahteva terapiju dasatinibom. Ukoliko se lek Dasatinib Teva primenjuje tokom trudnoće, pacijentkinju treba obavezno informisati o potencijalnim rizicima za fetus.

Dojenje
Podaci o izlučivanju dasatiniba u majčino mleko kod ljudi ili životinja su nedovoljni/ograničeni. Fizičkohemijski i dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci ukazuju na to da se dasatinib kod ljudi izlučuje u majčino mleko i ne može se isključiti rizik za odojče.
Tokom terapije lekom Dasatinib Teva dojenje se mora prekinuti.

Plodnost
U studijama na životinjama terapija dasatinibom nije uticala na plodnost mužjaka i ženki pacova (videti odeljak 5.3). Lekari i drugi zdravstveni radnici treba da posavetuju muškarce odgovarajuće starosti o mogućim dejstvima leka Dasatinib Teva na plodnost, a to savetovanje može da uključuje razmatranje mogućnosti deponovanja sperme.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Dasatinib Teva ima minimalan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.
Pacijente treba upozoriti da mogu da se jave neželjene reakcije poput vrtoglavice ili zamagljenog vida tokom terapije dasatinibom. Zbog toga se preporučuje oprez pri upravljanju vozilima i rukovanju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila
Podaci koji su opisani u nastavku teksta odražavaju izloženost dasatinibu kao monoterapiji u svim dozama koje su ispitivane u kliničkim studijama (N=2900), a obuhvataju 324 odrasla pacijenata sa novodijagnostifikovanom HML u hroničnoj fazi, 2388 odraslih pacijenata sa Ph+ ALL ili HML u hroničnoj ili uznapredovaloj fazi koji su bili rezistentni na imatinib ili ga nisu podnosili i 188 pedijatrijskih pacijenata.

Kod 2712 odraslih osoba sa HML u hroničnoj fazi, HML u uznapredovaloj fazi ili Ph+ ALL, medijana trajanja terapije iznosila je 19,2 meseca (raspon 0-93,2 meseca). U randomizovanoj studiji sprovedenoj kod pacijenata sa novodijagnostifikovanom HML u hroničnoj fazi, medijana trajanja terapije bila je približno 60 meseci. Medijana trajanja terapije kod 1618 odraslih pacijenata sa HML u hroničnoj fazi iznosila je 29 meseci (raspon 0-92,9 meseci). Medijana trajanja terapije kod 1094 odrasla pacijenta sa HML u uznapredovaloj fazi ili Ph+ ALL iznosila je 6,2 meseca (raspon od 0-93,2 meseci). Medijana trajanja terapije kod 188 pacijenata u pedijatrijskim studijama iznosila je 26,3 meseca (raspon 0-99,6 meseci). U podgrupi od 130 pedijatrijskih pacijenata sa HML u hroničnoj fazi lečenih dasatinibom, medijana trajanja terapije iznosila je 42,3 meseca (raspon 0,1 do 99,6 meseci).

Većina pacijenata koji su primali dasatinib u nekom momentu tokom terapije razvila je neželjene reakcije. U celokupnoj populaciji od 2712 odraslih ispitanika lečenih dasatinibom, kod njih 520 (19%) javile su se neželjene reakcije koje su dovele do prekida terapije.

Sveukupan bezbednosni profil dasatiniba kod pedijatrijske populacije sa Ph+ HML-HF bio je sličan kao i kod odraslih osoba, nezavisno od formulacije, s tim što kod pedijatrijskih pacijenata nisu prijavljeni slučajevi perikardijalne efuzije, pleuralne efuzije, plućnog edema ni plućne hipertenzije. Od 130 pedijatrijskih ispitanika sa HML u hroničnoj fazi lečenih lekom dasatinib, kod 2 (1,5%) pacijenata javile su se neželjene reakcije koje su dovele do prekida terapije.

Tabelarna lista neželjenih reakcija
Sledeće neželjene reakcije, osim promena u laboratorijskim nalazima, su bile prijavljene kod pacijenata uključenih u kliničke studije leka dasatinib u monoterapiji kao i tokom postmarketinškog praćenja (Tabela 5). Neželjene reakcije su prikazane prema klasi sistema organa i učestalosti. Učestalosti su definisane na sledeći način: veoma često (≥1/10); često (≥1/100 i <1/10); povremeno (≥1/1000 i <1/100); retko (≥1/10000 i <1/1000); nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti neželjene reakcije su prikazane od ozbiljnih ka manje ozbiljnim.

Tabela 5: Kratak tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Infekcije i infestacije	
Veoma često	infekcije (uključujući bakterijske, virusne, gljivične, nespecifikovane)
Često	pneumonija (uključujući bakterijsku, virusnu i gljivičnu), infekcije/zapaljenja gornjeg respiratornog trakta, infekcija herpes virusom (uključujući citomegalovirus - CMV), infektivni enterokolitis, sepsa (uključujući povremene slučajeve sa smrtnim ishodima)
Nepoznata učestalost	reaktivacija hepatitisa B
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Veoma često	mijelosupresija (uključujući anemiju, neutropeniju, trombocitopeniju)
Često	febrilna neutropenija
Povremeno	limfadenopatija, limfopenija
Retko	čista aplazija eritrocita
Poremećaji imunskog sistema	

Povremeno	preosetljivost (uključujući nodozni eritem)
Retko	anafilaktički šok
Endokrini poremećaji	
Povremeno	hipotireoza
Retko	hipertireoza, tireoiditis
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Često	poremećaji apetita[a], hiperurikemija
Povremeno	sindrom tumorske lize, dehidracija, hipoalbuminemija, hiperholesterolemija
Retko	dijabetes melitus
Psihijatrijski poremećaji	
Često	depresija, nesanica
Povremeno	anksioznost, konfuzno stanje, afektivna nestabilnost, smanjeni libido
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma često	glavobolja
Često	neuropatija (uključujući perifernu neuropatiju), vrtoglavica, disgeuzija, somnolencija
Povremeno	krvarenje u centralnom nervnom sistemu*[b], sinkopa, tremor, amnezija, poremećaj ravnoteže
Retko	cerebrovaskularni događaj, tranzitorni ishemijski atak, konvulzije, optički neuritis, paraliza VII nerva, demencija, ataksija
Poremećaji oka	
Često	poremećaji vida (uključujući smetnje vida, zamagljen vid i smanjenu oštrinu vida), suvo oko
Povremeno	pogoršanje vida, konjunktivitis, fotofobija, pojačana lakrimacija
Poremećaji uha i labirinta	
Često	tinitus
Povremeno	gubitak sluha, vrtoglavica
Kardiološki poremećaji	
Često	kongestivna srčana insuficijencija/srčana disfunkcija*[c], perikardijalna efuzija*, aritmije (uključujući tahikardiju), palpitacije
Povremeno	infarkt miokarda (uključujući smrtni ishod)*, elektrokardiografski vidljivo produženje QT intervala*, perikarditis, ventrikularna aritmija (uključujući ventrikularnu tahikardiju), angina pektoris, kardiomegalija, abnormalnosti T-talasa na elektrokardiogramu, povećane vrednosti troponina
Retko	plućno srce, miokarditis, akutni koronarni sindrom, srčani zastoj, produženje PR intervala na elektrokardiogramu, bolest koronarnih arterija, pleuroperikarditis
Nepoznata učestalost	atrijalna fibrilacija/ atrijalni flater
Vaskularni poremećaji	
Veoma često	krvarenje*[d]
Često	hipertenzija, naleti crvenila
Povremeno	hipotenzija, tromboflebitis, tromboza
Retko	duboka venska tromboza, embolija, *livedo reticularis*
Nepoznata učestalost	trombotička mikroangiopatija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Veoma često	pleuralna efuzija*, dispneja
Često	plućni edem*, plućna hipertenzija*, infiltracija pluća, pneumonitis, kašalj
Povremeno	plućna arterijska hipertenzija, bronhospazam, astma, hilotoraks*
Retko	plućna embolija, akutni respiratorni distres sindrom
Nepoznata učestalost	intersticijalna bolest pluća
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često	dijareja, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu
Često	gastrointestinalno krvarenje*, kolitis (uključujući neutropenijski kolitis), gastritis, zapaljenje sluznice (uključujući mukozitis/stomatitis), dispepsija, distenzija abdomena, konstipacija, poremećaji mekih tkiva usne šupljine

Povremeno	pankreatitis (uključujući akutni pankreatitis), ulkus u gornjem delu gastrointestinalnog trakta, ezofagitis, ascites*, analna fisura, disfagija, gastroezofagealna refluksna bolest
Retko	gastroenteropatija sa gubitkom proteina, ileus, analna fistula
Nepoznata učestalost	gastrointestinalno krvarenje sa smrtnim ishodom *
Hepatobilijarni poremećaji	
Povremeno	hepatitis, holecistitis, holestaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Veoma često	kožni osip[e]
Često	alopecija, dermatitis (uključujući ekcem), pruritus, akne, suva koža, urtikarija, hiperhidroza
Povremeno	neutrofilna dermatoza, fotosenzibilnost, poremećaj pigmentacije, panikulitis, kožni ulkus, bulozna stanja, poremećaj noktiju, sindrom palmarno plantarne eritrodizestezije, poremećaj kose
Retko	leukocitoklastični vaskulitis, kožna fibroza
Nepoznata učestalost	*Stevens-Johnson*-ov sindrom[f]
Poremećaji mišićno- koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Veoma često	mišićno-skeletni bol[g]
Često	artralgija, mijalgija, mišićna slabost, mišićno-skeletna ukočenost, spazam mišića
Povremeno	rabdomioliza, osteonekroza, zapaljenje mišića, tendinitis, artritis
Retko	kasno srastanje epifiza[h], zastoj u rastu[h]
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Povremeno	oštećenje funkcije bubrega (uključujući bubrežnu insuficijenciju), učestalo mokrenje, proteinurija
Nepoznata učestalost	nefrotski sindrom
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja	
Retko	abortus
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Povremeno	ginekomastija, menstrualni poremećaj
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Veoma često	periferni edem[i], umor, pireksija, edem lica[j]
Često	astenija, bol, bol u grudima, generalizovani edem[* k], jeza
Povremeno	malaksalost, drugi površinski edemi[l]
Retko	poremećaj hoda
Ispitivanja	
Često	smanjenje telesne mase, povećanje telesne mase
Povremeno	povećane vrednosti kreatin fosfokinaze u krvi, povećane vrednosti gama-glutamiltransferaze
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Često	kontuzije

[a] Uključuje smanjen apetit, brz osećaj sitosti, povećan apetit

[b] Uključuje krvarenje u centralnom nervnom sistemu, cerebralni hematom, cerebralno krvarenje, ekstraduralni hematom, intrakranijalno krvarenje, hemioragijski moždani udar, subarahnoidalno krvarenje, subduralni hematom i subduralno krvarenje.

[c] Uključuje povećane vrednosti moždanog natriuretskog peptida, ventrikularnu disfunkciju, disfunkciju leve komore, disfunkciju desne komore, srčanu insuficijenciju, akutnu srčanu insuficijenciju, hroničnu srčanu insuficijenciju, kongestivnu srčanu insuficijenciju, kardiomiopatiju, kongestivnu kardiomiopatiju, dijastolnu disfunkciju, smanjenje ejekcione frakcije i ventrikularnu insuficijenciju, insuficijenciju leve komore, insuficijenciju desne komore i ventrikularnu hipokineziju.

[d] Isključuje gastrointestinalno krvarenje i krvarenje u centralnom nervnom sistemu; ove neželjene reakcije su prijavljene u okviru gastrointestinalnih poremećaja odnosno poremećaja nervnog sistema.

[e] Uključuje medikamentoznu erupciju, eritem, multiformni eritem, eritrozu, eksfolijativni osip, generalizovani eritem, genitalni osip, toplotni osip, miliju, milijariju, pustuloznu psorijazu, osip, eritematozni

osip, folikularni osip, generalizovani osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritični osip, pustulozni osip, vezikularni osip, ljuštenje kože, iritaciju kože, toksičnu kožnu erupciju, vezikularnu urtikariju i vaskulitični osip.
[f] Tokom postmarketinškog perioda prijavljeni su pojedinačni slučajevi *Stevens-Johnson*-ovog sindroma. Nije se moglo odrediti da li su ove mukokutane neželjene reakcije direktno povezane sa primenom dasatiniba ili sa istovremenom primenom drugih lekova.
[g] Muskulo-skeletni bol u toku ili nakon obustave terapije.
[h] Prijavljeno često u pedijatrijskim studijama.
[i] Gravitacijski edem, lokalizovani edem, periferni edem.
[j] Edem konjuktiva, edem oka, oticanje oka, edem očnih kapaka, edem lica, edem usana, makularni edem, edem usta, orbitalni edem, periorbitalni edem, oticanje lica.
[k] Preopterećenje tečnošću, zadržavanje tečnosti, gastrointestinalni edem, generalizovani edem, periferno oticanje, edem, edem zbog bolesti srca, perinefritička efuzija, postproceduralni edem, visceralni edem.
[l] Oticanje genitalija, edem na mestu incizije, genitalni edem, edem penisa, oticanje penisa, edem skrotuma, oticanje kože, oticanje testisa, vulvovaginalno oticanje.
* Za dodatne informacije, videti odeljak Opis odabranih neželjenih reakcija.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Mijelosupresija
Terapija dasatinibom udružena je sa anemijom, neutropenijom i trombocitopenijom. Te promene se ranije i češće javljaju kod pacijenata sa HML u uznapredovaloj fazi i pacijenata sa Ph+ ALL nego kod pacijenata sa HML u hroničnoj fazi (videti odeljak 4.4).

Krvarenje
Neželjene reakcije u vidu krvarenja, od petehija i epistakse do gastrointestinalnog krvarenja i krvarenja u CNS, gradusa 3 ili 4 koje su bile u vezi sa lekom, zabeležene su kod pacijenata koji su uzimali dasatinib (videti odeljak 4.4).

Zadržavanje tečnosti
Razne neželjene reakcije poput pleuralne efuzije, ascitesa, plućnog edema i perikardijalne efuzije sa ili bez površinskih edema mogu se zajednički opisati kao "zadržavanje tečnosti". Nakon najmanje 60 meseci praćenja u studiji sprovedenoj kod pacijenata sa novodijagnostifikovanom HML u hroničnoj fazi, neželjene reakcije zadržavanja tečnosti izazvane primenom dasatiniba uključivale su pleuralnu efuziju (28%), površinski edem (14%), plućnu hipertenziju (5%), generalizovani edem (4%) i perikardijalnu efuziju (4%). Kongestivna srčana insuficijencija/srčana disfunkcija i plućni edem prijavljeni su kod < 2% pacijenata. Kumulativna stopa pleuralne efuzije (svih gradusa) uzrokovana primenom dasatiniba tokom vremena iznosila je 10% nakon 12 meseci, 14% nakon 24 meseca, 19% nakon 36 meseci, 24% nakon 48 meseci i 28% nakon 60 meseci. Ukupno je 46 pacijenata lečenih dasatinibom imalo rekurentne pleuralne efuzije. Kod 17 pacijenata zabeležene su 2 odvojene neželjene reakcije, kod njih 6 zabeležene su 3 neželjene reakcije, kod 18 pacijenata zabeleženo je 4 - 8 neželjenih reakcija, dok je kod 5 pacijenata zabeleženo > 8 epizoda pleuralne efuzije.

Medijana vremena do javljanja prve pleuralne efuzije gradusa 1 ili 2 koja je izazvana primenom dasatiniba iznosila je 114 nedelja (raspon: 4 - 299 nedelja). Manje od 10% pacijenata sa pleuralnom efuzijom imalo je teške pleuralne efuzije (gradusa 3 ili 4) uzrokovane primenom dasatiniba. Medijana vremena do javljanja prve pleuralne efuzije gradusa ≥ 3 izazvane primenom dasatiniba iznosila je 175 nedelja (raspon: 114 – 274 nedelje). Medijana trajanja pleuralne efuzije (svih gradusa) koja je izazvana primenom dasatiniba iznosila je 283 dana (~40 nedelja).

Pleuralna efuzija je obično bila reverzibilna i zbrinjavana je privremenim prekidom terapije dasatinibom i primenom diuretika ili drugim odgovarajućim potpornim terapijskim merama (videti odeljke 4.2 i 4.4). Među pacijentima lečenim dasatinibom koji su imali pleuralnu efuziju izazvanu primenom leka (n=73), kod njih 45 (62%) privremeno je prekinuta primena leka, dok je kod 30 pacijenata (41%) smanjena doza. Osim toga, 34 (47%) pacijenta su primala diuretike, 23 (32%) kortikosteroide, a njih 20 (27%) i kortikosteroide i diuretike. Devet (12%) pacijenata bilo je podvrgnuto terapijskoj torakocentezi.

Šest procenata pacijenata lečenih dasatinibom prekinulo je lečenje zbog pleuralne efuzije izazvane primenom leka.

Pleuralna efuzija nije uticala na sposobnost pacijenata da postignu odgovor. Među pacijentima sa pleuralnom efuzijom lečenim dasatinibom, njih 96% postiglo je cCCyR, 82% je postiglo MMR, a njih 50% postiglo je MR 4,5 uprkos privremenom prekidu primene leka ili prilagođavanju doze.
Videti odeljak 4.4 za više informacija o pacijentima sa HML u hroničnoj fazi i HML u uznapredovaloj fazi ili Ph+ ALL.
Slučajevi hilotoraksa prijavljeni su kod pacijenata sa pleuralnom efuzijom. Neki slučajevi hilotoraksa su se povukli nakon trajnog prekida primene dasatiniba, privremenog prekida primene ili smanjenja doze, ali većina slučajeva je zahtevala i dodatnu terapiju.

Plućna arterijska hipertenzija (PAH)
Prijavljena je PAH (prekapilarna plućna arterijska hipertenzija potvrđena kateterizacijom desnog srca) povezana sa izloženošću dasatinibu. U tim slučajevima je PAH bila zabeležena nakon početka terapije dasatinibom, pa čak i nakon više od godinu dana lečenja. Pacijenti sa PAH prijavljenom tokom terapije dasatinibom često su istovremeno uzimali druge lekove ili imali komorbiditete uz osnovnu malignu bolest. Nakon prekida primene dasatiniba kod pacijenata sa PAH zabeležena su poboljšanja hemiodinamskih i kliničkih parametara.

Produženje QT intervala
U studiji faze III kod pacijenata sa novodijagnostifikovanom HML u hroničnoj fazi, nakon najmanje 12 meseci praćenja (videti odeljak 4.4), jedan pacijent (<1%) u grupi lečenoj lekom dasatinib imao je QTcF >500 msec. Nakon najmanje 60 meseci praćenja nije bilo dodatnih pacijenata sa QTcF >500 msec. U 5 kliničkih studija faze II kod pacijenata koji su bili rezistentni ili nisu podnosili prethodnu terapiju imatinibom, urađeni su EKG pregledi pre početka i tokom terapije u unapred određenim vremenskim tačkama, uz centralno očitavanje nalaza, kod svih 865 pacijenata koji su primali dasatinib u dozi od 70 mg dva puta dnevno. QT interval je bio korigovan za srčanu frekvencu prema Fridericijinoj metodi. U svim vremenskim tačkama nakon doze 8. dana, srednja promena u dužini QTcF intervala u odnosu na početnu iznosila je 4 -6 msec, uz gornju vrednost 95% intervala pouzdanosti <7 msec. Od 2182 pacijenta koji su bili rezistentni ili nisu podnosili prethodnu terapiju imatinibom koji su u kliničkim studijama dobijali dasatinib, 15 (1%) je imalo produženje QTc intervala koje je zabeleženo kao neželjena reakcija. Dvadeset jedan (1%) pacijent imao je QTcF > 500 msec (videti odeljak 4.4).

Srčane neželjene reakcije
Pacijente sa faktorima rizika ili srčanom bolešću u anamnezi treba pažljivo pratiti radi eventualnih znakova i simptoma poremećaja srčane funkcije i treba ih proceniti i adekvatno lečiti (videti odeljak 4.4).

Reaktivacija hepatitisa B
Reaktivacija hepatitisa B zabeležena je u vezi sa inhibitorima BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim slučajevima došlo je do akutne insuficijencije jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda (videti odeljak 4.4).

U studiji optimizacije doze faze III kod pacijenata sa HML u hroničnoj fazi koji su rezistentni na ili ne podnose prethodnu terapiju imatinibom (medijana trajanja terapije iznosila je 30 meseci), učestalost pleuralne efuzije i kongestivne srčane insuficijencije/srčane disfunkcije bila je manja u grupi koja je primala dasatinib u dozi od 100 mg jednom dnevno nego u grupi koja je primala dasatinib u dozi od 70 mg dva puta dnevno. Manja učestalost mijelosupresije je takođe prijavljena u grupi lečenoj dozom od 100 mg jednom dnevno (videti u nastavku teksta pod Abnormalnosti laboratorijskih testova). Medijana trajanja terapije u grupi lečenoj dozom od 100 mg jednom dnevno iznosila je 37 meseci (raspon: 1-91 mesec). Kumulativne stope odabranih neželjenih reakcija prijavljenih u grupi lečenoj preporučenom početnom dozom od 100 mg jednom dnevno prikazane su u Tabeli 6a.

Tabela 6a: Odabrane neželjene reakcije prijavljene u studiji optimizacije doze faze 3 (pacijenti sa HML u hroničnoj fazi koji ne podnose ili su rezistentni na imatinib)[a]

	Minimalno 2 godine praćenja		Minimalno 5 godina praćenja		Minimalno 7 godina praćenja	
	Svi gradusi	**Gradus 3/4**	**Svi gradusi**	**Gradus 3/4**	**Svi gradusi**	**Gradus 3/4**
Preporučen termin	Procenat (%) pacijenata					
Dijareja	27	2	28	2	28	2
Zadržavanje tečnosti	34	4	42	6	48	7
Površinski edem	18	0	21	0	22	0
Pleuralna efuzija	18	2	24	4	28	5
Generalizovani edem	3	0	4	0	4	0
Perikardijalna efuzija	2	1	2	1	3	1
Plućna hipertenzija	0	0	0	0	2	1
Krvarenje	11	1	11	1	12	1
Gastrointestinalno krvarenje	2	1	2	1	2	1

[a] Rezultati studije optimizacije doze faze 3 prijavljeni u populaciji lečenoj preporučenom početnom dozom od 100 mg jednom dnevno (n=165)

U studiji optimizacije doze faze III kod pacijenata u uznapredovaloj fazi HML i Ph+ ALL, medijana trajanja terapije iznosila je 14 meseci za fazu ubrzanja HML, 3 meseca za mijeloidnu blastnu HML, 4 meseca za limfoidnu blastnu HML i 3 meseca za Ph+ ALL. Odabrane neželjene reakcije prijavljene pri primeni preporučene početne doze od 140 mg jednom dnevno prikazane su u Tabeli 6b. Ispitivan je i terapijski režim dozom od 70 mg dva puta dnevno. Režim lečenja dozom od 140 mg jednom dnevno pokazao je sličan profil efikasnosti kao i režim lečenja dozom od 70 mg dva puta dnevno, ali je imao povoljniji bezbednosni profil.

Tabela 6b: Odabrane neželjene reakcije prijavljene u studiji optimizacije doze faze III: uznapredovala faza HML i Ph+ ALL[a]

	140 mg jednom dnevno n = 304	
	Svi gradusi	**Gradus 3/4**
Preporučen termin	**Procenat (%) pacijenata**	
Dijareja	28	3
Zadržavanje tečnosti	33	7
Površinski edem	15	< 1
Pleuralna efuzija	20	6
Generalizovani edem	2	0
Kongestivna srčana insuficijencija / srčana disfunkcija[b]	1	0
Perikardijalna efuzija	2	1
Plućni edem	1	1
Krvarenje	23	8
Gastrointestinalno krvarenje	8	6

[a] Rezultati studije optimizacije doze faze 3 kod populacije lečene preporučenom početnom dozom od 140 mg jednom dnevno (n=304) prijavljeni nakon 2 godine praćenja u sklopu studije.

[b] Uključuje ventrikularnu disfunkciju, srčanu insuficijenciju, kongestivnu srčanu insuficijenciju, kardiomiopatiju, kongestivnu kardiomiopatiju, dijastolnu disfunkciju, smanjenje ejekcione frakcije i ventrikularnu insuficijenciju.

Nadalje, sprovedena su dva ispitivanja s ukupno 161 pedijatrijskim pacijentom sa Ph+ALL koji su primali dasatinib u kombinaciji sa hemioterapijom. U pivotalnom ispitivanju učestvovalo je 106 pedijatrijskih pacijenata koji su primali dasatinib u kombinaciji sa hemioterapijom prema režimu kontinuirane primene. U potpornom ispitivanju, u kojem je učestvovalo 55 pedijatrijskih pacijenata, njih 35 je primalo dasatinib u kombinaciji sa hemioterapijom prema režimu isprekidane primene (2 nedelje lečenja, a zatim jedne do dve

nedelje bez lečenja), dok je 20 pacijenata primalo dasatinib u kombinaciji sa hemioterapijom prema režimu kontinuirane primene. Medijana trajanja lečenja među 126 pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ALL lečenih dasatinibom prema režimu kontinuirane primene iznosila je 23,6 meseci (raspon 1,4 do 33 meseca).

Od 126 pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ALL lečenih prema režimu kontinuirane primene, 2 (1,6%) pacijenta imala su neželjene reakcije koje su dovele do prekida lečenja. Neželjene reakcije prijavljene u ta dva pedijatrijska ispitivanja sa učestalošću od ≥10% kod pacijenata lečenih prema režimu kontinuirane primene prikazani su u Tabeli 7. Treba napomenuti da je pleuralni izliv prijavljen kod 7 (5,6%) pacijenata u toj grupi i stoga nije uključen u tabelu.

Tabela 7: Neželjene reakcije prijavljene kod ≥10% pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ALL lečenih dasatinibom prema režimu kontinuirane primene u kombinaciji sa hemioterapijom (N=126)[a]

	Procenat (%) pacienata	
Neželjene reakcije	**Svi gradusi**	**Gradus 3/4**
febrilna neutropenija	27,0	26,2
mučnina	20,6	5,6
povraćanje	20,6	4,8
bol u abdomenu	14,3	3,2
proliv	12,7	4,8
pireksija	12,7	5,6
glavobolja	11,1	4,8
smanjen apetit	10,3	4,8
umor	10,3	0

[a] Od ukupno 106 pacijenata u pivotalnom ispitivanju, 24 pacijenta primila su prašak za oralnu suspenziju najmanje jednom, dok je njih 8 primalo isključivo prašak za oralnu suspenziju.

Poremećaji laboratorijskih nalaza

Hematologija

U studiji faze III novodijagnostifikovane HML u hroničnoj fazi, nakon najmanje 12 meseci praćenja zabeleženi su sledeći poremećaji laboratorijskih nalaza gradusa 3 i 4 kod pacijenata koji su uzimali dasatinib: neutropenija (21%), trombocitopenija (19%) i anemija (10%). Nakon najmanje 60 meseci praćenja, kumulativna stopa javljanja neutropenije bila je 29%, trombocitopenije 22% i anemije 13%.

Nakon najmanje 12 meseci praćenja pacijenata sa novodijagnostifikovanom HML u hroničnoj fazi lečenih dasatinibom kod kojih se javila mijelosupresija gradusa 3 ili 4 do oporavka je generalno došlo nakon kratkog prekida terapije i/ili nakon smanjenja doze leka, dok je terapija trajno prekinuta kod 1,6% pacijenata. Nakon najmanje 60 meseci praćenja kumulativna stopa trajnog prekida terapije zbog mijelosupresije gradusa 3 ili 4 iznosila je 2,3%.

Kod pacijenata sa HML koji su rezistentni ili ne podnose prethodnu terapiju imatinibom, citopenije (trombocitopenija, neutropenija i anemija) su bile konzistentan nalaz. Međutim, javljanje citopenije takođe je jasno zavisilo i od stadijuma bolesti. Učestalost hematoloških poremećaja gradusa 3 ili 4 prikazana je u Tabeli 8.

Tabela 8: Hematološke abnormalnosti laboratorijskih testova kod CTC gradusa 3/4 u kliničkim studijama kod pacijenata koji su rezistentni ili nisu podnosili prethodnu terapiju imatinibom[a]

	Hronična faza (n= 165)[b]	**Faza ubrzanja (n= 157)[c]**	**Mijeloidna blastna faza (n= 74)[c]**	**Limfoidna blastna faza i Ph+ ALL (n= 168)[c]**
	Procenat (%) pacijenata			
Hematološki parametri				
Neutropenija	36	58	77	76

Trombocitopenija	23	63	78	74
Anemija	13	47	74	44

[a] Rezultati studije optimizacije doze faze 3 prijavljeni nakon 2 godine praćenja u sklopu studije.
[b] Rezultati studije CA180-034 pri primeni preporučene početne doze od 100 mg jednom dnevno.
[c] Rezultati studije CA180-035 pri primeni preporučene početne doze od 140 mg jednom dnevno.
Gradus CTC: neutropenija (gradus 3 ≥ 0,5- < 1,0 x 10^9/L, gradus 4 < 0,5 x 10^9/L); trombocitopenija (gradus 3 ≥ 25 - < 50 x 10^9/l, gradus 4 < 25 x 10^9/L); anemija (hemoglobin gradus 3 ≥ 65 - < 80 g/L, gradus 4 < 65 g/L).

Među pacijentima lečenim dozom od 100 mg jednom dnevno kumulativna učestalost citopenije gradusa 3 ili 4 bila je slična u 2. i 5. godini, uključujući: neutropeniju (35% u odnosu na 36%), trombocitopeniju (23% u odnosu na 24%) i anemiju (13% u odnosu na 13%).
Kod pacijenata kod kojih se razvila mijelosupresija gradusa 3 ili 4, do oporavka je generalno došlo posle kratkih prekida primene leka i/ili smanjenja doze, dok je terapija trajno prekinuta kod 5% pacijenata. Većina pacijenata nastavila je sa terapijom bez daljih znakova mijelosupresije.

Biohemijske analize
U studiji novodijagnostifikovane HML u hroničnoj fazi, nakon najmanje 12 meseci praćenja, hipofosfatemija gradusa 3 ili 4 bila je zabeležena kod 4% pacijenata lečenih dasatinibom, dok su povećane vrednosti transaminaza, kreatinina i bilirubina gradusa 3 ili 4 bile zabeležene kod ≤1% pacijenata. Nakon najmanje 60 meseci praćenja, kumulativna stopa hipofosfatemije gradusa 3 ili 4 bila je 7%, povećanja kreatinina gradusa 3 ili 4 bila je 1%, a povećanja transaminaza gradusa 3 ili 4 je ostala 1%. Nije bilo prekida terapije lekom dasatinib zbog ovih promena biohemijskih laboratorijskih parametara.

Dvogodišnje praćenje
Povećanje vrednosti transaminaza ili bilirubina gradusa 3 ili 4 bilo je prijavljeno kod 1% pacijenata sa HML u hroničnoj fazi (koji su rezistentni ili ne podnose imatinib) ali zabeležena je i povećana učestalost od 1 do 7% pacijenata sa uznapredovalom fazom HML i Ph+ ALL. Vrednosti su se obično normalizovale nakon smanjenja doze ili privremenog prekida terapije. U studiji optimizacije doze faze III, povećanje vrednosti transaminaza ili bilirubina gradusa 3 ili 4 bilo je prijavljeno kod ≤1% pacijenata sa HML u hroničnoj fazi uz slično nisku učestalost u sve četiri terapijske grupe. U studiji optimizacije doze faze III u uznapredovaloj fazi HML i Ph+ ALL, povećane vrednosti transaminaza ili bilirubina gradusa 3 ili 4 bile su zabeležene kod 1% do 5% pacijenata u svim terapijskim grupama.

Kod približno 5% pacijenata lečenih dasatinibom, koji su imali normalne početne vrednosti kalcijuma, u nekom momentu tokom trajanja studije javila se prolazna hipokalcemija gradusa 3 ili 4. Generalno, smanjene vrednosti kalcijuma nisu bile povezane sa kliničkim simptomima. Pacijenti koji su razvili hipokalcemiju gradusa 3 ili 4 često su se oporavljali primenom oralnih nadoknada kalcijuma.
Hipokalcemija, hipokalemija i hipofosfatemija gradusa 3 ili 4 prijavljene su kod pacijenata u svim fazama HML, ali češće kod pacijenata u mijeloidnoj ili limfoidnoj blastnoj fazi HML i Ph+ ALL. Povećanje kreatinina gradusa 3 ili 4 bilo je prijavljeno kod <1% pacijenata sa HML u hroničnoj fazi i uz povećanu učestalost od 1 do 4% kod pacijenata u uznapredovaloj fazi HML.

<u>Pedijatrijska populacija</u>
Bezbednosni profil dasatiniba u monoterapiji kod pedijatrijske populacije sa Ph+ HML-HF je bio komparabilan sa bezbednosnim profilom kod odraslih osoba. Bezbednosni profil dasatiniba koji se primenjuje u kombinaciji sa hemioterapijom kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ ALL bio je u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom dasatiniba kod odraslih i očekivanim delovanjem hemioterapije, uz izuzetak niže stope pleuralnog izliva kod pedijatrijskih pacijenata u odnosu na odrasle.
U studijama HML kod pedijatrijske populacije, stopa odstupanja u laboratorijskim nalazima odgovarala je poznatom profilu za laboratorijske parametre kod odraslih osoba.

U pedijatrijskim ispitivanjima o ALL, stopa odstupanja u laboratorijskim nalazima odgovarala je poznatom profilu laboratorijskih parametara kod odraslih, u kontekstu bolesnika sa akutnom leukemijom lečenog osnovnim hemioterapijskim režimom.

Posebne populacije
Dok je bezbednosni profil dasatiniba kod starijih osoba bio sličan profilu kod mlađe populacije, kod pacijenata od 65 godina i starijih, veća je verovatnoća javljanja često prijavljivanih neželjenih reakcija kao što su umor, pleuralna efuzija, dispneja, kašalj, krvarenja u donjem delu gastrointestinalnog trakta i poremećaj apetita, kao i ređe prijavljivanih neželjenih reakcija kao što su distenzija abdomena, vrtoglavica, perikardijalna efuzija, kongestivna srčana insuficijencija i smanjenje telesne mase, pa zbog toga starije osobe treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Iskustvo sa predoziranjem dasatinibom u kliničkim studijama je ograničeno na izolovane slučajeve. Najveće predoziranje od 280 mg dnevno tokom jedne nedelje prijavljeno je kod dva pacijenta kod kojih je potom došlo do značajnog smanjenja broja trombocita. Budući da je dasatinib udružen sa mijelosupresijom gradusa 3 ili 4 (videti odeljak 4.4), pacijente koji uzmu dozu veću od preporučene treba pažljivo pratiti radi moguće mijelosupresije i dati im odgovarajuću potpornu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci
Farmakoterapijska grupa: antineoplastici, inhibitori protein kinaze

ATC šifra: L01EA02

Farmakodinamika
Dasatinib inhibira aktivnost BCR-ABL kinaze i SRC porodice kinaza, kao i mnogih drugih pojedinih onkogenih kinaza, uključujući c-KIT, kinaze receptora efrina (EPH) i receptora PDGFβ. Dasatinib je potentan, subnanomolarni inhibitor BCR-ABL kinaze koji je aktivan pri koncentraciji od samo 0,6-0,8 nM. Dasatinib se vezuje i za aktivni i za neaktivni oblik BCR-ABL enzima.

Mehanizam delovanja
Dasatinib *in vitro* deluje na ćelijske linije leukemije koje predstavljaju varijante bolesti osetljive i rezistentne na imatinib. Ove predkliničke studije pokazuju da dasatinib može da prevaziđe rezistentnost na imatinib koja proizlazi iz prekomerne ekspresije BCR-ABL, mutacija u domenu BCR-ABL kinaze, aktivacije alternativnih puteva signalizacije koji uključuju porodicu SRC kinaza (LYN, HCK) i prekomerne ekspresije gena za rezistentnost na više lekova (engl. *multidrug resistance gene overexpression)*. Dodatno, dasatinib inhibira porodicu SRC kinaza pri subnanomolarnim koncentracijama.

In vivo, u zasebnim eksperimentima na mišjem modelu HML, dasatinib je zaustavio progresiju hronične HML do blastne faze i produžio preživljavanje miša koji je bio nosilac kulture ćelijskih linija HML pacijenata na različitim mestima, uključujući i centralni nervni sistem.

Klinička efikasnost i bezbednost

U studiji faze I zabeležen je hematološki i citogenetski odgovor u svim fazama HML i Ph+ ALL kod prva 84 lečena pacijenata, koji su bili praćeni do 27 meseci. Odgovor je trajao tokom svih faza HML i Ph+ ALL.

Sprovedene su četiri nekontrolisane otvorene kliničke studije faze II na jednoj grupi ispitanika da bi se utvrdila efikasnost i bezbednost primene dasatiniba kod pacijenata sa HML u hroničnoj fazi, fazi ubrzanja ili mijeloidnoj blastnoj fazi, koji su rezistentni ili ne podnose imatinib. Jedna randomizovana nekomparativna studija sprovedena je kod pacijenata sa HML u hroničnoj fazi kod kojih prethodno lečenje imatinibom u dozi od 400 ili 600 mg nije bilo uspešno. Početna doza dasatiniba iznosila je 70 mg dva puta dnevno. Bila su dozvoljena prilagođavanja doze radi poboljšanja efikasnosti i smanjenja toksičnosti (videti odeljak 4.2). Sprovedene su dve randomizovane, otvorene studije faze III radi procene efikasnosti dasatiniba kada se primenjuje jednom dnevno u poređenju sa primenom dasatiniba dva puta dnevno. Uz to je sprovedena i jedna otvorena, randomizovana, komparativna studija faze III kod odraslih pacijenata sa novodijagnostifikovanom HML u hroničnoj fazi.

Efikasnost dasatiniba se zasniva na stopi hematoloških i citogenetskih odgovora. Trajnost odgovora i procenjene stope preživljavanja su dodatni dokazi povoljnog kliničkog delovanja dasatiniba.

Kliničke studije su uključile ukupno 2712 pacijenata, od kojih je 23% bilo staro ≥65 godina, a 5% staro ≥75 godina.

Hronična faza HML - novodijagnostifikovana

Sprovedena je jedna međunarodna, otvorena, multicentrična, randomizovana, komparativna studija faze III kod odraslih pacijenata sa novodijagnostifikovanom HML u hroničnoj fazi. Pacijenti su bili randomizovani u grupu koja je primala dasatinib 100 mg jednom dnevno ili imatinib 400 mg jednom dnevno. Primarni parametar praćenja bila je stopa potvrđenog potpunog citogenetskog odgovora (cCCyR) u roku od 12 meseci. Sekundarni parametri praćenja uključivali su vreme cCCyR (merilo trajanja odgovora), vreme do javljanja cCCyR, stopu značajnog molekularnog odgovora (MMR), vreme do MMR, preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) i ukupno preživljavanje (OS). Ostali važni rezultati merenja efikasnosti uključivali su stope CCyR i potpunog molekularnog odgovora (CMR). Studija je u toku.

Ukupno je 519 pacijenata bilo randomizovano u dve terapijske grupe: 259 u grupu koja je primala dasatinib i 260 u grupu koja je primala imatinib. Osnovne karakteristike su bile dobro izbalansirane kod te dve terapijske grupe, uključujući starost (medijana starosti iznosila je 46 godina u grupi koja je primala dasatinib, u kojoj je 10% pacijenata bilo staro 65 ili više godina, a 49 godina u grupi koja je primala imatinib, u kojoj je 11% pacijenata bilo staro 65 ili više godina), pol (44% žena u grupi koja je primala dasatinib i 37% u grupi koja je primala imatinib) i rasa (51% belaca i 42% azijata u grupi koja je primala dasatinib i 55% belaca i 37% azijata u grupi koja je primala imatinib). Hasfordovi skorovi na početku studije bili su slični u dasatinib i imatinib grupi (nizak rizik: 33% u grupi koja je primala dasatinib i 34% u grupi koja je primala imatinib; umeren rizik: 48% u grupi koja je primala dasatinib i 47% u grupi koja je primala imatinib; visok rizik: 19% u grupi koja je primala dasatinib i 19% u grupi koja je primala imatinib). Posle najmanje 12 meseci praćenja, 85% pacijenata randomiziranih u grupu koja je primala dasatinib i 81% pacijenata randomiziranih u grupu koja je primala imatinib i dalje je primalo terapiju prve linije. Prekid terapije u roku od 12 meseci zbog napredovanja bolesti zabeležen je kod 3% pacijenata lečenih lekom dasatinib i 5% pacijenata lečenih imatinibom.

Posle najmanje 60 meseci praćenja pacijenata, 60% pacijenata randomizovanih u dasatinib grupu i 63% pacijenata randomizovanih u imatinib grupu primalo je prvu liniju terapije. Do prekida u roku od 60 meseci zbog napredovanja bolesti došlo je kod 11% pacijenata lečenih dasatinibom i 14% pacijenata lečenih imatinibom.

Rezultati studije efikasnosti prikazani su u Tabeli 9. Udeo pacijenata koji su postigli cCCyR bio je statistički značajno veći u grupi koja je primala dasatinib nego u grupi koja je primala imatinib u prvih 12 meseci terapije. Efikasnost leka dasatinib konzistentno je pokazana u svim podgrupama prema starosti, polu i početnom nivou skora rizika po Hasfordu.

Tabela 9: Rezultati efikasnosti kod novodijagnostifikovanih pacijenata sa HML u hroničnoj fazi iz studije faze 3

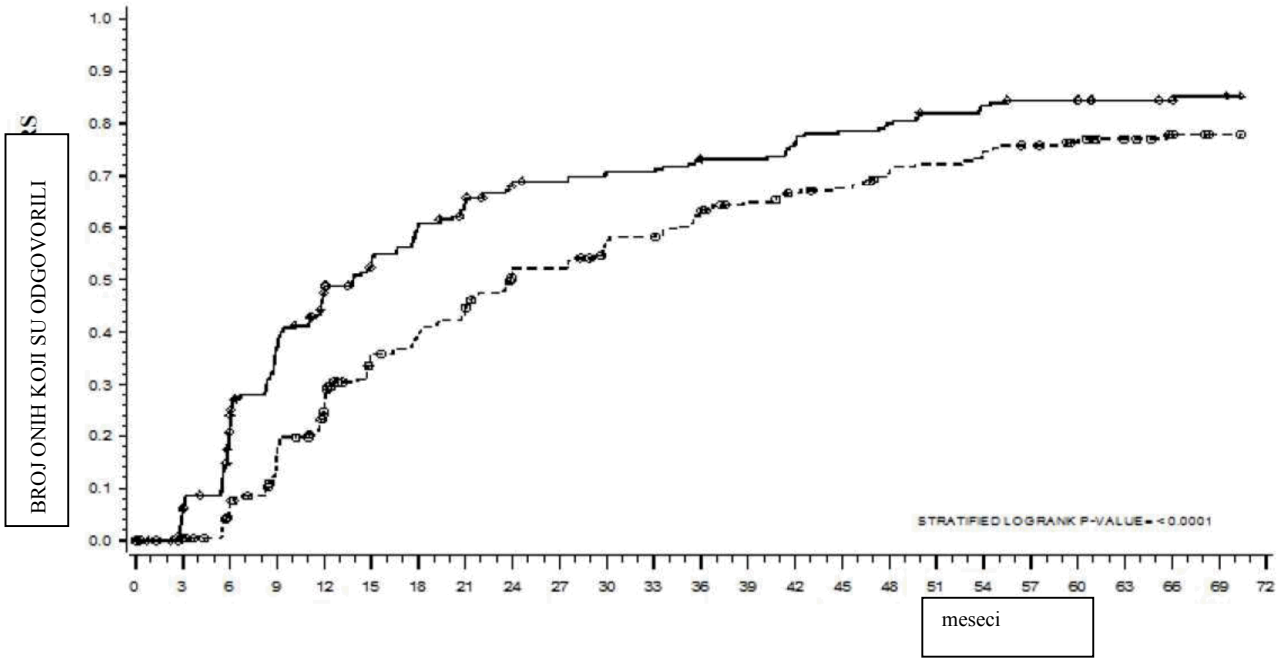
	Dasatinib n= 259	**Imatinib n= 260**	**p-vrednost**
Stopa odgovora (95% CI)			
Citogenetski odgovor u roku od 12 meseci			
cCCyR[a]	76,8% (71,2-81,8)	66,2% (60,1-71,9)	p< 0,007*
CCyR[b]	85,3% (80,4-89,4)	73,5% (67,7-78,7)	-
u roku od 24 meseca			
cCCyR[a]	80,3%	74,2%	-
CCyR[b]	87,3%	82,3%	-
u roku od 36 meseci			
cCCyR[a]	82,6%	77,3%	-
CCyR[b]	88,0%	83,5%	-
u roku od 48 meseci			
cCCyR[a]	82,6%	78,5%	-
CCyR[b]	87,6%	83,8%	-
u roku od 60 meseci			
cCCyR[a]	83,0%	78,5%	-
CCyR[b]	88,0%	83,8%	-
Značajan molekularni odgovor[c]			
12 meseci	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p< 0,00003*
24 meseca	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	-
36 meseci	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	-
48 meseci	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	-
60 meseci	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0,0021
Hazard ratio (HR) u periodu od 12 meseci (99,99% CI)			
Vreme do cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Vreme do MMR	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
Trajanje cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
u periodu od 24 meseca (95% CI)			
Vreme do cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		-
Vreme do MMR	1,69 (1,34-2,12)		-
Trajanje cCCyR	0,77 (0,55-1,10)		-
u periodu od 36 meseci (95% CI)			
Vreme do cCCyR	1,48 (1,22-1,80)		-
Vreme do MMR	1,59 (1,28-1,99)		-
Trajanje cCCyR	0,77 (0,53-1,11)		-
u periodu od 48 meseci (95% CI)			
Vreme do cCCyR	1,45 (1,20-1,77)		-
Vreme do MMR	1,55 (1,26-1,91)		-
Trajanje cCCyR	0,81 (0,56-1,17)		-
u periodu od 60 meseci (95% CI)			
Vreme do cCCyR	1,46 (1,20-1,77)		p=0,0001
Vreme do MMR	1,54 (1,25-1,89)		p<0,0001
Trajanje cCCyR	0,79 (0,55-1,13)		p=0,1983

[a] Potvrđen potpuni citogenetski odgovor (cCCyR) definiše se kao odgovor zabeležen na dva uzastopna pregleda (u razmaku od najmanje 28 dana).
[b] Potpuni citogenetski odgovor (CCyR) zasniva se na samo jednoj citogenetskoj proceni koštane srži.
[c] Značajan molekularni odgovor (u bilo kom momentu) definisan je kao BCR-ABL odnos ≤ 0,1% na RQ-PCR u uzorcima periferne krvi standardizovan prema Međunarodnoj skali. Ovo su kumulativne vrednosti koje predstavljaju minimum praćenja za navedeni vremenski rok.
* Prilagođeno prema Hasfordovom skoru i navedena statistička značajnost prema unapred određenom nominalnom nivou značajnosti.
CI = interval pouzdanosti.

Kod pacijenata sa potvrđenim CCyR, nakon 60 meseci praćenja, medijana vremena do cCCyR iznosila je 3,1 meseci u grupi koja je primala dasatinib i 5,8 meseci u grupi koja je primala imatinib. Medijana vremena do MMR nakon 60 meseci praćenja bila je 9,3 meseca u grupi koja je primala dasatinib i 15,0 meseci u grupi koja je primala imatinib kod pacijenata sa MMR. Ovi rezultati su konzistentni sa rezultatima zabeleženim nakon 12, 24 i 36 meseci.

Vreme do MMR grafički je prikazano na Slici 1. Vreme do MMR konzistentno je bilo kraće kod pacijenata lečenih dasatinibom nego kod onih koji su lečeni imatinibom.

Slika 1: Procena vremena po *Kaplan-Meier*-u do značajnog molekularnog odgovora (MMR)



___ Dasatinib ------ Imatinib

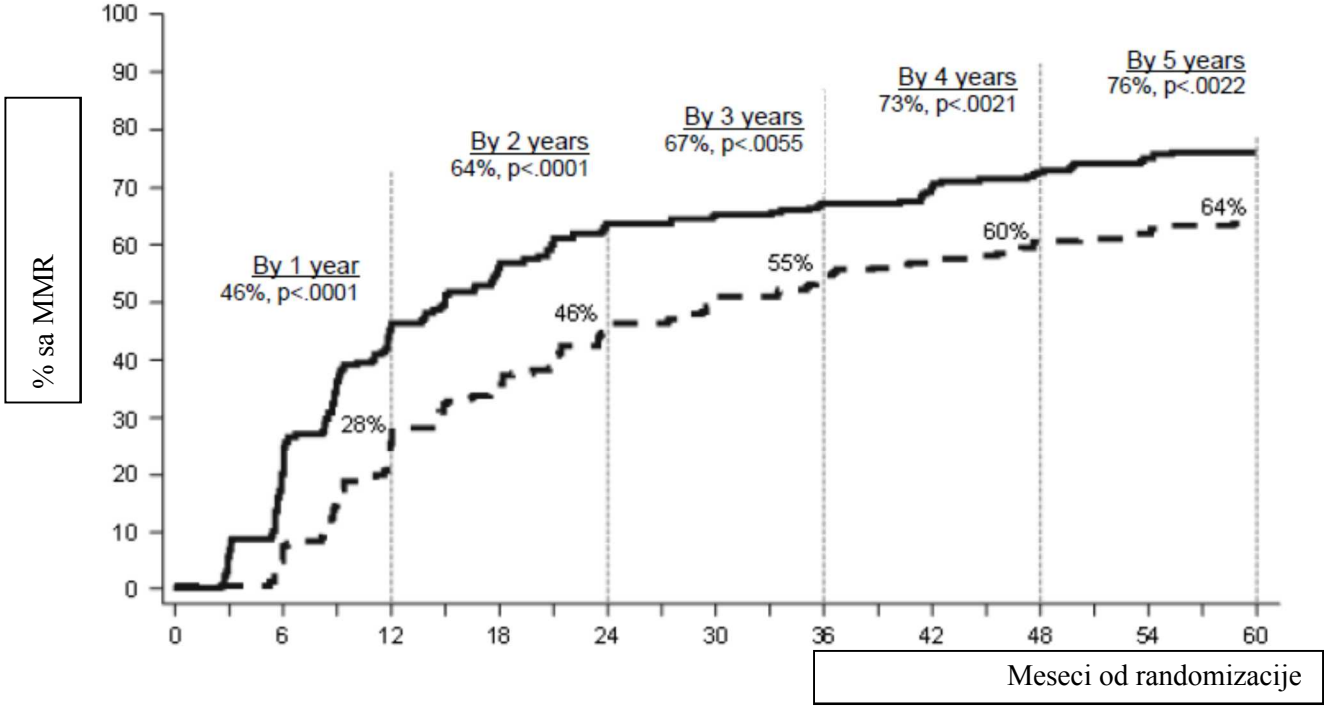
◊◊◊ cenzurisano ⊕⊕⊕ cenzurisano

GRUPA	BROJ ONIH KOJI SU ODGOVORILI/KOJI SU RANDOMIZOVANI	HAZARD RATIO (95% CI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib prema imatinibu		1,54 (1,25 - 1,89)

Stope cCCyR u terapijskoj grupi koja je primala dasatinib odnosno terapijskoj grupi koja je primala imatinib nakon 3 meseca (54% odnosno 30%), 6 meseci (70% odnosno 56%), 9 meseci (75% odnosno 63%), 24 meseca (80% i 74%), 36 meseci (83% i 77%), 48 meseci (83% i 79%) i 60 meseci (83% i 79%) bile su konzistentne sa primarnim parametrom praćenja. Stope MMR u terapijskoj grupi koja je primala dasatinib odnosno imatinib u periodu od 3 meseca (8% odnosno 0,4%), 6 meseci (27% odnosno 8%), 9 meseci (39% odnosno 18%), 12 meseci (46% odnosno 28%), 24 meseca (64% i 46%), 36 meseci (67% i 55%), 48 meseci (73% i 60%) i 60 meseci (76% i 64%) takođe su bile konzistentne sa primarnim parametrom praćenja.

Stope MMR u specifičnim vremenskim tačkama grafički su prikazane na Slici 2. Stope MMR konzistentno su bile više kod pacijenata lečenih dasatinibom nego kod onih koji su lečeni imatinibom.

Slika 2: Stope MMR tokom vremena - svi randomizovani pacijenti u studiji faze 3 sprovedenoj kod pacijenata sa novodijagnostifikovanom HML u hroničnoj fazi

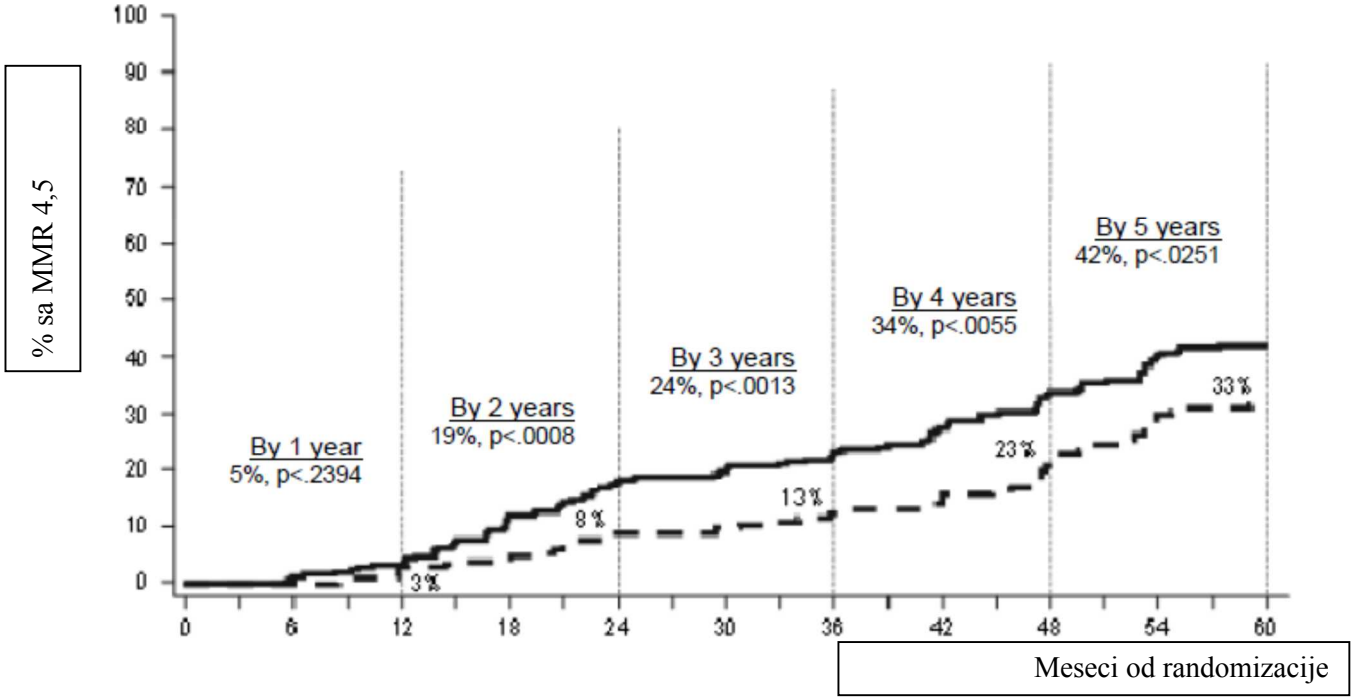


	N
_____Dasatinib 100 mg jednom dnevno	259
----------Imatinib 400 mg jednom dnevno	260

Udeo pacijenata koji su postigli odnos BCR-ABL ≤0,01% (smanjene 4-log) u bilo koje vreme bio je veći u grupi koja je dobijala dasatinib u poređenju sa grupom koja je dobijala imatinib (54,1% u odnosu na 45%). Udeo pacijenata koji su postigli odnos BCR-ABL ≤0,0032% (smanjenje 4,5-log) u bilo koje vreme bio je veći u grupi koja je dobijala dasatinib u poređenju sa grupom koja je dobijala imatinib (44% u odnosu na 34%).

Stope MR4,5 tokom vremena grafički su prikazane na Slici 3. Stope MR 4,5 konzistentno su bile više kod pacijenata lečenih dasatinibom nego kod onih koji su lečeni imatinibom.

Slika 3: Stope MR 4.5 tokom vremena - svi randomizovani pacijenti u studiji faze 3 sprovedenoj kod pacijenata sa novodijagnostifikovanom HML u hroničnoj fazi



	N
_____Dasatinib 100 mg jednom dnevno	259
----------Imatinib 400 mg jednom dnevno	260

Stopa MMR u bilo kom trenutku kod svake rizične grupe utvrđena prema Hasfordovom skoru bila je veća u grupi koja je dobijala dasatinib u poređenju sa grupom koja je dobijala imatinib (nizak rizik: 90% odnosno 69%; srednji rizik: 71% odnosno 65%; visok rizik: 67% odnosno 54%).

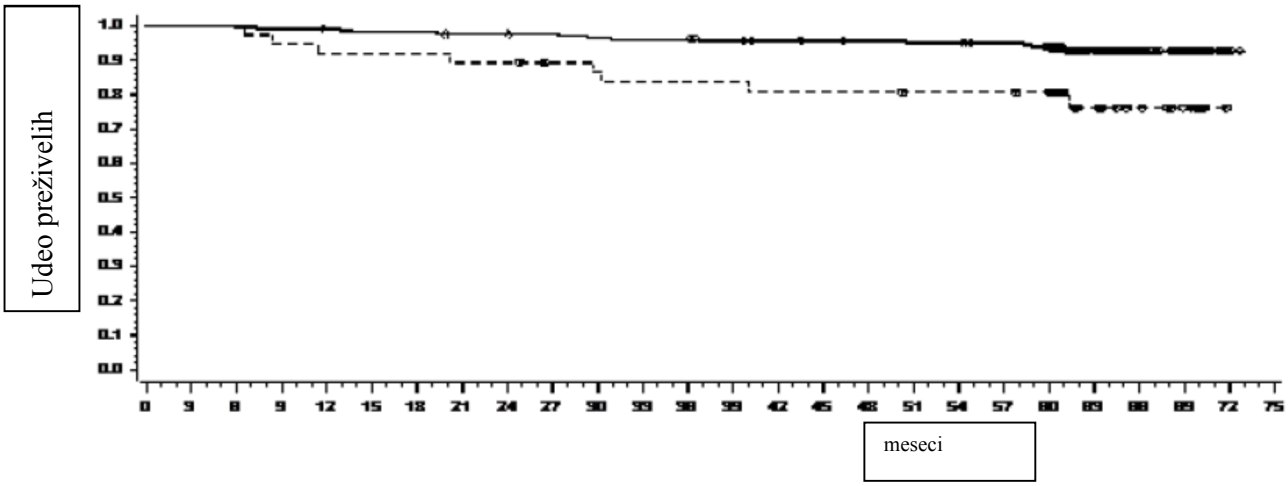
U dodatnoj analizi rani molekularni odgovor (definisan kao nivoi BCR-ABL ≤ 10% u 3. mesecu) postigao je veći broj pacijenata lečenih dasatinibom (84%) nego pacijenata lečenih imatinibom (64%). Kod pacijenata koji su postigli rani molekularni odgovor postojao je manji rizik od transformacije, veća stopa preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) i veća stopa ukupnog preživljavanja (OS), kao što je prikazano u Tabeli 10.

Tabela 10: Pacijenti lečeni dasatinibom koji su imali BCR-ABL ≤ 10% i > 10% u 3. mesecu

Dasatinib N = 235	**Pacijenti koji su imali BCR-ABL ≤ 10% u 3. mesecu**	**Pacijenti koji su imali BCR-ABL > 10% u 3. mesecu**
Broj pacijenata (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformacija u 60. mesecu, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Stopa PFS u 60. mesecu (95% CI)	92,0% (89,6; 95,2)	73,8% (52,0; 86,8)
Stopa OS u 60. mesecu (95% CI)	93,8% (89,3; 96,4)	80,6% (63,5; 90,2)

Stopa OS u specifičnim vremenskim tačkama grafički je prikazana na Slici 4. Stopa OS konzistentno je bila viša kod pacijenata lečenih dasatinibom koji su postigli nivo BCR-ABL ≤ 10% u 3. mesecu nego kod onih koji nisu.

Slika 4: Grafikon ključnih vremenskih tačaka za ukupno preživljavanje pri primeni dasatiniba prema nivou BCR-ABL (≤ 10% ili > 10%) u 3. mesecu u studiji faze 3 sprovedenoj kod novodijagnostifikovanih pacijenata sa HML u hroničnoj fazi



Rizični pacijenti

<=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

_____ ≤10% --------> 10%
◊◊◊ Cenzurisani ⊕⊕⊕ Cenuzurisani

GRUPA	# SMRTI/# Land patient	MEDIJANA (95% CI)	HAZARD RATIO (95% CI)
≤10%	14/198	.(. -.)	
>10%	8/37	.(. -.)	
			0,29 (0,12 – 0,69)

Progresija bolesti bila je definisana kao povećanje broja belih krvnih ćelija uprkos odgovarajućem terapijskom zbrinjavanju, gubitak CHR, delimičan CyR ili CCyR, progresija u ubrzanu fazu ili blastnu fazu ili smrt. Procenjena 60-mesečna stopa PFS bila je 88,9% (CI: 84% - 92,4%) i u grupi lečenoj dasatinibom i u grupi lečenoj imatinibom. U 60. mesecu, transformacija u ubrzanu ili blastnu fazu javila se kod manje pacijenata lečenih dasatinibom (n=8; 3%) u poređenju sa pacijentima lečenim imatinibom (n=15; 5,8%). Procenjena 60-mesečna stopa preživljavanja kod pacijenata lečenih dasatinibom i imatinibom bila je 90,9% (CI: 86,6% - 93,8%) odnosno 89,6% (CI: 85,2% - 92,8%). Nije zabeležena razlika u OS (HR 1,01; 95% CI: 0,58-1,73; p=0,9800) ni PFS (HR 1,00; 95% CI: 0,58-1,72; p=0,9998) između dasatiniba i imatiniba.

Kod pacijenata koji prijavljuju progresiju bolesti ili prekid terapije dasatinibom ili imatinibom, sprovedeno je BCR-ABL sekvencioniranje na uzorcima krvi pacijenata tamo gde su oni bili dostupni. Zabeležene su slične stope mutacija u obe grupe pacijenata. Mutacije T315I, F317I/L i V299L otkrivene su među pacijentima lečenim dasatinibom dok je u grupi pacijenata lečenih imatinibom otkriven drugačiji spektar mutacija. Na osnovu *in vitro* podataka, čini se da dasatinib nije aktivan protiv T315I mutacija.

Hronična faza HML – rezistentnost ili nepodnošenje prethodne terapije imatinibom
Sprovedene su dve kliničke studije kod pacijenata koji su rezistentni na imatinib ili ga ne podnose; primarni parametar praćenja efikasnosti u ovim studijama je bio značajan citogenetski odgovor (engl. *Major Cytogenetic Response* - MCyR).

Studija 1
Sprovedena je jedna randomizovana, multicentrična, nekomparativna, otvorena studija kod pacijenata kod kojih početna terapija imatinibom u dozi od 400 ili 600 mg nije bila uspešna. Pacijenti su bili randomizovani (2:1) u dve grupe, jednu koja je primala dasatinib (70 mg dva puta dnevno) i drugu koja je primala imatinib (400 mg dva puta dnevno). Prelazak iz jedne u drugu terapijsku grupu bio je dozvoljen ukoliko su se javili znaci progresije bolesti ili nepodnošenja leka koje se nije moglo rešiti prilagođavanjem doze. Primarni parametar praćenja bio je značajan citogenetski odgovor (MCyR) u 12. nedelji terapije. Rezultati su dostupni za 150 pacijenata: 101 pacijent randomizovan u grupu koja je primala dasatinib i 49 pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala imatinib (svi rezistentni na imatinib). Medijana vremena od dijagnoze do randomizacije iznosila je 64 meseca u grupi koja je primala dasatinib i 52 meseca u grupi koja je primala imatinib. Svi pacijenti su prethodno bili opsežno lečeni. Potpuni hematološki odgovor (CHR - engl. *complete haematologic response*) na prethodnu terapiju imatinibom postiglo je 93% svih pacijenata. Značajan citogenetski odgovor na prethodnu terapiju imatinibom postiglo je 28% pacijenata u grupi koja je primala dasatinib i 29% pacijenata u grupi koja je primala imatinib. Medijana trajanja terapije iznosila je 23 meseca za dasatinib (s tim što je do tada 44% pacijenata bilo lečeno >24 meseca), a 3 meseca za imatinib (s tim što je do tada 10% pacijenata bilo lečeno >24 meseca). Pre prelaska u suprotnu grupu, 93% pacijenata koji su primali dasatinib i 82% pacijenata koji su primali imatinib postiglo je potpuni hematološki odgovor.

Nakon 3 meseca, značajan citogenetski odgovor je bio češći u grupi koja je primala dasatinib (36%) nego u grupi koja je primala imatinib (29%). Posebno treba istaći da je potpuni citogenetski odgovor (CCyR) zabeležen kod 22% pacijenata u grupi koja je dobijala dasatinib i samo kod 8% pacijenata u grupi koja je dobijala imatinib. Nakon dugotrajnije terapije i praćenja (medijana trajanja, 24 meseca), značajan citogenetski odgovor (MCyR) postiglo je 53% pacijenata lečenih dasatinibom (potpuni citogenetski odgovor kod 44%) i 33% pacijenata lečenih imatinibom (potpuni citogenetski odgovor kod 18%) pre prelaska u suprotnu grupu. Među pacijentima koji su primali imatinib u dozi od 400 mg pre uključenja u studiju, značajan citogenetski odgovor postiglo je 61% pacijenata u grupi koja je dobijala dasatinib i 50% pacijenata u grupi koja je dobijala imatinib.

Na osnovu procene po *Kaplan-Meier*-u, udeo pacijenata kod kojih se održao značajni citogenetski odgovor tokom 1 godine iznosio je 92% (95% CI: [85%-100%]) za dasatinib (potpuni citogenetski odgovor, 97%; 95% CI: [92%-100%]) i 74% (95% CI: [49%-100%]) za imatinib (potpuni citogenetski odgovor, 100%). Udeo pacijenata kod kojih se održao značajni citogenetski odgovor tokom 18 meseci iznosio je 90% (95% CI: [82%-98%]) za dasatinib (potpuni citogenetski odgovor, 94%; 95% CI: [87%-100%]) i 74% (95% CI: [49%-100%]) za imatinib (potpuni citogenetski odgovor, 100%).

Na osnovu procene preživljavanja po *Kaplan-Meier*-u, PFS tokom 1 godine iznosilo je 91% (95% CI: [85%-97%]) za dasatinib i 73% (95% CI: [54%-91%]) za imatinib. PFS nakon 2 godine iznosilo je 86% (95% CI: [78%-93%]) za dasatinib i 65% (95% CI: [43%-87%]) za imatinib.

Terapija nije uspela kod 43% pacijenata u grupi koja je primala dasatinib i kod 82% u grupi koja je primala imatinib, a neuspeh terapije definisan je kao progresija bolesti ili prelazak u drugu terapijsku grupu (izostanak odgovora, nepodnošenje ispitivanog leka, itd.).

Stopa značajnog molekularnog odgovora (definisana kao BCR-ABL/kontrolni transkripti ≤0,1% po RQ-PCR u uzorcima periferne krvi) pre prelaska u drugu terapijsku grupu iznosila je 29% za dasatinib i 12% za imatinib.

Studija 2
Sprovedena je jedna multicentrična, otvorena studija na jednoj grupi kod pacijenata koji su rezistentni na imatinib ili ga ne podnose (tj. pacijenti kod kojih su značajna toksična dejstva koja su se javila tokom terapije imatinibom onemogućila dalju terapiju).

Ukupno je 387 pacijenata primilo dasatinib u dozi od 70 mg dva puta dnevno (288 sa rezistencijom i 99 sa nepodnošljivošću). Medijana vremena od dijagnoze do početka terapije iznosila je 61 mesec. Većina pacijenata (53%) prethodno je primala imatinib duže od 3 godine. Većina pacijenata sa rezistencijom (72%) primala je >600 mg imatiniba. Uz imatinib, 35% pacijenata prethodno je primilo citotoksičnu hemioterapiju,

65% interferon, a 10% je imalo transplantaciju matičnih ćelija. Trideset i osam procenata pacijenata imalo je osnovne mutacije za koje se zna da uzrokuju rezistentnost na imatinib. Medijana trajanja terapije dasatinibom iznosila je 24 meseca, s tim što je do tada 51% pacijenata bilo lečeno >24 meseca. Rezultati efikasnosti prikazani su na Tabeli 11. Značajan citogenetski odgovor postignut je kod 55% pacijenata rezistentnih na imatinib i 82% pacijenata koji nisu podnosili imatinib. Nakon najmanje 24 meseca praćenja, do progresije bolesti došlo je kod 21 od 240 pacijenata koji su postigli značajni citogenetski odgovor (MCyR) i kod njih medijana trajanja MCyR nije dostignuta.

Na osnovu procene preživljavanja po *Kaplan-Meier*-u, 95% (95% CI: [92%-98%]) pacijenata održalo je MCyR tokom 1 godine, dok je 88% (95% CI: [83%-93%]) održalo MCyR tokom 2 godine. Potpuni citogenetski odgovor (CCyR) tokom 1 godine održalo je 97% pacijenata (95% CI: [94%-99%]) a tokom 2 godine 90% pacijenata (95% CI: [86%-95%]). Četrdeset i dva procenta pacijenata rezistentnih na imatinib koji prethodno nisu postigli MCyR na imatinib (n=188) postigli su MCyR na dasatinib. Nađeno je 45 različitih BCR-ABL mutacija kod 38% pacijenata uključenih u ovu studiju. Potpuni hematološki odgovor (CHR) ili MCyR postignut je kod pacijenata koji su imali niz raznih BCR-ABL mutacija povezanih sa rezistentnošću na imatinib, osim T315I. Stope MCyR nakon 2 godine bile su slične bez obzira na to da li su pacijenti imali osnovnu BCR-ABL mutaciju (63%), mutaciju P-petlje (61%) ili nisu imali mutaciju (62%).

Među pacijentima rezistentnim na imatinib, procenjena stopa preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) iznosila je 88% (95% CI: [84%-92%]) nakon 1 godine i 75% (95% CI: [69%-81%]) nakon 2 godine. Kod pacijenata koji nisu podnosili imatinib, procenjena stopa PFS iznosila je 98% (95% CI: [95%- 100%]) nakon 1 godine i 94% (95% CI: [88%-99%]) nakon 2 godine. Stopa značajnog molekularnog odgovora (MMR) nakon 24 meseca iznosila je 45% (35% za pacijente rezistentne na imatinib i 74% za pacijente koji ne podnose imatinib).

Faza ubrzanja HML
Sprovedena je jedna multicentrična, otvorena studija na jednoj grupi pacijenata koji ne podnose ili su rezistentni na imatinib. Ukupno je 174 pacijenta primalo dasatinib u dozi od 70 mg dva puta dnevno (161 koji su bili rezistentni i 13 koji nisu podnosili imatinib). Medijana vremena od dijagnoze do početka terapije iznosila je 82 meseca. Medijana trajanja terapije dasatinibom iznosila je 14 meseci sa 31% pacijenata lečenih >24 meseca do tada. Stopa MMR (određenog kod 41 pacijenata sa CCyR) iznosila je 46% nakon 24 meseca. Dalji rezultati efikasnosti prikazani su na Tabeli 11.

Mijeloidna blastna faza HML
Sprovedena je jedna multicentrična, otvorena studija na jednoj grupi pacijenata koji ne podnose ili su rezistentni na imatinib. Ukupno je 109 pacijenata primalo dasatinib u dozi od 70 mg dva puta dnevno (99 rezistentnih i 10 koji nisu podnosili imatinib). Medijana vremena od dijagnoze do početka terapije iznosila je 48 meseci. Medijana trajanja terapije dasatinibom iznosila je 3,5 meseci sa time što je 12% pacijenata do tada bilo lečeno >24 meseca. Stopa značajnog molekularnog odgovora (MMR) (određenog kod 19 pacijenata sa CCyR) bila je 68% nakon 24 meseca. Dalji rezultati efikasnosti prikazani su u Tabeli 11.

Limfoidna blastna faza HML i Ph+ ALL
Sprovedena je jedna multicentrična, otvorena studija na jednoj grupi pacijenata u limfoidnoj blastnoj krizi HML ili Ph+ ALL koji su rezistentni ili nisu podnosili prethodnu terapiju imatinibom. Ukupno 48 pacijenata u limfoidnoj blastnoj fazi HML primalo je dasatinib u dozi 70 mg dva puta dnevno (42 je bilo rezistentno na imatinib i 6 ga nije podnosilo). Medijana vremena od dijagnoze do početka terapije iznosila je 28 meseci. Medijana trajanja terapije dasatinibom iznosila je 3 meseca, s tim što je do tada 2% pacijenata bilo lečeno >24 meseca. Stopa značajnog molekularnog odgovora (svi od 22 lečena pacijenata sa potpunim citogenetskim odgovorom) iznosila je 50% nakon 24 meseca. Takođe, 46 pacijenata sa Ph+ ALL primalo je dasatinib u dozi od 70 mg dva puta dnevno (44 je bilo rezistentno a 2 nisu podnosila imatinib). Medijana vremena od dijagnoze do početka terapije iznosila je 18 meseci. Medijana trajanja terapije dasatinibom iznosila je 3 meseca s tim što je do tada 7% pacijenata bilo lečeno >24 meseca. Stopa značajnog molekularnog odgovora (svih 25 lečenih pacijenata sa potpunim citogenetskim odgovorom) iznosila je 52% nakon 24 meseca. Dalji rezultati efikasnosti prikazani su u Tabeli 11. Treba napomenuti da je značajan hematološki odgovor (engl. *major hematologic response,* MaHR) brzo dostignut (uglavnom u roku od 35

dana od prve primene dasatiniba kod pacijenata sa HML u limfocitnoj blastnoj fazi i u roku od 55 dana kod pacijenata sa Ph+ ALL).

Tabela 11: Efikasnost u kliničkim studijama dasatiniba faze II na jednoj grupi[a]

	Hronična (n= 387)	**Ubrzanje (n= 174)**	**Mijeloidna blastna (n= 109)**	**Limfoidna blastna (n= 48)**	**Ph+ ALL (n= 46)**
Stopa hematološkog odgovora[b] (%)					
MaHR (95% CI)	n/a	**64% (57-72)**	**33% (24-43)**	**35% (22-51)**	**41% (27-57)**
CHR (95% CI)	**91% (88-94)**	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Trajanje MaHR (%; procena po *Kaplan-Meier*-u)					
1 godina	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 godine	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Citogenetski odgovor[c] (%)					
MCyR (95% CI)	**62% (57-67)**	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95% CI)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Preživljavanje (%; procena po *Kaplan-Meier*-u)					
Bez progresije					
1 godina	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 godine	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Ukupno					
1 godina	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 godine	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Podaci prikazani u ovoj tabeli su iz studija u kojima je kao početna doza od 70 mg primenjivana dva puta dnevno. Videti odeljak 4.2 za preporučenu početnu dozu.

[a] Brojevi štampani bold slovima pokazuju rezultate primarnih parametara praćenja

[b] Kriterijumi hematološkog odgovora (svi odgovori potvrđeni nakon 4 nedelje): Značajan hematološki odgovor (MaHR) = potpun hematološki odgovor (CHR) + nema dokaza leukemije (NEL).

(CHR) (hronična CML): broj leukocita ≤ institucionalna ULN, trombociti <450000/mm^3, bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, < 5% mijelocita plus metamijelociti u perifernoj krvi, bazofili u perifernoj krvi < 20%, i bez ekstramedularne bolesti.

CHR (uznapredovala CML/Ph+ ALL): broj leukocita ≤ institucionalna ULN, ABN ≥ 1000/mm^3, trombociti ≥ 100 000/mm^3, bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, blasti u koštanoj srži ≤ 5%, < 5% mijelocita plus metamijelociti u perifernoj krvi, bazofili u perifernoj krvi < 20%, i bez ekstramedularne zahvaćenosti.

NEL: isti kriterijumi kao za CHR, ali ABN ≥500/mm^3 i < 1000/mm^3, ili trombociti ≥ 20000/mm^3 i ≤ 100000/mm^3.

[c] Kriterijumi citogenetskog odgovora: kompletan (0% Ph + metastaze) ili parcijalni (>0%-35%). MCyR (>0%-35%) kombinuje i kompletan i parcijalni odgovor.

n/a = nije primenljivo. CI = interval pouzdanosti; ULN = gornja granica normalnih vrednosti.

Ishodi kod pacijenata sa transplantacijom koštane srži nakon terapije dasatinibom nisu još u potpunosti procenjeni.

Klinička studija faze III kod pacijenata sa HML u hroničnoj fazi, uznapredovaloj fazi ili fazi mijeloidne blastne krize i Ph+ ALL koji su bili rezistentni ili nisu podnosili prethodnu terapiju imatinibom

Sprovedene su dve randomizovane, otvorene studije da bi se ispitala efikasnost primene dasatiniba jednom dnevno u poređenju sa primenom dva puta dnevno. Navedeni rezultati zasnovani su na podacima nakon najmanje 2 godine i 7 godina praćenja od početka terapije dasatinibom.

Studija 1
U studiji HML u hroničnoj fazi, primarni parametar praćenja studije bio je značajan citogenetski odgovor kod pacijenata rezistentnih na imatinib. Glavni sekundarni parametar praćenja bio je značajan citogenetski odgovor prema ukupnom nivou dnevne doze kod pacijenata rezistentnih na imatinib. Drugi sekundarni parametri praćenja bili su trajanje značajnog citogenetskog odgovora, PFS i ukupno preživljavanje. Ukupno je bilo randomizovano 670 pacijenata, od kojih je 497 bilo rezistentno na imatinib, koji su bili randomizovani u četiri grupe koje su primale sledeće doze dasatiniba: 100 mg jednom dnevno, 140 mg jednom dnevno, 50 mg dva puta dnevno ili 70 mg dva puta dnevno. Medijana trajanja lečenja za sve pacijente koji su još primali terapiju posle najmanje 5 godina praćenja (n=205) iznosila je 59 meseci (raspon: 28-66 meseci). Medijana trajanja terapije za sve pacijente u 7. godini praćenja iznosila je 29,8 meseci (raspon <1-92,9 meseci).

Efikasnost je postignuta u svim grupama koje su primale dasatinib prema rasporedu doziranja jednom dnevno, a dokazana je komparabilna efikasnost (neinferiornost) u odnosu na raspored doziranja dva puta dnevno po pitanju primarnog parametra praćenja efikasnosti (razlika u značajnom citogenetskom odgovoru 1,9%; 95% interval pouzdanosti [-6,8% - 10,6%]); međutim, režim lečenja dozom od 100 mg jednom dnevno pokazao je bolju bezbednost i podnošljivost. Rezultati efikasnosti prikazani su u Tabelama 12 i 13.

Tabela 12: Efikasnost leka dasatinib u studiji optimizacije doze faze III: pacijenti sa HML u hroničnoj fazi koji su rezistentni na imatinib ili ga ne podnose (2-godišnji rezultati)[a]

Svi pacijenti	**n=167**
Pacijenti rezistentni na imatinib	**n=124**
Stopa hematološkog odgovora[b] (%) (95% CI)	
Potpun hematološki odgovor (CHR)	**92% (86-95)**
Citogenetski odgovor[c] (%) (95% CI)	
Značajan (MCyR)	
Svi pacijenti	**63% (56-71)**
Pacijenti rezistentni na imatinib	**59% (50-68)**
Potpun (CCyR)	
Svi pacijenti	**50% (42-58)**
Pacijenti rezistentni na imatinib	**44% (35-53)**
Značajan molekularni odgovor kod pacijenata koji su postigli CCyR[d] (%) (95% CI)	
Svi pacijenti	**69% (58-79)**
Pacijenti rezistentni na imatinib	**72% (58-83)**

[a] Rezultati prijavljeni pri primeni preporučene početne doze od 100 mg jednom dnevno.
[b] Kriterijumi hematološkog odgovora (svi odgovori potvrđeni nakon 4 nedelje): Potpun hematološki odgovor (CHR) (HML u hroničnoj fazi): broj leukocita ≤ institucionalni ULN, trombociti < 450000/mm^3, bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, < 5% mijelocita plus metamijelociti u perifernoj krvi, bazofili u perifernoj krvi < 20%, i bez ekstramedularne bolesti.
[c] Kriterijumi citogenetskog odgovora: kompletan (0% Ph+ metafaze) ili parcijalan (> 0%-35%). Značajan citogenetski odgovor (MCyR) (0%-35%) obuhvata i kompletan i parcijalan odgovor.
[d] Kriterijumi značajnog molekularnog odgovora: Definisan kao BCR-ABL/kontrolni transkripti ≤ 0,1% po RQ-PCR u uzorcima periferne krvi

Tabela 13: Dugoročna efikasnost dasatiniba u studiji optimizacije doze faze 3: pacijenti sa HML u hroničnoj fazi koji su rezistentni na imatinib ili ga ne podnose[a]

	Minimalni period praćenja			
	1 godina	**2 godine**	**5 godina**	**7 godina**
Značajan molekularni odgovor				
Svi pacijenti	N/A	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)

Pacijenti rezistentni na imatinib	N/A	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Pacijenti koji ne podnose na imatinib	N/A	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Preživljavanje bez progresije bolesti[b]				
Svi pacijenti	90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41,60)	42% (33,51)
Pacijenti rezistentni na imatinib	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39,59)	39% (29, 49)
Pacijenti koji ne podnose na imatinib	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37,76)	51% (32, 67)
Ukupno preživljavanje				
Svi pacijenti	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Pacijenti rezistentni na imatinib	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Pacijenti koji ne podnose na imatinib	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70,94)	70% (52, 82)

[a] Rezultati prijavljeni pri primeni preporučene početne doze od 100 mg jednom dnevno.
[b] Progresija je definisana kao povećanje broja leukocita, gubitak potpunog hematološkog odgovora ili MCyR, povećanje Ph+ metafaza ≥30%, potvrđena AP/BP bolest ili smrt. PFS je analizirano prema ITT principu, a pacijenti su praćeni do događaja, uključujući naknadnu terapiju.

Na osnovu procene po *Kaplan-Meier*-u, značajan citogenetski odgovor održao se tokom 18 meseci kod 93% (95% CI: [88%-98%]) kod pacijenata koji su primali dasatinib 100 mg jednom dnevno.

Efikasnost je ocenjivana i kod pacijenata koji nisu podnosili imatinib. Kod ove populacije pacijenata koji su dobijali dozu od 100 mg jednom dnevno, značajan citogenetski odgovor postignut je kod 77% i potpun citogenetski odgovor kod 67%.

Studija 2
U studiji uznapredovale faze HML i Ph+ ALL, primarni parametar praćenja bio je značajan hematološki odgovor (MaHR). Ukupno je randomizovano 611 pacijenata u dve grupe, jednu koja je primala 140 mg dasatiniba jednom dnevno i drugu koja je primala 70 mg dasatiniba dva puta dnevno. Medijana trajanja terapije iznosila je oko 6 meseci (raspon, 0,03-31 meseci).

Raspored doziranja jednom dnevno pokazao je komparabilnu efikasnost (nije bio inferioran) kao i doziranje dva puta dnevno u odnosu na primarni parametar praćenja efikasnosti (razlika u značajnom hematološkom odgovoru 0,8%; 95% interval pouzdanosti [-7,1% - 8,7%]); međutim, režim lečenja dozom od 140 mg jednom dnevno pokazao je bolju bezbednost i podnošljivost. Stope odgovora prikazane su u Tabeli 14.

Tabela 14: Efikasnost dasatiniba u studiji optimizacije doze faze III: uznapredovala faza HML i Ph+ ALL (2-godišnji rezultati)[a]

	Faza ubrzanja (n= 158)	**Mijeloidna blastna (n= 75)**	**Limfoidna blastna (n= 33)**	**Ph+ALL (n= 40)**
MaHR[b]	66%	28%	42%	38%
(95% CI)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)
CHR[b]	47%	17%	21%	33%
(95% CI)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)
NEL[b]	19%	11%	21%	5%
(95% CI)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)
MCyR[c]	39%	28%	52%	70%
(95% CI)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)
CCyR	32%	17%	39%	50%
(95% CI)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(34-66)

[a] Rezultati prijavljeni pri primeni preporučene početne doze od 140 mg jednom dnevno (videti odeljak 4.2)
[b] Kriterijumi hematološkog odgovora (svi odgovori potvrđeni nakon 4 nedelje): Značajan hematološki odgovor (MaHR) = kompletan hematološki odgovor (CHR) + nema dokaza o leukemiji (NEL, engl. *no evidence of leukaemia)*.
CHR: broj leukocita ≤ institucionalna ULN, ABN ≥ 1000/mm^3, trombociti ≥ 100000/mm^3, bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, blasti u koštanoj srži ≤5%, < 5% mijelocita plus metamijelocita u perifernoj krvi, bazofili u perifernoj krvi < 20%, i bez ekstramedularne infiltracije.
NEL: isti kriterijumi kao i za CHR, ali ABN ≥ 500/mm^3 i < 1000/mm^3, ili trombociti ≥ 20000/mm^3 i ≤100000/mm^3.
[c] MCyR uključuje i kompletne (0% Ph+ metafaze) i parcijalne (> 0%-35%) odgovore.
CI = interval pouzdanosti; ULN = gornja granica normalne vrednosti.

Kod pacijenata sa HML u fazi ubrzanja lečenih dozom od 140 mg jednom dnevno nije postignuta ni medijana trajanja MaHR ni medijana ukupnog preživljavanja, dok je medijana PFS iznosila 25 meseci.

Kod pacijenata sa HML u mijeloidnoj blastnoj fazi lečenih dozom od 140 mg jednom dnevno, medijana trajanja MaHR iznosila je 8 meseci, medijana PFS 4 meseca, a medijana ukupnog preživljavanja 8 meseci. Kod pacijenata sa HML u limfoidnoj blastnoj fazi lečenih dozom od 140 mg jednom dnevno, medijana trajanja MaHR iznosila je 5 meseci, medijana PFS 5 meseci, a medijana ukupnog preživljavanja 11 meseci.

Kod pacijenata sa Ph+ ALL lečenih dozom od 140 mg jednom dnevno, medijana trajanja MaHR iznosila je 5 meseci, medijana PFS 4 meseca, a medijana ukupnog preživljavanja 7 meseci.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski pacijenti sa HML

Među 130 pacijenata sa HML u hroničnoj fazi lečenih u dve pedijatrijske studije - otvorenoj, nerandomizovanoj studiji faze I za utvrđivanje raspona doza i otvorenoj, nerandomizovanoj studiji faze II - 84 pacijenata (isključivo iz studije faze II) imalo je novodijagnostifikovanu HML u hroničnoj fazi, a 46 pacijenata (17 iz studije faze I i 29 iz studije faze II) bilo je rezistentno ili nije podnosilo prethodnu terapiju imatinibom. Devedeset i sedam od 130 pedijatrijskih pacijenata sa HML u hroničnoj fazi bilo je lečeno dasatinib tabletama u dozi od 60 mg/m^2 jednom dnevno (maksimalna doza od 100 mg jednom dnevno za pacijente koji su imali veliku telesnu površinu (BSA)). Pacijenti su lečeni do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti.

Ključni parametri praćenja efikasnosti bili su potpuni citogenetski odgovor (CCyR), značajan citogenetski odgovor (MCyR) i značajan molekularni odgovor (MMR). Rezultati efikasnosti prikazani su na Tabeli 15.

Tabela 15: Efikasnost dasatiniba kod pedijatrijskih pacijenata sa HML u hroničnoj fazi
Kumulativni odgovor tokom vremena prema minimalnom periodu praćenja

	3 meseca	6 meseci	12 meseci	24 meseca
CCyR (95% CI)				
Novodijagnostifikovana (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)
Prethodna terapija imatinibom (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% CI)				
Novodijagnostifikovana (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)
Prethodna terapija imatinibom	60,9% (45,4; 74,9)	82,6% (68,6; 92,2)	89,1% (76,4; 96,4)	89,1% (76,4; 96,4)

(N = 46)[b]				
MMR				
(95% CI)				
Novodijagnostifikovana (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)
Prethodna terapija imatinibom (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] Pacijenti sa novodijagnostifikovanom HML u hroničnoj fazi iz pedijatrijske studije faze II koji su primali lek oralno u obliku tableta

[b] Pacijenti sa HML u hroničnoj fazi iz pedijatrijskih studija faze I i faze II koji su bili rezistentni na terapiju imatinibom ili ga nisu podnosili, a primali su lek oralno u obliku tableta

Nakon minimalno 7 godina praćenja u pedijatrijskoj studiji faze I, medijana trajanja PFS među 17 pacijenata sa HML u hroničnoj fazi koji su bili rezistentni na imatinib ili ga nisu podnosili iznosila je 53,6 meseci, dok je stopa OS iznosila 82,4%.

Kod pacijenata koji su primali lek u obliku tableta u pedijatrijskoj studiji faze II, procenjena 24- mesečna stopa PFS kod 51 pacijenata sa novodijagnostifikovanom HML u hroničnoj fazi iznosila je 94,0% (82,6; 98,0), dok je kod 29 pacijenata sa HML u hroničnoj fazi koji su bili rezistentni na imatinib ili ga nisu podnosili ta stopa iznosila 81,7% (61,4; 92,0). Nakon 24 meseca praćenja, OS je iznosilo 100% kod pacijenata sa novodijagnostifikovanom bolešću i 96,6% kod onih koji su bili rezistentni na imatinib ili ga nisu podnosili.

U pedijatrijskoj studiji faze II, kod 1 pacijenta sa novodijagnostifikovanom bolešću i 2 pacijenta koja su bila rezistentna na imatinib ili ga nisu podnosili došlo je do progresije do blastne faze HML.

Bilo je 33 pedijatrijska pacijenta sa novodijagnostifikovanim HML u hroničnoj fazi koji su primali dasatinib prašak za oralnu suspenziju u dozi od 72 mg/m^2. Pri primeni te doze postignuta je 30% manja izloženost od one koja se postiže pri primeni preporučene doze (videti odeljak 5.2 Sažetka karakteristika leka dasatinib prašak za oralnu suspenziju). Kod tih pacijenata je CCyR nakon 12 meseci iznosio 87,9% [95% CI: (71,8 - 96,6)], a MMR 45,5% [95% CI: (28,1 - 63,6)].

Među pedijatrijskim pacijentima sa HML u hroničnoj fazi lečenim dasatinibom koji su prethodno bili izloženi imatinibu, na kraju terapijskog perioda utvrđene su sledeće mutacije: T315A, E255K i F317L. Međutim, mutacije E255K i F317L utvrđene su i pre lečenja. Među pacijentima sa novodijagnostifikovanom HML u hroničnoj fazi nisu pronađene nikakve mutacije na kraju terapijskog perioda.

Pedijatrijski pacijenti sa ALL

Efikasnost dasatiniba u kombinaciji sa hemioterapijom procenjivana je u pivotalnom ispitivanju sprovedenom kod pedijatrijskih pacijenata starijih od godinu dana sa novodijagnostikovanom Ph+ALL.

U tom multicentričnom ispitivanju faze II kontrolisanom podacima iz prethodnih ispitivanja, u kojem se ispitivao dasatinib kao dodatak standardnoj hemioterapiji, 106 pedijatrijskih pacijenata sa novodijagnostikovanom Ph+ALL, od kojih su njih 104 imala potvrđen Ph+ALL, primalo je dasatinib u dnevnoj dozi od 60 mg/m^2 prema režimu kontinuirane primene tokom najviše 24 meseca, u kombinaciji sa hemioterapijom. Osamdeset dva pacijenta su primila isključivo tablete dasatiniba, dok su 24 pacijenta primila dasatinib u obliku praška za oralnu suspenziju najmanje jedanput, a njih 8 primalo je dasatinib isključivo u obliku praška za oralnu suspenziju. Osnovni hemioterapijski režim bio je jednak onom koji se primenjivao u ispitivanju AIEOP-BFM ALL 2000 (standardni hemioterapijski protokol sastavljen od više lekova). Primarni parametar praćenja za efikasnost bilo je trogodišnje preživljavanje bez događaja (EFS), čija je stopa iznosila 65,5 % (55,5; 73,7).

Stopa negativnih nalaza na minimalnu rezidualnu bolest (engl. *Minimal residual disesase,* MRD), utvrđena prema prerazmeštanju baza u genu za Ig/TCR do kraja konsolidacije, iznosila je 71,7% kod svih lečenih pacijenata. Kad se ta stopa izračunala na osnovu 85 pacijenata kod kojih su se mogli oceniti podaci za

Ig/TCR, procenjena je na 89,4%. Stopa negativnih nalaza na MRD na kraju indukcije i konsolidacije izmerena protočnom citometrijom, iznosila je 66,0%, odnosno 84,0%.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika dasatiniba procenjivana je kod 229 zdravih odraslih ispitanika i 84 pacijenta.

Resorpcija
Dasatinib se brzo resorbuje kod pacijenata nakon oralne primene, a maksimalna koncentracija se postiže između 0,5-3 sata. Nakon oralne primene, povećanje prosečne izloženosti (PIKτ) otprilike je proporcionalno povećanju doze u rasponu doza od 25 mg do 120 mg dva puta dnevno. Ukupno prosečno terminalno poluvreme eliminacije dasatiniba kod pacijenata iznosi oko 5-6 sati.

Podaci dobijeni kod zdravih ispitanika koji su primali pojedinačnu dozu dasatiniba od 100 mg 30 minuta nakon obroka sa visokim sadržajem masti ukazuju na 14%-tno povećanje prosečne PIK dasatiniba. Obrok sa niskim sadržajem masti 30 minuta pre primene dasatiniba doveo je do 21%-tnog povećanja prosečne PIK dasatiniba. Zabeleženi uticaji hrane ne predstavljaju klinički relevantne promene u izloženosti. Varijabilnost izloženosti dasatinibu je veća u uslovima gladovanja (47%) u poređenju sa uslovima nakon obroka sa niskim sadržajem masti (39%) i obroka sa visokim sadržajem masti (32%).
Na osnovu PK analize populacije pacijenata, procenjeno je da je varijabilnost u izloženosti dasatinibu uglavnom posledica varijabilnosti u bioraspoloživosti u različitim prilikama (44% CV) i, u manjoj meri, zbog interindividualne varijabilnosti u bioraspoloživosti i interindividualne varijabilnosti u klirensu (30% i 32% CV, respektivno). Ne očekuje se da će nasumična varijabilnost izloženosti u različitim prilikama uticati na kumulativnu izloženost i efikasnost ili bezbednost.

Distribucija
Dasatinib kod pacijenata ima veliki prividni volumen distribucije (2505 L), koeficijent varijacije (CV% 93%), što znači da se lek ekstenzivno distribuira u ekstravaskularnom prostoru. Na osnovu *in vitro* eksperimenata, vezivanje dasatiniba u klinički značajnim koncentracijama za proteine plazme iznosilo je oko 96%.

Biotransformacija
Dasatinib se kod ljudi ekstenzivno metaboliše a u stvaranju njegovih metabolita učestvuju mnogi enzimi. Kod zdravih ispitanika koji su primili 100 mg [14C] obeleženog dasatiniba, neizmenjen dasatinib činio je 29% cirkulišuće radioaktivnosti u plazmi. Koncentracija u plazmi i aktivnost izmerena *in vitro* pokazuju da metaboliti dasatiniba najverovatnije ne igraju veliku ulogu u zabeleženoj farmakologiji leka. CYP3A4 je glavni enzim odgovoran za metabolizam dasatiniba.

Eliminacija
Srednja vrednost terminalnog poluvremena eliminacije dasatiniba kreće se u rasponu od 3 sata do 5 sati. Srednja vrednost prividnog klirensa nakon peroralne primene iznosi 363,8 L/sat (CV% 81,3%).

Dasatinib se pretežno eliminiše u fecesu, uglavnom u vidu metabolita. Nakon oralne primene pojedinačne doze [14C]-obeleženog dasatiniba, oko 89% doze eliminisalo se u roku od 10 dana, s tim što je 4% radioaktivnosti nađeno u urinu, a 85% u fecesu. Neizmenjeni dasatinib činio je 0,1% doze u urinu i 19% doze u fecesu, dok su ostatak doze činili metaboliti.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega
Uticaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku pojedinačne doze dasatiniba procenjivan je kod 8 pacijenata sa umerenim oštećenjem jetre koji su primali dozu od 50 mg i 5 pacijenata sa teškim oštećenjem jetre koji su primali dozu od 20 mg u odnosu na odgovarajuće zdrave ispitanike koji su primali dozu od 70 mg dasatiniba. Srednja vrednost Cmax i PIK dasatiniba prilagođeni za dozu od 70 mg bila je smanjena za 47% kod pacijenata sa umerenim oštećenjem jetre u odnosu na 8% kod pacijenata sa normalnom funkcijom

jetre. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre, srednja vrednost Cmax i PIK prilagođena za dozu od 70 mg smanjena je za 43% odnosno 28% u odnosu na pacijente sa normalnom funkcijom jetre (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Dasatinib i njegovi metaboliti se minimalno izlučuju putem bubrega.

Pedijatrijska populacija
Farmakokinetika dasatiniba procenjivana je kod 104 pedijatrijska pacijenta sa leukemijom ili solidnim tumorima (72 su primala lek u obliku tableta, a 32 u obliku praška za oralnu suspenziju).

U ispitivanjima farmakokinetike kod pedijatrijskih pacijenata, izloženost dasatinibu normalizirana za dozu (C_{avg}, C_{min} i C_{max}) činila se sličnom kod 21 pacijenta sa HML u hroničnoj fazi i 16 pacijenata sa Ph+ALL.

Farmakokinetika dasatiniba u obliku tableta procenjivana je kod 72 pedijatrijska pacijenata sa recidivom ili refraktornom leukemijom ili solidnim tumorima u oralnim dozama u rasponu od 60 do 120 mg/m^2 jednom dnevno i dozama od 50 do 110 mg/m^2 dva puta dnevno. Podaci su objedinjeni iz dve studije, a pokazali su da se dasatinib brzo resorbuje. Srednja vrednost Tmax zabeležena je između 0,5 i 6 sati nakon primene, a srednja vrednost poluvremena eliminacije kretala se od 2 do 5 sati kod svih nivoa doza i kod svih starosnih grupa. Farmakokinetika dasatiniba je bila proporcionalna sa dozom, a kod pedijatrijskih pacijenata je zabeleženo povećanje izloženosti povezano sa dozom. Nije bilo značajne razlike u farmakokinetici dasatiniba između dece i adolescenata. Geometrijske srednje vrednosti Cmax, PIK (0-T) i PIK (INF) dasatiniba normalizovane za dozu bile su slične kod dece i adolescenata pri različitim nivoima doza. Prema simulaciji zasnovanoj na populacionom farmakokinetičkom (PPK) modelu, očekuje se da će preporučeno doziranje tableta prema kategorijama telesne mase navedeno u odeljku 4.2 dovesti do slične izloženosti kao tablete u dozi od 60 mg/m^2. Te podatke treba uzeti u obzir ako se planira prebacivanje pacijenata sa tableta na prašak za oralnu suspenziju ili obrnuto.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički bezbednosni profil dasatiniba procenjivan je u nizu *in vitro* i *in vivo* studija kod miševa, pacova, majmuna i kunića.

Primarna toksična dejstva javila su se u gastrointestinalnom, hematopoetskom i limfnom sistemu. Toksična dejstva na gastrointestinalni sistem ograničavaju doziranje kod pacova i majmuna, budući da je crevo konzistentno bilo ciljni organ. Kod pacova su minimalna do umerena smanjenja parametara eritrocita bila praćena promenama u koštanoj srži; slične promene javile su se i kod majmuna, ali je njihova učestalost bila niža. Limfoidna toksičnost kod pacova sastojala se od limfoidne deplecije u limfnim čvorovima, slezini i timusu i smanjene težine limfnih organa. Promene u gastrointestinalnom, hematopoetskom i limfnom sistemu bile su reverzibilne i povukle su se nakon prestanka terapije.

Bubrežne promene kod majmuna lečenih do 9 meseci bile su ograničene na povećanje pozadinske mineralizacije u bubrezima. Kožna krvarenja zabeležena su u jednoj akutnoj studiji pojedinačnih oralnih doza kod majmuna, ali nisu zabeležena u studijama ponovljenih doza ni kod majmuna ni kod pacova. Kod pacova je dasatinib inhibirao agregaciju trombocita *in vitro* i produžio krvarenje iz kutikule *in vivo,* ali nije izazivao spontana krvarenja.

Dejstvo dasatiniba *in vitro* na hERG i Purkinjeova vlakna pokazuje da dasatinib ima potencijal produženja srčane ventrikularne repolarizacije (QT interval). Međutim, u telemetrijskom *in vivo* ispitivanju pojedinačne doze kod budnih majmuna nije bilo promena u QT intervalu ili obliku EKG talasa.

Dasatinib nije bio mutagen u *in vitro* bakterijskim ćelijskim testovima (Amesov test) niti je imao genotoksična dejstva u *in vivo* sprovedenom mikronukleusnom testu kod pacova. Dasatinib je *in vitro* imao klastogeno dejstvo na deljenje ćelija jajnika kineskog hrčka (CHO ćelije).

Dasatinib nije uticao na plodnost mužjaka i ženki pacova u konvencionalnoj studiji plodnosti niti na rani embrionalni razvoj kod pacova, ali je izazvao embrioletalna dejstva pri dozama sličnim kliničkim dozama kod ljudi. U studijama embriofetalnog razvoja, dasatinib je imao embrioletalna dejstva sa posledičnim smanjenjem veličine legla kod pacova i izazvao fetalni skeletne promene kako kod pacova, tako i kod kunića. Ta dejstva su se javila pri dozama koje nisu dovodile do toksičnosti kod majke, što znači da dasatinib ima selektivna toksična dejstva na reprodukciju od faze implantacije do završetka organogeneze.

Kod miševa je dasatinib izazivao imunosupresiju, koja je zavisila od doze i efikasno je tretirana smanjenjem doze i/ili promenama u rasporedu doziranja. Dasatinib je imao fototoksični potencijal u jednoj *in vitro* studiji na mišjim fibroblastima pomoću testa preuzimanja neutralne crvene boje (engl. *neutral red uptake phototoxicity assay)*. Dasatinib se nije smatrao fototoksičnim *in vivo* nakon primene pojedinačne doze kod ženki denudiranih miševa, pri čemu je njihova izloženost bila trostruko veća od izloženosti ljudi nakon primene preporučene terapijske doze (na osnovu PIK).

U dvogodišnjoj studiji kancerogenosti, pacovi su dobijali oralne doze dasatiniba od 0,3; 1 i 3 mg/kg dnevno. Pri najvišoj dozi nivo izloženosti leku u plazmi (PIK) generalno je bio ekvivalentan humanoj izloženosti pri preporučenom rasponu početne doze od 100 mg do 140 mg. Zabeleženo je statistički značajno povećanje kombinovane učestalosti karcinoma skvamoznih ćelija i papiloma materice i cerviksa kod ženki koje su dobijale visoke doze i adenoma prostate kod mužjaka koji su primali niske doze. Važnost ovih nalaza dobijenih u studijama kancerogenosti na pacovima za ljude nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete
Laktoza, monohidrat
Celuloza, mikrokristalna (tip 101) (E460(i))
Celuloza, mikrokristalna (tip 102) (E460(i))
Hidroksipropilceluloza (E463)
Kroskarmeloza-natrijum (tip A)
Magnezijum-stearat

Film tablete *(Opadry YS-1-7027 white)*
Hipromeloza
Titan-dioksid (E171)
Triacetin (E1518)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.
Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Dasatinib Teva, 20 mg, film tablete
Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PVC// aluminijumski blister u kome se nalazi 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 blistera (ukupno 60 film tableta).

Dasatinib Teva, 50 mg, film tablete
Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PVC// aluminijumski blister u kome se nalazi 10 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 blistera (ukupno 60 film tableta).

Dasatinib Teva, 100 mg, film tablete
Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PVC// aluminijumski blister u kome se nalazi 10 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera (ukupno 30 film tableta).

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Ove film tablete se sastoje od jezgra tablete oko koga se nalazi film omotač kako bi se sprečilo izlaganje zdravstvenih radnika aktivnoj supstanci.
Međutim, ukoliko se film tablete nenamerno zdrobe ili prelome, zdravstveni radnici treba da nose rukavice za jednokratnu upotrebu za hemioterapiju radi odgovarajućeg odlaganja kako bi se na minimum sveo rizik od izlaganja kože.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD
Đorđa Stanojevića 12, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Dasatinib Teva, 20 mg, film tablete, 60 x 20 mg: 000906687 2025
Dasatinib Teva, 50 mg, film tablete, 60 x 50 mg: 000906992 2025
Dasatinib Teva, 100 mg, film tablete, 30 x 100 mg: 000907254 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 07.08.2020.
Datum obnove dozvole: 02.02.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2026.