

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Dasatinib Zentiva<sup>®</sup>, 20 mg, film tablete  
Dasatinib Zentiva<sup>®</sup>, 50 mg, film tablete  
Dasatinib Zentiva<sup>®</sup>, 70 mg, film tablete  
Dasatinib Zentiva<sup>®</sup>, 80 mg, film tablete  
Dasatinib Zentiva<sup>®</sup>, 100 mg, film tablete  
Dasatinib Zentiva<sup>®</sup>, 140 mg, film tablete

INN: dasatinib

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Dasatinib Zentiva, 20 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 20 mg dasatiniba.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 28 mg laktoze, monohidrata.

#### Dasatinib Zentiva, 50 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 50 mg dasatiniba.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 69 mg laktoze, monohidrata.

#### Dasatinib Zentiva, 70 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 70 mg dasatiniba.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 97 mg laktoze, monohidrata.

#### Dasatinib Zentiva, 80 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 80 mg dasatiniba.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 111 mg laktoze, monohidrata.

#### Dasatinib Zentiva, 100 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 100 mg dasatiniba.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 138 mg laktoze, monohidrata.

#### Dasatinib Zentiva, 140 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 140 mg dasatiniba.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 194 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

#### Dasatinib Zentiva, 20 mg, film tablete

Bele do skoro bele, bikonveksne, okrugle film tablete, prečnika oko 5,6 mm, sa utisnutom oznakom „D7SB” na jednoj strani i „20” na drugoj strani.

#### Dasatinib Zentiva, 50 mg, film tablete

Bele do skoro bele, bikonveksne, ovalne film tablete, dužine oko 11,0 mm, a širine oko 6,0 mm, sa utisnutom oznakom „D7SB” na jednoj strani i „50” na drugoj strani.

#### Dasatinib Zentiva, 70 mg, film tablete

Bele do skoro bele, bikonveksne, okrugle film tablete, prečnika oko 9,1 mm, sa utisnutom oznakom „D7SB” na jednoj strani i „70” na drugoj strani.

#### Dasatinib Zentiva, 80 mg, film tablete

Bele do skoro bele, bikonveksne, trouglaste film tablete, dužine oko 10,4 mm, a širine oko 10,6 mm, sa utisnutom oznakom „D7SB” na jednoj strani i „80” na drugoj strani.

#### Dasatinib Zentiva, 100 mg, film tablete

Bele do skoro bele, bikonveksne, ovalne film tablete, dužine oko 15,1 mm, a širine oko 7,1 mm, sa utisnutom oznakom „D7SB” na jednoj strani i „100” na drugoj strani.

#### Dasatinib Zentiva, 140 mg, film tablete

Bele do skoro bele, bikonveksne, okrugle film tablete, prečnika oko 11,7 mm, sa utisnutom oznakom „D7SB” na jednoj strani i „140” na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Dasatinib Zentiva je indikovano u terapiji odraslih pacijenata sa:

- novodijagnostikovanom hroničnom mijeloidnom leukemijom (HML) sa pozitivnim Filadelfija hromozomom (Ph+) u hroničnoj fazi,
- hroničnom, ubrzanom 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.

Lek Dasatinib Zentiva je indikovano u terapiji 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

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

### Odrasli pacijenti

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

Preporučena početna doza u ubrzanj, mijeloidnoj ili limfoidnoj blastnoj 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 film tableta ili dasatinib praška za oralnu suspenziju. Na svaka 3 meseca ili češće ako je potrebno, dozu treba ponovno izračunavati na osnovu promena telesne mase. Tableta se ne preporučuje za pacijente čija je telesna masa manja od 10 kg; kod tih pacijenata treba koristiti prašak za oralnu suspenziju. Preporučuje se povećanje ili smanjenje doze na osnovu individualnog odgovora pacijenta i podnošljivosti. Nema iskustva sa terapijom dasatinibom kod dece mlađe od godinu dana.

Dasatinib 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 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 Zentiva, film tablete kod pedijatrijskih pacijenata prikazana je u Tabeli 1.

**Tabela 1: Doziranje tableta leka Dasatinib Zentiva kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ HML u hroničnoj fazi ili Ph+ ALL**

Telesna masa (kg) <sup>a</sup>	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

<sup>a</sup> 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 u hroničnoj, ubrzanj, mijeloidnoj ili limfoidnoj blastnoj fazi (uznapredovala faza) HML ili Ph+ ALL i pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ HML u hroničnoj fazi je bila nastavljena do progresije bolesti ili razvoja intolerancije kod pacijenata. Uticaj prekida terapije na dugoročan ishod bolesti nakon dostizanja citogenetskog ili molekularnog odgovora [uključujući potpuni citogenetski odgovor (engl. *complete cytogenetic response*; CCyR), glavni molekularni odgovor (engl. *major molecular response*, MMR) i MR 4,5] nije bio ispitivan.

U kliničkim studijama, terapija dasatinibom se primenjivala kontinuirano kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ ALL, kao dodatak uzastopnim blokovima osnovne hemioterapije, u trajanju od najduže dve godine. Kod pacijenata koji se naknadno podvrgnu transplantaciji matičnih ćelija, dasatinib se može primenjivati još godinu dana nakon transplantacije.

Da bi se postigla preporučena doza, lek Dasatinib Zentiva je dostupan u obliku film tableta od 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg i 140 mg. Preporučuje se povećanje ili smanjenje doze na osnovu odgovora pacijenta i podnošljivosti leka.

#### Povećanje doze

U kliničkim studijama kod odraslih pacijenata 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) je bilo dozvoljeno kod pacijenata koji nisu postigli hematološki ili citogenetski odgovor pri preporučenoj početnoj dozi.

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

**Tabela 2: Povećanje doze za pedijatrijske pacijente sa Ph+ HML u hroničnoj fazi**

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

Povećanje doze se ne preporučuje kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ ALL, jer se kod tih pacijenata dasatinib primenjuje u kombinaciji sa hemioterapijom.

#### Prilagođavanje doze zbog neželjenih reakcija

##### Mijelosupresija

U kliničkim studijama je mijelosupresija rešavana preskakanjem doze, smanjenjem doze ili prekidom terapije u studiji. 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 osoba su sažeto prikazane u Tabeli 3, a kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ HML u hroničnoj fazi u Tabeli 4. Smernice za pedijatrijske pacijente sa Ph+ ALL koji su lečeni u kombinaciji sa hemioterapijom navedene su u posebnom pasusu ispod tabela.

**Tabela 3: Prilagođavanje doze zbog neutropenije i trombocitopenije kod odraslih**

Odrasli u hroničnoj fazi HML (početna doza od 100 mg jednom dnevno)	ABN $<0,5 \times 10^9/L$ i/ili trombociti $<50 \times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prekinuti terapiju dok ABN ne bude <math>\geq 1,0 \times 10^9/L</math> i trombociti <math>\geq 50 \times 10^9/L</math>.</li> <li>2. Nastaviti terapiju prvobitnom početnom dozom.</li> <li>3. Ako su trombociti <math>&lt;25 \times 10^9/L</math> i/ili se vrednost ABN vratila na <math>&lt;0,5 \times 10^9/L</math> tokom <math>&gt;7</math> dana, ponoviti 1. korak, a terapiju nastaviti smanjenom dozom od 80 mg jednom dnevno za drugu epizodu. Kod treće epizode još smanjiti dozu na 50 mg jednom dnevno (za novodijagnostikovane</li> </ol>
---	---	--

		pacijente) ili prekinuti terapiju (kod pacijenata koji su rezistentni ili nisu podnosili prethodnu terapiju, uključujući imatinib).
Odrasli u ubrzanoj fazi i blastnoj fazi HML i Ph+ ALL (početna doza od 140 mg jednom dnevno)	ABN < 0,5x10 <sup>9</sup> /L i/ili trombociti <10x10 <sup>9</sup> /L	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Proveriti da li je citopenija povezana sa leukemijom (aspirat ili biopsija koštane srži).</li> <li>2. Ako citopenija nije povezana sa leukemijom, prekinuti terapiju dok ABN ne bude ≥1,0x10<sup>9</sup>/L i trombociti ≥20x10<sup>9</sup>/L pa nastaviti terapiju prvobitnom početnom dozom.</li> <li>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).</li> <li>4. Ako je citopenija povezana sa leukemijom, razmotriti povećanje doze na 180 mg jednom dnevno.</li> </ol>

ABN: Apsolutni broj neutrofila.

**Tabela 4: Prilagođavanje doze zbog neutropenije i trombocitopenije kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ HML u hroničnoj fazi**

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ako citopenija traje duže od 3 nedelje, proveriti da li je povezana sa leukemijom (aspirat ili biopsija koštane srži).</li> <li>2. Ako citopenija nije povezana sa leukemijom, prekinuti terapiju dok ABN ne bude ≥1,0x10<sup>9</sup>/L i trombociti ≥75x10<sup>9</sup>/L pa nastaviti terapiju prvobitnom početnom dozom ili smanjenom dozom.</li> <li>3. Ako se citopenija ponovno javi, ponoviti aspirat/biopsiju koštane srži i nastaviti terapiju smanjenom dozom.</li> </ol>	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
	100 mg	80 mg	70 mg	

ABN: Apsolutni broj neutrofila.

\*Nije dostupna tableta u manjoj dozi.

Ako se kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ HML u hroničnoj fazi ponovno javi neutropenija ili trombocitopenija gradusa ≥ 3 tokom potpunog hematološkog odgovora (engl. *complete haematologic response*, CHR), primenu leka Dasatinib Zentiva treba privremeno prekinuti, a zatim se terapija može

nastaviti smanjenom dozom. Po potrebi treba privremeno smanjiti dozu kod srednjih stepena citopenije i odgovora bolesti.

Kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ ALL se ne preporučuje prilagođavanje doze u slučaju hematološke toksičnosti gradusa 1 do 4. Ako neutropenija i/ili trombocitopenija dovede do odlaganja sledećeg bloka terapije za više od 14 dana, primenu leka Dasatinib Zentiva treba privremeno prekinuti i terapiju nastaviti istom dozom čim se započne sa sledećim blokom terapije. Ako neutropenija i/ili trombocitopenija potraje i sledeći blok terapije se odloži za još 7 dana, treba izvršiti ispitivanje koštane srži kako bi se procenila celularnost i procenat ćelija blasta. Ako je celularnost koštane srži <10%, terapiju lekom Dasatinib Zentiva treba privremeno prekinuti sve dok ABN ne bude > 500/mikrolitar ( $0,5 \times 10^9/L$ ), kada terapija može da se nastavi punom dozom. Ako je celularnost koštane srži > 10%, može se razmotriti nastavak terapije lekom Dasatinib Zentiva.

#### *Nehematološke neželjene reakcije*

Ako se razvije umerena, nehematološka neželjena reakcija gradusa 2 na dasatinib, terapiju treba prekinuti sve dok se neželjena reakcija ne povuče ili vrati na početno stanje. Kod prve pojave neželjene reakcije terapiju treba nastaviti istom dozom, a kod ponovljene pojave neželjene reakcije 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 uz manju dozu, zavisno od početne 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 su primali 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 opisanih preporuka za smanjenje doze u slučaju hematoloških neželjenih reakcija. Kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ ALL koji imaju nehematološke neželjene reakcije, treba se, po potrebi, pridržavati prethodno opisanih preporuka za smanjenje doze za jedan nivo u slučaju hematoloških neželjenih reakcija.

#### *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 manjoj za jedan nivo. Nakon povlačenja teške (gradus 3 ili 4) epizode, terapija se može 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 Zentiva (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 Zentiva mora primenjivati istovremeno sa snažnim inhibitorom CYP3A4, potrebno je razmotriti smanjenje doze na:

- 40 mg na dan kod pacijenata koji uzimaju tablete leka Dasatinib Zentiva u dozi od 140 mg dnevno.
- 20 mg na dan kod pacijenata koji uzimaju tablete leka Dasatinib Zentiva u dozi od 100 mg dnevno.
- 20 mg na dan kod pacijenata koji uzimaju tablete leka Dasatinib Zentiva u dozi od 70 mg dnevno.

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

Predviđa se da će tako smanjene doze leka Dasatinib Zentiva prilagoditi površinu ispod krive (PIK) do raspona uočenog bez inhibitora CYP3A4; međutim, nisu dostupni klinički podaci za takve prilagođene doze kod pacijenata koji primaju snažne inhibitore CYP3A4. Ako pacijent ne podnosi dasatinib nakon smanjenja doze, treba ili prekinuti primenu snažnog inhibitora CYP3A4 ili privremeno prekinuti primenu dasatiniba do prestanka lečenja inhibitorom. Nakon prekida terapije inhibitorom potrebno je razdoblje ispiranja od približno jedne nedelje pre nego što se poveća doza dasatiniba.

#### Posebne populacije

##### Starije osobe

Kod tih pacijenata nisu primećene klinički značajne razlike u farmakokinetici povezane sa starošću. 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. Međutim, lek Dasatinib Zentiva se mora koristiti sa oprezom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

##### Oštećenje funkcije bubrega

Nisu sprovedene kliničke studije dasatiniba kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega (studija kod pacijenata sa novodijagnostikovanom HML u hroničnoj fazi isključila je pacijente sa koncentracijom kreatinina u serumu koja je bila >3 puta veća od gornje granice normalne vrednosti, a studije kod pacijenata sa HML u hroničnoj fazi koji se rezistentni ili ne podnose prethodnu terapiju imatinibom isključile su pacijente sa koncentracijom kreatinina u serumu koja je bila >1,5 puta veća 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 klirensa iz organizma.

#### Način primene

Lek Dasatinib Zentiva se mora primenjivati oralno.

Film tablete se ne smeju drobiti, seći ili žvakati, kako bi se održalo dosledno doziranje i smanjio rizik od izlaganja putem kože; tablete se moraju progutati cele. Film tablete se ne smeju dispergovati jer je izloženost leku kod pacijenata koji uzimaju dispergovanu tabletu manja nego kod onih koji progutaju celu tabletu.

Lek Dasatinib Zentiva se može uzimati uz obrok ili bez njega, i mora se uzimati dosledno, ili ujutro ili uveče (videti odeljak 5.2.). Lek Dasatinib Zentiva ne treba uzimati sa grejpfrutom ili sokom od grejpfruta (videti odeljak 4.5).

### **4.3. Kontraindikacije**

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

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Klinički značajne 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 CYP3A4 (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena dasatiniba i lekova ili supstanci koje snažno inhibiraju CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, 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 pod imenom kantarion) mogu znatno smanjiti izloženost dasatinibu i time potencijalno 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, pimizid, hinidin, bepridil ili ergot alkaloidi (ergotamin, dihidroergotamin) (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena dasatiniba i antagonista histaminskih H<sub>2</sub> receptora (npr. famotidin), inhibitora protonске pumpe (npr. omeprazol) ili aluminijum-hidroksida/magnezijum-hidroksida može smanjiti izloženost dasatinibu. Zbog toga se ne preporučuje istovremena primena antagonista H<sub>2</sub> receptora i inhibitora protonске pumpe, dok se preparati sa aluminijum-hidroksidom/magnezijum-hidroksidom moraju primeniti najmanje dva sata pre ili dva 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 povezana je sa anemijom, neutropenijom i trombocitopenijom. Njihova pojava je ranija i češća kod pacijenata u uznapredovaloj fazi HML ili Ph<sup>+</sup> ALL nego kod onih u hroničnoj fazi HML. Tokom prvih 2 meseca terapije odraslih pacijenata u uznapredovaloj fazi HML ili Ph<sup>+</sup> ALL dasatinibom u monoterapiji, potrebno je svake nedelje raditi kompletnu krvnu sliku (KKS), a nakon toga jednom mesečno ili prema kliničkoj indikaciji. Kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa HML u hroničnoj fazi, kompletna krvna slika treba da se sprovede na svake 2 nedelje tokom 12 nedelja, a zatim nakon toga na svaka 3 meseca ili prema kliničkoj indikaciji. Kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph<sup>+</sup> ALL koji se leče dasatinibom u kombinaciji sa hemioterapijom, KKS je potrebno uraditi pre početka svakog bloka hemioterapije i prema kliničkoj indikaciji. Tokom konsolidacijskih blokova hemioterapije, KKS 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), 5 pacijenata (1%) koji su primali dasatinib imali su 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) pojavilo se kod 1% pacijenata. U jednom slučaju došlo je do smrtnog ishoda i on je bio povezan sa trombocitopenijom gradusa 4 prema opštim kriterijumima toksičnosti (engl. *Common Toxicity Criteria*, CTC). Gastrointestinalno krvarenje gradusa 3 ili 4 pojavilo se kod 6% pacijenata sa HML u uznapredovaloj fazi i obično je zahtevalo prekide terapije i primenu transfuzija. 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 po pravilu povezana sa trombocitopenijom gradusa 3 ili 4 (videti odeljak 4.8). Pored toga, određivanje trombocita *in vitro* i *in vivo* ukazuje da terapija dasatinibom reverzibilno utiče na aktivaciju trombocita.



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

#### Zadržavanje tečnosti

Dasatinib je povezan sa zadržavanjem tečnosti. U kliničkoj studiji faze III kod pacijenata sa novodijagnostikovanom HML u hroničnoj fazi, nakon najmanje 60 meseci praćenja, 3. ili 4. gradus zadržavanja tečnosti bio je prijavljen 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 lečenih dasatinibom, teško zadržavanje tečnosti javilo se kod 32 pacijenta (6%) koji su primali dasatinib u preporučenoj dozi (n=548). U kliničkim studijama kod pacijenata sa HML u uznapredovaloj fazi ili sa 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. Kod tih pacijenata plućni edem gradusa 3 ili 4, kao i plućna hipertenzija, bili su prijavljeni kod 1% pacijenata.

Kod pacijenata koji razviju simptome koji upućuju na pleuralnu efuziju, kao što su dispnea ili suvi kašalj, treba uraditi rendgenski snimak pluća. Pleuralna efuzija gradusa 3 ili 4 može zahtevati torakocentezu i terapiju kiseonikom. Neželjene reakcije zadržavanja tečnosti su po pravilu bile rešavane potpornim merama koje su uključivale primenu diuretika i kratkotrajnu primenu steroida (videti odeljke 4.2 i 4.8). Kod pacijenata od 65 godina i starijih, pojava pleuralne efuzije, dispnee, kašlja, perikardijalne efuzije i kongestivne srčane insuficijencije je verovatnija nego kod mlađih pacijenata, pa zbog toga starije pacijente treba pažljivo pratiti. Kod pacijenata sa pleuralnom efuzijom prijavljeni su i slučajevi hilotoraksa (videti odeljak 4.8).

#### Plućna arterijska hipertenzija (PAH)

Prijavljena je PAH (prekapilarna plućna arterijska hipertenzija potvrđena kateterizacijom desnog srca) u vezi sa terapijom dasatinibom (videti odeljak 4.8). U ovim slučajevima je PAH bila prijavljena nakon početka terapije dasatinibom, uključujući i posle više od jedne godine terapije.

Pre početka terapije dasatinibom treba proceniti da li kod pacijenata postoje znaci i simptomi postojeće kardiopulmonarne bolesti. Na početku terapije treba uraditi ultrazvuk srca kod svakog pacijenta kod koga postoje simptomi oboljenja srca i razmotriti ultrazvuk srca kod pacijenata kod kojih postoje faktori rizika za oboljenja srca ili pluća. Kod pacijenata koji razviju dispneu i zamor nakon početka terapije mora se proceniti opšta etiologija tih simptoma, uključujući pleuralnu efuziju, plućni edem, anemiju ili infiltraciju pluća. U skladu sa preporukama za lečenje nehematoloških neželjenih reakcija (videti odeljak 4.2), za vreme ove procene treba smanjiti dozu dasatiniba ili prekinuti njegovu primenu. Ako se ne pronađe objašnjenje ili ako nema poboljšanja posle smanjenja doze ili prekida terapije, treba razmotriti dijagnozu PAH. Dijagnostički pristup treba da sledi standardne smernice prakse. 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 primećena su poboljšanja hemodinamskih i kliničkih parametara.

#### Produženje QT intervala

Podaci iz *in vitro* studija pokazuju da dasatinib može potencijalno 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 novodijagnostikovane 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).

Od 2182 pacijenta koji su rezistentni ili ne podnose prethodnu terapiju imatinibom, a koji su primali dasatinib u kliničkim studijama, 15 (1%) je imalo QTc produženje, prijavljeno kao neželjenu reakciju. Kod 21 pacijenta (1%) zabeležen je QTcF >500 msec.

Dasatinib treba da se primenjuje sa oprezom 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 kumulativnoj velikoj dozi antraciklinske terapije. Hipokalemija ili hipomagnezemija se mora korigovati pre primene dasatiniba.

#### Kardiološke neželjene reakcije

Dasatinib je ispitivan u jednoj randomizovanoj kliničkoj studiji kod 519 pacijenata sa novodijagnostikovanom HML u hroničnoj fazi u koju su bili uključeni pacijenti sa postojećim kardiološkim oboljenjem. Kardiološke neželjene reakcije kao što su kongestivna srčana insuficijencija/poremećaj funkcije srca, perikardijalna efuzija, aritmije, palpitacije, produženje QT intervala i infarkt miokarda (uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom) bile su prijavljene kod pacijenata koji su uzimali dasatinib. Kardiološke neželjene reakcije bile su češće kod pacijenata sa faktorima rizika ili kardiološkim oboljenjem u istoriji bolesti. Pacijente sa faktorima rizika (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes) ili kardiološkim oboljenjem u istoriji bolesti (npr. prethodna perkutana koronarna intervencija, dokumentovana bolest koronarnih arterija) treba pažljivo pratiti zbog kliničkih znakova ili simptoma koji ukazuju na poremećaj funkcije srca, kao što su bol u grudima, nedostatak vazduha i dijaforeza.

Ako se razviju takvi klinički znaci ili simptomi, lekarima se savetuje da privremeno prekinu primenu dasatiniba i razmotre da li je potrebna alternativna terapija specifična za HML. Nakon povlačenja tih znakova i simptoma, a pre nastavka terapije dasatinibom, treba proceniti srčanu funkciju. Primena dasatiniba se može nastaviti u prvobitnoj dozi kod blagih/umerenih neželjenih reakcija ( $\leq$  gradusa 2) ili u smanjenoj dozi kod teških neželjenih reakcija ( $\geq$  gradusa 3) (videti odeljak 4.2). Pacijente kod kojih se nastavlja terapija treba periodično pratiti.

Pacijenti sa nekontrolisanim ili značajnim kardiovaskularnim oboljenjem nisu bili uključeni u kliničke studije

#### Trombotična mikroangiopatija (TMA)

Inhibitori BCR-ABL tirozin kinaze bili su povezani sa trombotičnom mikroangiopatijom (TMA), uključujući pojedinačne slučajeve prijavljene kod primene dasatiniba (videti odeljak 4.8). Ako se kod pacijenta koji prima dasatinib jave laboratorijski ili klinički nalazi povezani sa TMA, potrebno je prekinuti lečenje dasatinibom i sprovesti temeljnu procenu radi utvrđivanja TMA, uključujući određivanje aktivnosti enzima ADAMTS13 i prisutnosti anti-ADAMTS13-antitela. Ako su vrednosti anti-ADAMTS13-antitela povećane, a aktivnost enzima ADAMTS13 mala, terapija dasatinibom ne sme se 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 HBV infekciju pre početka terapije lekom Dasatinib Zentiva. Pre nego što se započne terapija kod pacijenata sa pozitivnom serologijom hepatitisa B (uključujući i one sa aktivnom bolešću) i kod pacijenata za koje se pokaže da su pozitivni na HBV tokom terapije, potrebna je konsultacija sa specijalistima za bolesti jetre i lečenje hepatitisa B. Nosiocima HBV kojima je potrebna terapija lekom Dasatinib Zentiva treba pažljivo pratiti radi utvrđivanja eventualnih znakova i simptoma aktivne HBV infekcije tokom terapije i nekoliko meseci nakon završetka terapije (videti odeljak 4.8).

#### Uticaj na rast i razvoj kod pedijatrijskih pacijenata

U ispitivanjima dasatiniba na pedijatrijskim pacijentima sa Ph+ HML u hroničnoj fazi koji su bili rezistentni na imatinib/nisu podnosili imatinib i kod prethodno nelečenih pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ HML u hroničnoj fazi, lekom uzrokovani 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 dugotrajno praćenje.

U ispitivanjima dasatiniba u kombinaciji sa hemioterapijom na pedijatrijskim pacijentima sa novodijagnostikovanom Ph+ ALL, lekom uzrokovani neželjeni događaji povezani sa rastom i razvojem kostiju su nakon najviše 2 godine terapije prijavljeni kod 1 (0,6%) pacijenta. Taj slučaj je bio osteopenija gradusa 1.

U kliničkim ispitivanjima kod pedijatrijskih pacijenata lečenih dasatinibom primećeno je zaostajanje u rastu (videti odeljak 4.8). Nakon najviše 2 godine terapije, primećen je opadajući trend u očekivanoj visini, u istom stepenu kao što je primećeno kod primene samo hemioterapije, bez uticaja na očekivanu telesnu masu i BMI i bez povezanosti sa hormonskim poremećajima ili drugim laboratorijskim parametrima. Kod pedijatrijskih pacijenata, preporučuje se praćenje rasta kostiju i razvoja.

#### Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju da uzimaju ovaj lek.

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 koncentracije dasatiniba u plazmi

*In vitro* studije ukazuju da je dasatinib supstrat enzima CYP3A4. Istovremena primena dasatiniba i lekova ili supstanci koje su snažni inhibitori aktivnosti CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, 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 primaju dasatinib (videti odeljak 4.2).

Na osnovu *in vitro* eksperimenata, pri klinički značajnim koncentracijama, vezivanje dasatiniba za proteine plazme iznosi oko 96%. Nisu sprovedene studije za procenu interakcije dasatiniba sa drugim lekovima vezanim za proteine. Nije poznat potencijal dasatinibaza istiskivanje drugih lekova iz veze sa proteinima i njegov klinički značaj.

#### Aktivne supstance koje mogu smanjiti koncentracije dasatiniba u plazmi

Kad je dasatinib bio primenjen posle 8 dana svakodnevne večernje 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 kantaron) takođe mogu pojačati metabolizam i smanjiti koncentracije 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 alternativne lekove sa manjim potencijalom za indukciju tog enzima. Dopuštena je istovremena primena dasatiniba i deksametazona, slabog induktora CYP3A4; kod istovremene primene sa deksametazonom predviđa se smanjenje PIK-a dasatiniba za približno 25%, što verovatno nije klinički značajno.

#### Antagonisti histaminskih H<sub>2</sub> receptora i inhibitori protonске pumpe

Dugotrajna supresija sekrecije želudačne kiseline antagonistima H<sub>2</sub> receptora ili inhibitorima protonске pumpe (npr. famotidin i omeprazol) verovatno smanjuje izloženost dasatinibu. U studiji pojedinačne doze kod zdravih ispitanika, primenom famotidina 10 sati pre pojedinačne doze dasatiniba smanjila se izloženost dasatinibu za 61%. U 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 C<sub>max</sub> dasatiniba za 42%. Kod pacijenata koji primaju dasatinib, treba razmotriti primenu antacida umesto antagonista H<sub>2</sub> receptora ili inhibitora protonске pumpe (videti odeljak 4.4).

#### Antacidi

Preklinički 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 C<sub>max</sub> za 58%. Međutim, kada su antacidi primenjeni 2 sata pre pojedinačne doze dasatiniba, nisu bile uočene bilo kakve značajne promene u koncentraciji dasatiniba ili izloženosti dasatinibu. Zbog toga se antacidi mogu primenjivati najmanje 2 sata pre ili 2 sata posle dasatiniba (videti odeljak 4.4).

#### Aktivne supstance čije koncentracije u plazmi mogu da budu promenjene zbog 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 C<sub>max</sub> izloženosti simvastatinu, poznatom supstratu CYP3A4, za 20% odnosno za 37%. Ne može se isključiti mogućnost da je to dejstvo veće nakon višestrukih doza dasatiniba. Zbog toga supstrate CYP3A4 za koje se zna da imaju uzak terapijski indeks (npr. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoziđ, hinidin, bepridil ili ergot alkaloidi [ergotamin, dihidroergotamin]) treba primenjivati oprezno kod pacijenata koji primaju dasatinib (videti odeljak 4.4).

*In vitro* podaci ukazuju na potencijalni rizik od interakcije sa supstratima CYP2C8, kao što su glitazoni.

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su sprovedena 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 efektivne metode kontracepcije tokom terapije.

#### Trudnoća

Iskustva kod ljudi ukazuju na sumnju da dasatinib izaziva kongenitalne malformacije uključujući oštećenje neuralne cevi i štetna farmakološka dejstva na plod kada se primenjuje tokom trudnoće. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Lek Dasatinib Zentiva se ne sme koristiti tokom trudnoće osim ukoliko kliničko stanje žene ne zahteva terapiju dasatinibom. Ukoliko se lek Dasatinib Zentiva primenjuje tokom trudnoće, pacijentkinja mora da bude informisana o potencijalnim rizicima za plod.

#### Dojenje

Podaci o izlučivanju dasatiniba u majčino mleko kod ljudi ili životinja su nedovoljni/ograničeni. Fizičko-hemijski 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 Zentiva, 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 dasatiniba na plodnost, a to savetovanje može da uključi razmatranje mogućnosti čuvanja sperme.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek Dasatinib Zentiva ima mali 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 ili rukovanju mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

##### Sažetak bezbednosnog profila

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

Kod 2712 odraslih pacijenata sa HML u hroničnoj fazi, HML u uznapređevaloj fazi ili Ph+ ALL, medijana trajanja terapije iznosila je 19,2 meseca (raspon 0 do 93,2 meseca). U randomizovanom ispitivanju kod pacijenata sa novodijagnostikovanom 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 do 92,9 meseci). Medijana trajanja terapije kod 1094 odrasla pacijenata sa HML u uznapređevaloj fazi ili Ph+ ALL iznosila je 6,2 meseca (raspon 0 do 93,2 meseca). Među 188 pacijenata u pedijatrijskim studijama, medijana trajanja terapije je bila 26,3 meseca (raspon 0 do 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 lečenih dasatinibom u nekom trenutku je imala neželjene reakcije. U celokupnoj populaciji od 2712 odraslih ispitanika lečenih dasatinibom, kod njih 520 (19%) javila su se neželjene reakcije koje su dovele do prekida terapije.

Sveukupan bezbednosni profil dasatiniba u pedijatrijskoj populaciji sa Ph+ HML u hroničnoj fazi bio je sličan onome u odrasloj populaciji, 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 dasatinibom, kod 2 (1,5%) javile su se neželjene reakcije koje su dovele do prekida lečenja.

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije, osim promena u laboratorijskim testovima, bile su prijavljene kod pacijenata lečenih dasatinibom kao monoterapijom, uključenih u kliničke studije 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 ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.

#### **Tabela 5: Tabelarni sažetak neželjenih reakcija**

<b>Infekcije i infestacije</b>	
<i>Veoma često</i>	infekcija (uključujući bakterijske, virusne, gljivične, nespecifične)
<i>Često</i>	pneumonija (uključujući bakterijsku, virusnu i gljivičnu), infekcije/zapaljenje gornjeg respiratornog trakta, infekcija herpes virusom (uključujući citomegalovirus - CMV), infektivni enterokolitis, sepsa (uključujući povremene slučajeve sa smrtnim ishodom)
<i>Nepoznata učestalost</i>	reaktivacija hepatitisa B
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	
<i>Veoma često</i>	mijelosupresija (uključujući anemiju, neutropeniju, trombocitopeniju)
<i>Često</i>	febrilna neutropenija
<i>Povremeno</i>	limfadenopatija, limfopenija
<i>Retko</i>	aplazija čiste crvene krvne loze
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>	
<i>Povremeno</i>	preosetljivost (uključujući nodozni eritem)
<i>Retko</i>	anafilaktički šok
<b>Endokrini poremećaji</b>	
<i>Povremeno</i>	hipotireoidizam
<i>Retko</i>	hipertireoidizam, tireoiditis
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	
<i>Često</i>	poremećaji apetita <sup>a</sup> , hiperurikemija
<i>Povremeno</i>	sindrom lize tumora, dehidracija, hipoalbuminemija, hiperholesterolemija
<i>Retko</i>	dijabetes melitus
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
<i>Često</i>	depresija, nesаница
<i>Povremeno</i>	anksioznost, konfuzno stanje, afektivna nestabilnost, smanjeni libido
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	
<i>Veoma često</i>	glavobolja
<i>Često</i>	neuropatija (uključujući perifernu neuropatiju), vrtoglavica, disgeuzija, somnolencija
<i>Povremeno</i>	krvarenje u centralnom nervnom sistemu* <sup>b</sup> , sinkopa, tremor, amnezija, poremećaj ravnoteže
<i>Retko</i>	cerebrovaskularni događaj, tranzitorni ishemijski napad, konvulzije, optički neuritis, paraliza VII nerva, demencija, ataksija
<b>Poremećaji oka</b>	
<i>Često</i>	poremećaji vida (uključujući smetnje vida, zamagljen vid i smanjenu oštrinu vida), suvo oko
<i>Povremeno</i>	oštećenje vida, konjunktivitis, fotofobija, pojačana lakrimacija
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
<i>Često</i>	tinitus
<i>Povremeno</i>	gubitak sluha, vertigo
<b>Kardiološki poremećaji</b>	
<i>Često</i>	kongestivna srčana insuficijencija/poremećaj funkcije srca* <sup>c</sup> , perikardijalna efuzija*, aritmije (uključujući tahikardiju), palpitacije
<i>Povremeno</i>	infarkt miokarda (uključujući smrtni ishod)*, elektrokardiografski produženje QT intervala*,

	perikarditis, ventrikularna aritmija (uključujući ventrikularnu tahikardiju), angina pectoris, kardiomegalija, abnormalnost T-talasa na elektrokardiogramu, povećane vrednosti troponina
<i>Retko</i>	plućno srce, miokarditis, akutni koronarni sindrom, srčani zastoj, produženje PR intervala na elektrokardiogramu, bolest koronarnih arterija, pleuroperikarditis
<i>Nepoznata učestalost</i>	atrijalna fibrilacija/atrijalni flater
<b>Vaskularni poremećaji</b>	
<i>Veoma često</i>	hemoragija* <sup>d</sup>
<i>Često</i>	hipertenzija, naleti crvenila
<i>Povremeno</i>	hipotenzija, tromboflebitis, tromboza
<i>Retko</i>	duboka venska tromboza, embolija, <i>livedo reticularis</i>
<i>Nepoznata učestalost</i>	trombotična mikroangiopatija
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	
<i>Veoma često</i>	pleuralna efuzija*, dispnea
<i>Često</i>	plućni edem*, plućna hipertenzija*, infiltracija pluća, pneumonitis, kašalj
<i>Povremeno</i>	plućna arterijska hipertenzija, bronhospazam, astma, hilotoraks*
<i>Retko</i>	plućna embolija, akutni respiratorni distress sindrom
<i>Nepoznata učestalost</i>	intersticijalna bolest pluća
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	
<i>Veoma često</i>	dijareja, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu
<i>Često</i>	gastrointestinalno krvarenje*, kolitis (uključujući neutropenijski kolitis), gastritis, zapaljenje sluzokože (uključujući mukozitis/stomatitis), dispepsija, distenzija abdomena, konstipacija, poremećaji mekih tkiva usne šupljine
<i>Povremeno</i>	pankreatitis (uključujući akutni pankreatitis), ulkus u gornjem delu gastrointestinalnog trakta, ezofagitis, ascites*, analna fisura, disfagija, gastroezofagealna refluksna bolest
<i>Retko</i>	gastroenteropatija sa gubitkom proteina, ileus, analna fistula
<i>Nepoznata učestalost</i>	gastrointestinalno krvarenje sa smrtnim ishodom*
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	
<i>Povremeno</i>	hepatitis, holecistitis, holestaza
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
<i>Veoma često</i>	osip na koži <sup>e</sup>
<i>Često</i>	alopecija, dermatitis (uključujući ekcem), pruritus, akne, suva koža, urtikarija, hiperhidroza
<i>Povremeno</i>	neutrofilna dermatitoza, fotosenzibilnost, poremećaj pigmentacije, panikulitis, kožni ulkus, bulozna stanja, poremećaj noktiju, sindrom palmarno plantarne eritrodizestezije, poremećaj kose
<i>Retko</i>	leukocitoklastični vaskulitis, kožna fibroza
<i>Nepoznata učestalost</i>	<i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i> <sup>f</sup>
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	
<i>Veoma često</i>	mišićno-koštani bol <sup>g</sup>

<i>Često</i>	artralgija, mijalgija, mišićna slabost, mišićno-koštana ukočenost, spazam mišića
<i>Povremeno</i>	rabdomioliza, osteonekroza, zapaljenje mišića, tendinitis, artritis
<i>Retko</i>	kasno srastanje epifiza <sup>h</sup> , zastoj u rastu <sup>h</sup>
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>	
<i>Povremeno</i>	oštećenje funkcije bubrega (uključujući bubrežnu insuficijenciju), učestalo mokrenje, proteinurija
<i>Nepoznata učestalost</i>	nefrotski sindrom
<b>Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja</b>	
<i>Retko</i>	abortus
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>	
<i>Povremeno</i>	ginekomastija, menstrualni poremećaj
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	
<i>Veoma često</i>	periferni edem <sup>l</sup> , zamor, pireksija, edem lica <sup>l</sup>
<i>Često</i>	astenija, bol, bol u grudima, generalizovani edem <sup>*k</sup> , jeza
<i>Povremeno</i>	malaksalost, drugi površinski edemi <sup>l</sup>
<i>Retko</i>	poremećaj hoda
<b>Ispitivanja</b>	
<i>Često</i>	smanjena telesna masa, povećana telesna masa
<i>Povremeno</i>	povećane vrednosti kreatin-fosfokinaze u krvi, povećane vrednosti gama-glutamilttransferaze
<b>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	
<i>Često</i>	kontuzije

<sup>a</sup> Uključuje smanjen apetit, brz osećaj sitosti, pojačan apetit.

<sup>b</sup> Uključuje krvarenje u centralnom nervnom sistemu, cerebralni hematom, cerebralno krvarenje, ekstraduralni hematom, intrakranijalno krvarenje, hemoragijski moždani udar, subarahnoidalno krvarenje, subduralni hematom i subduralno krvarenje.

<sup>c</sup> Uključuje povećane vrednosti moždanog natriuretskog peptida, ventrikularnu disfunkciju, poremećaj funkcije leve komore, poremećaj funkcije desne komore, srčanu insuficijenciju, akutnu srčanu insuficijenciju, hroničnu srčanu insuficijenciju, kongestivnu srčanu insuficijenciju, kardiomiopatiju, kongestivnu kardiomiopatiju, dijastolnu disfunkciju, smanjenu ejakcionu frakciju i ventrikularnu insuficijenciju, insuficijenciju leve komore, insuficijenciju desne komore i ventrikularnu hipokineziju.

<sup>d</sup> Isključuje gastrointestinalno krvarenje i krvarenje u centralnom nervnom sistemu; ove neželjene reakcije su prijavljene u okviru gastrointestinalnih poremećaja odnosno poremećaja nervnog sistema.

<sup>e</sup> Uključuje medikamentoznu erupciju, eritem, multiformni eritem, eritrozu, eksfolijativni osip, generalizovani eritem, genitalni osip, toplotni osip, miliju, milijariju, pustuloznu psorijazu, osip, eritemski 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.

<sup>f</sup> Tokom postmarketinškog perioda prijavljeni su pojedinačni slučajevi *Stevens-Johnson*-ovog sindroma. Nije se moglo odrediti da li su ove mukokutane neželjene reakcije bile direktno povezane sa primenom dasatiniba ili sa istovremenom primenom drugog leka.

<sup>g</sup> Mišićno-koštani bol prijavljen tokom terapije ili nakon prekida terapije.

<sup>h</sup> Prijavljeno često u pedijatrijskim ispitivanjima.

<sup>i</sup> Gravitacioni edem, lokalizovani edem, periferni edem.

<sup>j</sup> Edem konjunktiva, edem oka, oticanje oka, edem očnih kapaka, edem lica, edem usana, makularni edem, edem usta, orbitalni edem, periorbitalni edem, oticanje lica.

<sup>k</sup> Preopterećenje tečnošću, zadržavanje tečnosti, gastrointestinalni edem, generalizovani edem, periferno oticanje, edem, edem zbog oboljenja srca, perinefritička efuzija, postproceduralni edem, visceralni edem.

<sup>l</sup> 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 povezana je sa anemijom, neutropenijom i trombocitopenijom. Te promene se ranije i češće javljaju kod pacijenata sa HML u uznapredovaloj fazi ili pacijenata sa Ph+ ALL nego kod pacijenata sa HML u hroničnoj fazi (videti odeljak 4.4).

#### Krvarenje

Neželjene reakcije u vidu krvarenja povezane sa lekom, koje se kreću od petehija i epistakse do gastrointestinalnog krvarenja gradusa 3 ili 4 i krvarenja u CNS-u, prijavljene su kod pacijenata koji uzimaju dasatinib (videti odeljak 4.4).

#### Zadržavanje tečnosti

Razne neželjene reakcije poput pleuralne efuzije, ascita, plućnog edema i perikardijalne efuzije sa površinskim edemima ili bez njih mogu se zajednički opisati kao „zadržavanje tečnosti”. Nakon najmanje 60 meseci praćenja u studiji sprovedenoj kod pacijenata sa novodijagnostikovanom HML u hroničnoj fazi, neželjena reakcija zadržavanja tečnosti izazvana primenom dasatiniba uključivala je pleuralnu efuziju (28%), površinski edem (14%), plućnu hipertenziju (5%), generalizovani edem (4%) i perikardijalnu efuziju (4%). Kongestivna srčana insuficijencija/poremećaj funkcije srca 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. Sedamnaest pacijenata je imalo 2 odvojene neželjene reakcije, 6 je imalo 3 neželjene reakcije, 18 je imalo 4 do 8 neželjenih reakcija, a 5 je imalo > 8 epizoda pleuralne efuzije.

Medijana vremena do prve pleuralne efuzije gradusa 1 ili 2 povezane sa dasatinibom bila je 114 nedelja (raspon: 4 do 299 nedelja). Manje od 10% pacijenata sa pleuralnom efuzijom imalo je teške pleuralne efuzije (gradusa 3 ili 4) uzrokovane primenom dasatiniba. Medijana vremena do prve pojave pleuralne efuzije gradusa  $\geq 3$  izazvane primenom dasatiniba iznosila je 175 nedelja (raspon: 114 do 274 nedelje). Medijana trajanja dasatinibom izazvane pleuralne efuzije (svih gradusa) iznosila je 283 dana (~40 nedelja).

Pleuralna efuzija je obično bila reverzibilna i sprovedena 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 lekom (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 terapiju zbog pleuralne efuzije izazvane primenom leka.

Pleuralna efuzija nije umanjila sposobnost pacijenata da dobiju odgovor. Među pacijentima sa pleuralnom efuzijom lečenim dasatinibom, njih 96% postiglo je cCCyR, 82% je postiglo MMR, a njih 50% postiglo je MR4,5 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.

Kod pacijenata sa pleuralnom efuzijom prijavljeni su slučajevi hilotoraksa. Neki slučajevi hilotoraksa su se povukli nakon trajnog prekida primene, privremenog prekida primene ili smanjenja doze dasatiniba, ali je u većini slučajeva bila potrebna i dodatna terapija.

#### Plućna arterijska hipertenzija (PAH)

Prijavljena je PAH (prekapilarna plućna arterijska hipertenzija potvrđena kateterizacijom desnog srca) u vezi sa izloženošću dasatinibu. U tim slučajevima je PAH bila prijavljena nakon početka terapije dasatinibom, pa čak i nakon više od godinu dana terapije. 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 su uočena poboljšanja hemodinamskih i kliničkih parametara.

#### Produženje QT intervala

U studiji faze III kod pacijenata sa novodijagnostikovanom HML u hroničnoj fazi, nakon najmanje 12 meseci praćenja jedan pacijent (<1%) u grupi lečenoj dasatinibom imao je QTcF>500 msec (videti odeljak 4.4). 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 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 i koji su u kliničkim studijama primali dasatinib, 15 (1%) je imalo produženje QTc intervala koje je prijavljeno kao neželjena reakcija. 21 (1%) pacijent imao je QTcF > 500 msec (videti odeljak 4.4).

#### Srčane neželjene reakcije

Pacijente sa faktorima rizika ili srčanim oboljenjem u istoriji bolesti treba pažljivo pratiti na znakove ili simptome poremećaja funkcije srca i treba ih proceniti i adekvatno lečiti (videti odeljak 4.4).

#### Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacija hepatitisa B je bila prijavljena 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 ili ne podnose prethodnu terapiju imatinibom (medijana trajanja terapije iznosila je 30 meseci), učestalost pleuralne efuzije i kongestivne srčane insuficijencije/poremećaja funkcije srca bila je manja kod pacijenata lečenih sa 100 mg dasatiniba jednom dnevno nego kod onih koji su lečeni sa 70 mg dasatiniba dva puta dnevno.

Manja učestalost mijelosupresije je takođe prijavljena u grupi lečenoj dozom od 100 mg jednom dnevno (videti u nastavku „Poremećaji 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)<sup>a</sup>**

	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
<b>Preporučen termin</b>	Procenat (%) pacijenata					
<b>Dijareja</b>	27	2	28	2	28	2
<b>Zadržavanje tečnosti</b>	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
<b>Krvarenje</b>	11	1	11	1	12	1

Gastrointestinalno krvarenje	2	1	2	1	2	1
------------------------------	---	---	---	---	---	---

<sup>a</sup> Rezultati studije optimizacije doze faze III 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 ubranu fazu 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 doziranja od 140 mg jednom dnevno pokazao je profil efikasnosti uporediv sa režimom doziranja 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<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Rezultati studije optimizacije doze faze III kod populacije lečene preporučenom početnom dozom od 140 mg jednom dnevno (n=304) prijavljeni nakon 2 godine praćenja u sklopu studije.

<sup>b</sup> Uključuje ventrikularnu disfunkciju, srčanu insuficijenciju, kongestivnu srčanu insuficijenciju, kardiomiopatiju, kongestivnu kardiomiopatiju, dijasolnu disfunkciju, smanjenje ejekcione frakcije i ventrikularnu insuficijenciju.

Pored toga, bile su još dve studije kod ukupno 161 pedijatrijskog pacijenta sa Ph+ ALL kod kojih je primenjen dasatinib u kombinaciji sa hemioterapijom. U pivotalnoj studiji, 106 pedijatrijskih pacijenata je primalo dasatinib u kombinaciji sa hemioterapijom prema kontinuiranom režimu doziranja. U suportivnoj studiji, od 55 pedijatrijskih pacijenata, njih 35 primalo je dasatinib u kombinaciji sa hemioterapijom prema diskontinuiranom režimu doziranja (dve nedelje terapije, a zatim je sledila jedna do dve nedelje bez terapije), dok je 20 pacijenata primalo dasatinib u kombinaciji sa hemioterapijom prema kontinuiranom režimu doziranja. Medijana trajanja terapije među 126 pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ ALL lečenih dasatinibom prema kontinuiranom režimu doziranja je bila 23,6 meseci (raspon 1,4 do 33 meseca).

Od 126 pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ ALL na kontinuiranom režimu doziranja, 2 (1,6%) pacijenta imala su neželjene reakcije koje su dovele do prekida lečenja. Neželjene reakcije prijavljene u te dve pedijatrijske studije sa učestalošću od >10% kod pacijenata na kontinuiranom režimu doziranja prikazane su u Tabeli 7. Treba napomenuti da je pleuralna efuzija prijavljena kod 7 (5,6%) pacijenata u toj grupi i stoga nije uključena u tabelu.

**Tabela 7: Neželjene reakcije prijavljene kod  $\geq 10\%$  pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ ALL lečenih dasatinibom prema kontinuiranom režimu doziranja u kombinaciji sa hemioterapijom (n=126)<sup>a</sup>**

Neželjena reakcija	Procenat (%) pacijenata	
	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
Dijareja	12,7	4,8
Pireksija	12,7	5,6
Glavobolja	11,1	4,8
Smanjen apetit	10,3	4,8
Zamor	10,3	0

<sup>a</sup> Od ukupno 106 pacijenata u pivotalnoj studiji, 24 pacijenta primila su prašak za oralnu suspenziju najmanje jednom, dok je njih 8 primalo isključivo formulaciju u obliku praška za oralnu suspenziju.

#### Poremećaji laboratorijskih testova

##### *Hematologija*

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

Nakon najmanje 12 meseci praćenja pacijenata sa novodijagnostikovanom HML u hroničnoj fazi lečenih dasatinibom kod kojih se javila mijelosupresija gradusa 3 ili 4 do oporavka je obično 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 dosledan nalaz. Međutim, pojava citopenije takođe je jasno zavisila od stadijuma bolesti. Učestalost hematoloških poremećaja gradusa 3 i 4 prikazana je u Tabeli 8.

**Tabela 8: Hematološki poremećaji laboratorijskih testova 3/4 CTC gradusa u kliničkim studijama kod pacijenata koji su rezistentni ili nisu podnosili prethodnu terapiju imatinibom<sup>a</sup>**

	Hronična faza (n = 165) <sup>b</sup>	Ubrzana faza (n = 157) <sup>c</sup>	Mijeloidna blastna faza (n = 74) <sup>c</sup>	Limfoidna blastna faza i Ph+ ALL (n = 168) <sup>c</sup>
	<b>Procenat (%) pacijenata</b>			
<b>Hematološki parametri</b>				
Neutropenija	36	58	77	76
Trombocitopenija	23	63	78	74
Anemija	13	47	74	44

<sup>a</sup> Rezultati studije optimizacije doze faze 3 prijavljeni nakon 2 godine praćenja u sklopu studije.

<sup>b</sup> Rezultati studije CA180-034 pri primeni preporučene početne doze od 100 mg jednom dnevno.

<sup>c</sup> Rezultati studije CA180-035 pri primeni preporučene početne doze od 140 mg jednom dnevno.

CTC gradusi: Neutropenija (gradus 3  $\geq 0,5$  -  $< 1,0 \times 10^9/L$ , gradus 4  $< 0,5 \times 10^9/L$ ); trombocitopenija (gradus 3  $\geq 25$  -  $< 50 \times 10^9/L$ , gradus 4  $< 25 \times 10^9/L$ ); anemija (hemoglobin gradus 3  $\geq 65$  -  $< 80$  g/L, gradus 4  $< 65$  g/L).

Među pacijentima lečenim dozom od 100 mg jednom dnevno kumulativne citopenije gradusa 3 ili 4 bile su slične 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 obično došlo nakon kratkih prekida primene leka i/ili smanjenja doze, dok je terapija trajno prekinuta kod 5% pacijenata. Većina pacijenata nastavila je sa terapijom bez daljih dokaza mijelosupresije.

#### *Biohemijske analize*

U studiji novodijagnostikovane HML u hroničnoj fazi, nakon najmanje 12 meseci praćenja, hipofosfatemija gradusa 3 ili 4 bila je prijavljena kod 4% pacijenata lečenih dasatinibom, dok su povećane vrednosti transaminaza, kreatinina i bilirubina gradusa 3 ili 4 bile prijavljene kod  $\leq 1\%$  pacijenata. Nakon najmanje 60 meseci praćenja, kumulativna stopa hipofosfatemije gradusa 3 ili 4 bila je 7%, povećanja vrednosti kreatinina gradusa 3 ili 4 bila je 1%, a povećanja vrednosti transaminaza gradusa 3 ili 4 je ostala 1%. Nije bilo prekida terapije dasatinibom zbog tih 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 povećanja su bila prijavljena sa povećanom učestalošću od 1 do 7% kod pacijenata u uznapredovaloj fazi HML i Ph+ ALL. To je obično normalizovano smanjenjem doze ili privremenim prekidom terapije. U studiji optimizacije doze faze III u hroničnoj fazi HML, povećanje vrednosti transaminaza ili bilirubina gradusa 3 ili 4 bilo je prijavljeno kod  $\leq 1\%$  pacijenata uz slično malu 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 prijavljene 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. Smanjene vrednosti kalcijuma obično nisu bile povezane sa kliničkim simptomima. Pacijenti koji su razvili hipokalcemiju gradusa 3 ili 4 često su se oporavljali primenom oralnih suplemenata 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 vrednosti 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.

#### Pedijatrijska populacija

Bezbednosni profil dasatiniba primenjenog u monoterapiji kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ HML u hroničnoj fazi je bio uporediv sa bezbednosnim profilom kod odraslih.

Bezbednosni profil dasatiniba primenjenog u kombinaciji sa hemioterapijom kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ ALL bio je u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom dasatiniba kod odraslih i očekivanim učincima hemioterapije, uz izuzetak niže stope pleuralne efuzije kod pedijatrijskih pacijenata u odnosu na odrasle.

U studijama lečenja HML kod pedijatrijskih pacijenata, stope laboratorijskih poremećaja odgovarale su poznatom profilu za laboratorijske parametre kod odraslih.

U studijama terapije ALL kod pedijatrijskih pacijenata, stope laboratorijskih poremećaja odgovarale su poznatom profilu za laboratorijske parametre kod odraslih, u kontekstu pacijenta 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, verovatnija je pojava često prijavljivanih neželjenih reakcija kao što su zamor, pleuralna efuzija, dispnea, kašalj, krvarenja u donjem delu gastrointestinalnog trakta i poremećaj apetita, i verovatnija je pojava 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto: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 povezan 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 potpurnu terapiju.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1 Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** antineoplastici, inhibitori protein kinaze

**ATC šifra:** L01EA02

#### Farmakodinamsko dejstvo

Dasatinib inhibira aktivnost BCR-ABL kinaze i kinaza iz porodice SRC, kao i izvesnog broja drugih odabranih onkogenih kinaza, uključujući c-KIT, kinaze receptora efrina (engl. *ephrin*, EPH) i receptora PDGFβ. Dasatinib je snažni, subnanomolarni inhibitor BCR-ABL kinaze koji je aktivan pri koncentraciji od samo 0,6 – 0,8 nanomolara. Dasatinib se vezuje i za neaktivne i za aktivne konformacije BCR-ABL enzima.

#### Mehanizam dejstva

*In vitro*, dasatinib deluje na ćelijske linije leukemije koje predstavljaju varijante bolesti osetljive i rezistentne na imatinib. Ove pretkliničke 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 signalnih puteva 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 sprečio 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 uočen je hematološki i citogenetski odgovor u svim fazama HML i Ph+ ALL kod prva 84 pacijenta, koji su lečeni i praćeni do 27 meseci. Odgovori su se održali tokom svih faza HML i Ph+ ALL.

Četiri nekontrolisane, otvorene kliničke studije faze II sa jednom grupom bile su sprovedene da bi se odredila bezbednost i efikasnost dasatiniba kod pacijenata sa HML u hroničnoj, ubrzanoj ili mijeloidnoj blastnoj fazi, koji su rezistentni na imatinib ili ga ne podnose. 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 aktivnosti ili kontrole toksičnosti (videti odeljak 4.2).

Dve randomizovane, otvorene studije faze III su bile sprovedene 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 novodijagnostikovanom HML u hroničnoj fazi.

Efikasnost dasatiniba se zasniva na stopama hematoloških i citogenetskih odgovora.

Trajnost odgovora i procenjene stope preživljavanja su dodatni dokazi kliničke koristi dasatiniba.

Ukupno 2712 pacijenata je bilo procenjivano u kliničkim studijama; od njih je 23% bilo starosti  $\geq 65$  godina, a 5% starosti  $\geq 75$  godina.

#### Hronična faza HML – novodijagnostikovana

Jedna međunarodna, otvorena, multicentrična, randomizovana, komparativna studija faze III bila je sprovedena kod odraslih pacijenata sa novodijagnostikovanom HML u hroničnoj fazi. Pacijenti su bili randomizovani da primaju ili dasatinib 100 mg jednom dnevno ili imatinib 400 mg jednom dnevno. Primarni parametar praćenja bila je stopa potvrđenog potpunog citogenetskog odgovora (engl. *confirmed complete cytogenetic response*, cCCyR) u roku od 12 meseci. Sekundarni parametri praćenja uključivali su vreme u cCCyR (mera trajnosti odgovora), vreme do javljanja cCCyR, stopu glavnog molekularnog odgovora (engl. *major molecular response*, MMR), vreme do MMR, preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) i ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*, OS). Ostali značajni rezultati merenja efikasnosti uključivali su stope CCyR i potpunog molekularnog odgovora (engl. *complete molecular response*, CMR). Studija je u toku.

Ukupno je 519 pacijenata bilo randomizovano u dve terapijske grupe: 259 za dasatinib i 260 za imatinib. Početne karakteristike su bile dobro izbalansirane kod te dve terapijske grupe, u odnosu na starost (medijana starosti iznosila je 46 godina u dasatinib grupi, u kojoj je 10% pacijenata bilo staro 65 ili više godina, a 49 godina u imatinib grupi, u kojoj je 11% pacijenata bilo staro 65 ili više godina), pol (44% žena u dasatinib grupi i 37% u imatinib grupi) i rasu (51% belaca i 42% azijata u dasatinib grupi i 55% belaca i 37% azijata u imatinib grupi). Distribucija Hasfordovih skorova na početku studije je bila slična kod obe terapijske grupe (nizak rizik: 33% u dasatinib grupi i 34% u imatinib grupi; umeren rizik: 48% u dasatinib grupi i 47% u imatinib grupi; visok rizik: 19% u dasatinib grupi i 19% u imatinib grupi).

Posle najmanje 12 meseci praćenja, 85% pacijenata randomizovanih u dasatinib grupu i 81% pacijenata randomizovanih u imatinib grupu i dalje je primalo terapiju prve linije. Prekid terapije u roku od 12 meseci zbog napredovanja bolesti javio se kod 3% pacijenata lečenih dasatinibom i 5% pacijenata lečenih imatinibom.

Posle najmanje 60 meseci praćenja, 60% pacijenata randomizovanih u dasatinib grupu i 63% pacijenata randomizovanih u imatinib grupu i dalje je primalo prvu liniju terapije. Do prekida u roku

od 60 meseci zbog progresije bolesti došlo je kod 11% pacijenata lečenih dasatinibom i 14% pacijenata lečenih imatinibom.

Rezultati efikasnosti prikazani su u Tabeli 9. Udeo pacijenata koji su postigli cCCyR bio je statistički značajno veći u dasatinib grupi u poređenju sa pacijentima u imatinib grupi u prvih 12 meseci terapije. Efikasnost dasatiniba je bila dosledno pokazana u svim podgrupama prema starosti, polu i početnim vrednostima skora po Hasfordu.

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

	<b>Dasatinib n = 259</b>	<b>Imatinib n = 260</b>	<b>p-vrednost</b>
<b>Stopa odgovora (95% CI)</b>			
<b>Citogenetski odgovor</b>			
<b>u roku od 12 meseci</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	76,8% (71,2 – 81,8)	66,2% (60,1 – 71,9)	p < 0,007*
CCyR <sup>b</sup>	85,3% (80,4 – 89,4)	73,5% (67,7 – 78,7)	–
<b>u roku od 24 meseca</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	80,3%	74,2%	–
CCyR <sup>b</sup>	87,3%	82,3%	–
<b>u roku od 36 meseci</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	82,6%	77,3%	–
CCyR <sup>b</sup>	88,0%	83,5%	–
<b>u roku od 48 meseci</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	82,6%	78,5%	–
CCyR <sup>b</sup>	87,6%	83,8%	–
<b>u roku od 60 meseci</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	83,0%	78,5%	–
CCyR <sup>b</sup>	88,0%	83,8%	–
<b>Glavni molekularni odgovor<sup>c</sup></b>			
<b>12 meseci</b>	52,1% (45,9 – 58,3)	33,8% (28,1 – 39,9)	p < 0,00003*
<b>24 meseca</b>	64,5% (58,3 – 70,3)	50% (43,8 – 56,2)	–
<b>36 meseci</b>	69,1% (63,1 – 74,7)	56,2% (49,9 – 62,3)	–
<b>48 meseci</b>	75,7% (70,0 – 80,8)	62,7% (56,5 – 68,6)	–
<b>60 meseci</b>	76,4% (70,8 – 81,5)	64,2% (58,1 – 70,1)	p = 0,0021
<b>Hazard ratio (HR)</b>			
<b>u roku od 12 meseci (99,99% CI)</b>			
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
<b>u roku od 24 meseca (95% CI)</b>			
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)		–
<b>u roku od 36 meseci (95% CI)</b>			
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)		–
<b>u roku od 48 meseci (95% CI)</b>			
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)		–



	<b>u roku od 60 meseci (95% CI)</b>	
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

<sup>a</sup> Potvrđen potpuni citogenetski odgovor (cCCyR) definiše se kao odgovor zabeležen na dva uzastopna pregleda (u razmaku od najmanje 28 dana).

<sup>b</sup> Potpuni citogenetski odgovor (CCyR) zasniva se na samo jednoj citogenetskoj proceni koštane srži.

<sup>c</sup> Glavni molekularni odgovor (u bilo koje vreme) definisan je kao BCR-ABL odnos  $\leq 0,1\%$  na RQ PCR u uzorcima periferne krvi standardizovan prema Međunarodnoj skali. Ovo su kumulativne vrednosti koje predstavljaju minimum praćenja za navedeni vremenski okvir.

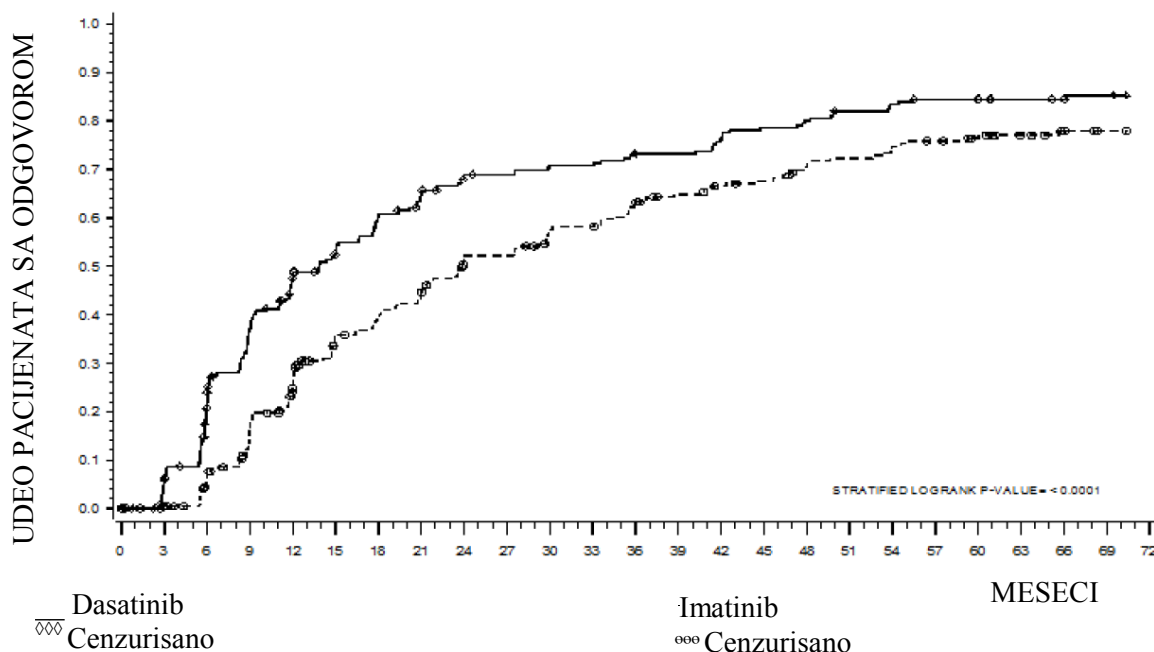
\* Prilagođeno prema Hasfordovom skor i ukazuje na statističku značajnost prema unapred definisanom nominalnom nivou značajnosti.

CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*).

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

Vreme do MMR grafički je prikazano na Slici 1. Vreme do MMR je dosledno bilo kraće kod pacijenata lečenih dasatinibom u poređenju sa pacijentima lečenim imatinibom.

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



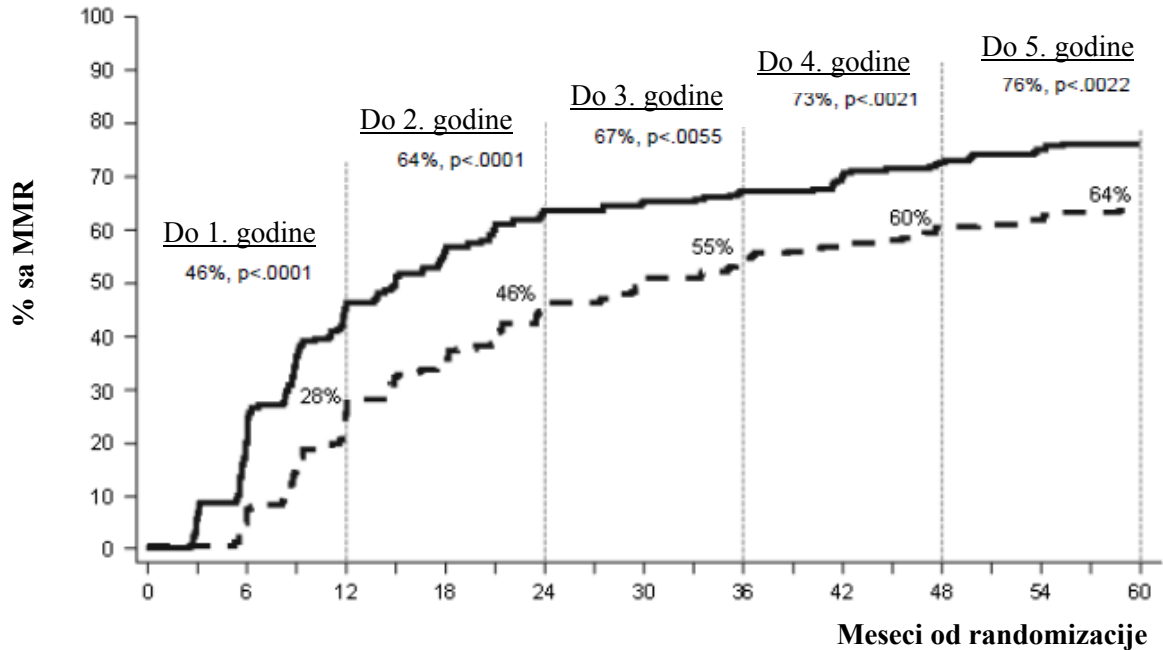
GRUPA	# PACIJENTI SA ODGOVOROM / # RANDOMIZOVANI	HAZARD RATIO (95% CI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib prema imatinibu		1,54 (1,25-1,89)

Stope cCCyR u dasatinib i imatinib terapijskim grupama, unutar 3 meseca (54% i 30%), 6 meseci (70% i 56%), 9 meseci (75% i 63%), 24 meseca (80% i 74%), 36 meseci (83% i 77%), 48 meseci (83% i 79%) i 60 meseci (83% i 79%) odgovarale su primarnom parametru praćenja. Stope MMR u dasatinib i imatinib terapijskim grupama, unutar 3 meseca (8% i 0,4%), 6 meseci (27% i 8%), 9

meseci (39% i 18%), 12 meseci (46% i 28%), 24 meseca (64% i 46%), 36 meseci (67% i 55%), 48 meseci (73% i 60%) i 60 meseci (76% i 64%) takođe su odgovarale primarnom parametru praćenja.

Stope MMR u specifičnim vremenskim tačkama grafički su prikazane na Slici 2. Stope MMR dosledno su bile veće kod pacijenata lečenih dasatinibom u poređenju sa pacijentima lečenim imatinibom.

**Slika 2: Stope MMR tokom vremena - svi randomizovani pacijenti u studiji faze III kod pacijenata sa novodijagnostikovanom HML u hroničnoj fazi**

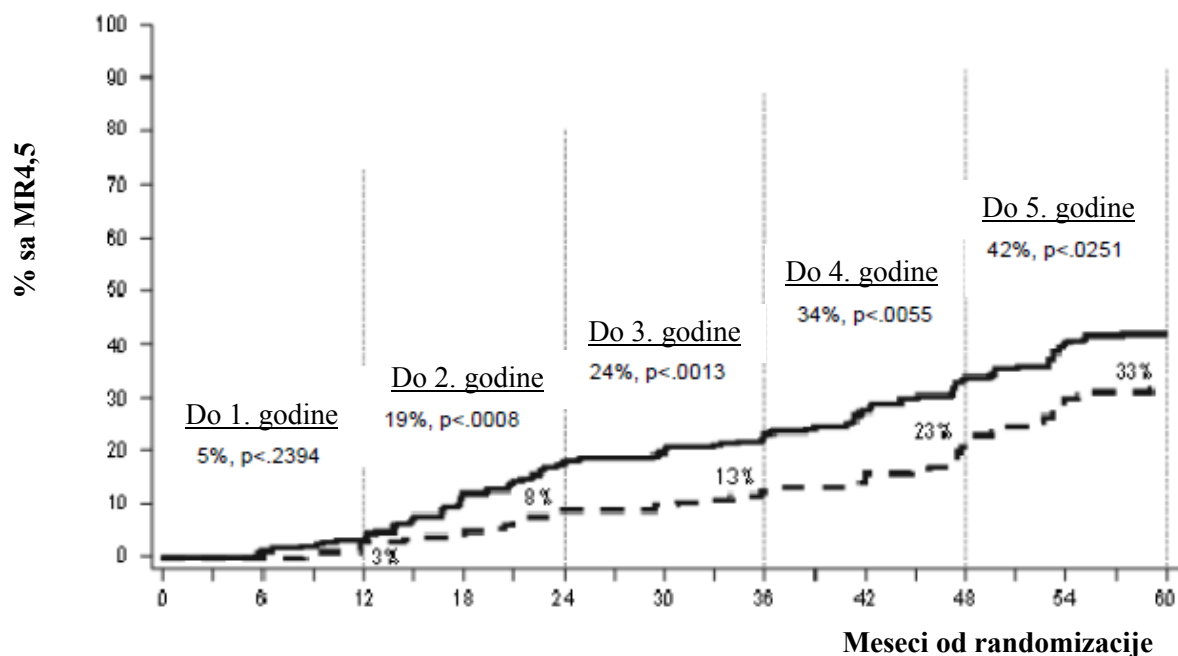


_____ Dasatinib 100 mg jednom dnevno	<u>N</u>
----- Imatinib 400 mg jednom dnevno	259
	260

Udeo pacijenata koji su postigli odnos BCR-ABL  $\leq 0,01\%$  (smanjenje 4-log) u bilo kom vremenu bio je veći u dasatinib grupi u poređenju sa imatinib grupom (54,1% u odnosu na 45%).  
 Udeo pacijenata koji su postigli odnos BCR-ABL  $\leq 0,0032\%$  (smanjenje 4,5-log) u bilo kom vremenu bio je veći u dasatinib grupi u poređenju sa imatinib grupom (44% u odnosu na 34%).

Stope MR4,5 tokom vremena grafički su prikazane na Slici 3. Stope MR4,5 tokom vremena dosledno su bile veće kod pacijenata lečenih dasatinibom u poređenju sa pacijentima lečenim imatinibom.

**Slika 3: Stope MR4,5 tokom vremena - svi randomizovani pacijenti u studiji faze 3 kod pacijenata sa novodijagnostikovanom HML u hroničnoj fazi**



\_\_\_\_\_ Dasatinib 100 mg jednom dnevno       $\frac{N}{259}$   
 ----- Imatinib 400 mg jednom dnevno       $\frac{N}{260}$

Stopa MMR u bilo kom vremenu u svakoj rizičnoj grupi utvrđenoj prema Hasfordovom skoru bila je veća u dasatinib grupi u poređenju sa imatinib grupom (nizak rizik: 90% odnosno 69%; srednji rizik: 71% odnosno 65%; visok rizik: 67% odnosno 54%).

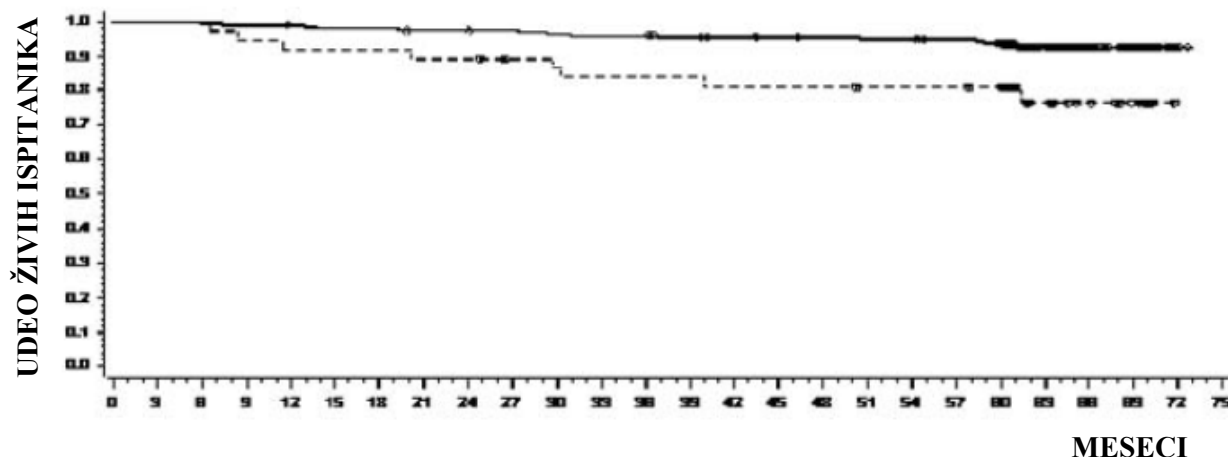
U jednoj dodatnoj analizi, rani molekularni odgovor (definisano kao nivoi BCR-ABL  $\leq 10\%$  u 3. mesecu) postiglo je više pacijenata lečenih dasatinibom (84%) u poređenju sa pacijentima lečenim imatinibom (64%). Pacijenti koji su postigli rani molekularni odgovor imali su manji rizik od transformacije, veću stopu preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) i veću stopu ukupnog preživljavanja (OS), kao što je prikazano u Tabeli 10.

**Tabela 10: Pacijenti lečeni dasatinibom koji su imali BCR-ABL  $\leq 10\%$  i  $> 10\%$  u 3. mesecu**

Dasatinib n = 235	Pacijenti sa BCR-ABL $\leq 10\%$ u 3. mesecu	Pacijenti sa 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 je dosledno bila veća kod pacijenata lečenih dasatinibom koji su postigli nivo BCR-ABL  $\leq 10\%$  u 3. mesecu nego kod onih koji nisu.

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



**Pacijenti pod rizikom**

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

∞∞∞  $\leq 10\%$   
Cenzurisano

∞∞∞  $> 10\%$   
Cenzurisano

GRUPA	# SMRTI / # PACIJENATA	MEDIJANA (95% CI)	HAZARD RATIO (95% CI)
$\leq 10\%$	14/198	. (-.)	0,29 (0,12 – 0,69)
$> 10\%$	8/37	. (-.)	

Progresija bolesti bila je definisana kao povećanje broja belih krvnih ćelija uprkos odgovarajućem terapijskom zbrinjavanju, gubitak CHR, parcijalan 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 bilo razlike 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 prijave progresiju bolesti ili prekinu terapiju dasatinibom ili imatinibom, sprovedeno je BCR-ABL sekvencioniranje na uzorcima krvi pacijenata tamo gde su oni bili dostupni. Uočene su slične stope mutacije u obe terapijske grupe. Mutacije T315I, F317I/L i V299L otkrivene su među pacijentima lečenim dasatinibom. U grupi pacijenata lečenih imatinibom otkriven je drugačiji spektar mutacija. Na osnovu *in vitro* podataka, čini se da dasatinib nije aktivan protiv T315I mutacija.

Hronična faza HML – rezistentnost ili intolerancija prethodne terapije imatinibom

Dve kliničke studije su bile sprovedene kod pacijenata koji su rezistentni na imatinib ili ga ne podnose; primarni parametar praćenja efikasnosti u ovim studijama je bio glavni citogenetski odgovor (engl. *Major Cytogenetic Response* - MCyR).

*Studija 1*

Jedna randomizovana, multicentrična, nekomparativna, otvorena studija je bila sprovedena kod pacijenata kod kojih početna terapija imatinibom u dozi od 400 ili 600 mg nije bila uspešna. Pacijenti su bili randomizovani (2:1) da primaju ili dasatinib (70 mg dva puta dnevno) ili imatinib (400 mg dva puta dnevno). Prelazak u drugu terapijsku grupu bio je dozvoljen ukoliko su se kod pacijenata pojavili dokazi progresije bolesti ili intolerancije koje se nije moglo rešiti prilagodavanjem doze. Primarni parametar praćenja bio je glavni citogenetski odgovor (MCyR) u 12. nedelji terapije. Rezultati su dostupni za 150 pacijenata: 101 pacijent je bio randomizovan za dasatinib i 49 za imatinib (svi rezistentni na imatinib). Medijana vremena od dijagnoze do randomizacije iznosila je 64 meseca u dasatinib grupi i 52 meseca u imatinib grupi.

Svi pacijenti su prethodno bili opsežno lečeni. Potpuni hematološki odgovor (engl. *complete haematologic response*, CHR) na prethodnu terapiju imatinibom postiglo je 93% svih pacijenata. MCyR na prethodnu terapiju imatinibom postiglo je 28% pacijenata u dasatinib grupi i 29% pacijenata u imatinib grupi.

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 drugu grupu, devedeset tri procenta pacijenata u dasatinib grupi i 82% pacijenata u imatinib grupi postiglo je potpuni hematološki odgovor.

Nakon 3 meseca, glavni citogenetski odgovor se javljao češće u dasatinib grupi (36%) nego u imatinib grupi (29%). Treba napomenuti da je potpuni citogenetski odgovor (CCyR) prijavljen kod 22% pacijenata u dasatinib grupi i kod samo 8% pacijenata u imatinib grupi. Kod dugotrajnije terapije i praćenja (medijana trajanja, 24 meseca), glavni citogenetski odgovor (MCyR) postiglo je 53% pacijenata lečenih dasatinibom (CCyR kod 44%) i 33% pacijenata lečenih imatinibom (CCyR kod 18%) pre prelaska u drugu grupu. Među pacijentima koji su primali imatinib u dozi od 400 mg pre uključivanja u studiju, MCyR postiglo je 61% pacijenata u dasatinib grupi i 50% pacijenata u imatinib grupi.

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

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

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

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

## Studija 2

Jedna multicentrična, otvorena studija sa jednom grupom sprovedena je 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 osam procenata pacijenata imalo je na početku mutacije za koje se zna da su karakteristične za

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 u Tabeli 11. MCyR postignut je kod 55% pacijenata rezistentnih na imatinib i kod 82% pacijenata koji nisu podnosili imatinib. Nakon najmanje 24 meseca praćenja, do progresije bolesti došlo je kod 21 od 240 pacijenata koji su postigli 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. CCyR tokom 1 godine održalo je 97% pacijenata (95% CI: [94%-99%]), a tokom 2 godine 90% pacijenata (95% CI: [86%-95%]). Četrdeset 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 sa različitim BCR-ABL mutacijama povezanih sa rezistentnošću na imatinib, izuzev T315I. Stope MCyR nakon 2 godine bile su slične bez obzira na to da li su pacijenti na početku imali BCR-ABL mutaciju (63%), mutaciju P-petlje (61%) ili nisu imali mutaciju (62%).

Među pacijentima rezistentnim na imatinib, procenjena stopa 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 glavnog molekularnog odgovora nakon 24 meseca iznosila je 45% (35% za pacijente rezistentne na imatinib i 74% za pacijente koji ne podnose imatinib).

#### *Ubrzana faza HML*

Jedna multicentrična, otvorena studija sa jednom grupom bila je sprovedena kod 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 glavnog molekularnog odgovora (određenog kod 41 pacijenata sa CCyR) iznosila je 46% nakon 24 meseca. Dalji rezultati efikasnosti prikazani su u Tabeli 11.

#### *Mijeloidna blastna faza HML*

Jedna multicentrična, otvorena studija sa jednom grupom bila je sprovedena kod 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 glavnog molekularnog odgovora (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*

Jedna multicentrična, otvorena studija sa jednom grupom bila je sprovedena kod pacijenata u limfoidnoj blastnoj fazi HML ili Ph+ ALL koji su bili 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 glavnog molekularnog odgovora (svi od 22 lečenih pacijenata sa CCyR) 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 glavnog molekularnog odgovora (svih 25 lečenih pacijenata sa CCyR)

iznosila je 52% nakon 24 meseca. Dalji rezultati efikasnosti prikazani su u Tabeli 11. Treba napomenuti da su glavni hematološki odgovori (engl. *major hematologic response*, MaHR) bili brzo dostignuti (uglavnom u roku od 35 dana od prve primene dasatiniba kod pacijenata sa HML u limfoidnoj blastnoj fazi i u roku od 55 dana kod pacijenata sa Ph+ ALL).

**Tabela 11: Efikasnost u kliničkim studijama dasatiniba faze II sa jednom grupom<sup>a</sup>**

	<b>Hronična (n = 387)</b>	<b>Ubrzana (n = 174)</b>	<b>Mijeloidna blastna (n = 109)</b>	<b>Limfoidna blastna (n = 48)</b>	<b>Ph+ ALL (n = 46)</b>
<b>Stopa hematološkog odgovora<sup>b</sup> (%)</b>					
MaHR (95% CI)	n/a	<b>64% (57 – 72)</b>	<b>33% (24 – 43)</b>	<b>35% (22 – 51)</b>	<b>41% (27 – 57)</b>
CHR (95% CI)	<b>91% (88 – 94)</b>	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)
<b>Trajanje MaHR (%; procena po Kaplan-Meier-u)</b>					
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)
<b>Citogenetski odgovor<sup>c</sup> (%)</b>					
MCyR (95% CI)	<b>62% (57 – 67)</b>	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)
<b>Preživljavanje (%; procena po Kaplan-Meier-u)</b>					
<b>Bez progresije</b>					
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)
<b>Ukupno</b>					
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 se kao početna doza primenjivalo 70 mg dva puta dnevno. Videti odeljak 4.2 za preporučenu početnu dozu.

<sup>a</sup> Brojevi štampani bold slovima pokazuju rezultate primarnih parametara praćenja.

<sup>b</sup> Kriterijumi hematološkog odgovora (svi odgovori potvrđeni nakon 4 nedelje): Glavni hematološki odgovor (MaHR) = potpuni hematološki odgovor (CHR) + nema dokaza leukemije (engl. *no evidence of leukaemia*, NEL).

CHR (hronična HML): broj leukocita  $\leq$  ULN za instituciju (gornja granica normalnih vrednosti za instituciju/laboratoriju (engl. *upper limit of normal for the institution*), trombociti  $< 450000/\text{mm}^3$ , bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi,  $< 5\%$  mijelocita plus metamijelociti u perifernoj krvi, bazofili u perifernoj krvi  $< 20\%$ , i bez ekstramedularne zahvaćenosti.

CHR (uznapredovala HML/Ph+ ALL): broj leukocita  $\leq$  ULN za instituciju,  $\text{ABN} \geq 1000/\text{mm}^3$ , trombociti  $\geq 100000/\text{mm}^3$ , bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, blasti u koštanoj srži  $\leq 5\%$ ,  $< 5\%$  mijelocita plus metamijelociti u perifernoj krvi, bazofili u perifernoj krvi  $< 20\%$  i bez ekstramedularne zahvaćenosti.

NEL: isti kriterijumi kao za CHR, ali  $\text{ABN} \geq 500/\text{mm}^3$  i  $< 1000/\text{mm}^3$ , ili trombociti  $\geq 20000/\text{mm}^3$  i  $\leq 100000/\text{mm}^3$ .

<sup>c</sup> Kriterijumi citogenetskog odgovora: potpuni (0% Ph + metafaze) ili parcijalni ( $>0\%$ -35%). MCyR (0-35%) kombinuje i potpuni i parcijalni odgovor.

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

Ishod kod pacijenata sa transplantacijom koštane srži nakon terapije dasatinibom nije još u potpunosti procenjen.

Kliničke studije faze III kod pacijenata sa HML u hroničnoj, ubrzanoj ili mijeloidnoj blastnoj fazi, i Ph+ ALL koji su bili rezistentni ili nisu podnosili imatinib

Bile su sprovedene dve randomizovane, otvorene studije da bi se procenila efikasnost primene dasatiniba jednom dnevno u poređenju sa primenom dasatiniba dva puta dnevno. Rezultati opisani u nastavku 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 bio je MCyR kod pacijenata rezistentnih na imatinib. Glavni sekundarni parametar praćenja bio je MCyR prema ukupnom nivou dnevne doze kod pacijenata rezistentnih na imatinib. Ostali sekundarni parametri praćenja uključivali su trajanje MCyR, PFS i ukupno preživljavanje. Ukupno je bilo 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 terapije za sve pacijente koji su još primali terapiju posle najmanje 5 godina praćenja (n=205) iznosila je 59 meseci (raspon 28 do 66 meseci). Medijana trajanja terapije za sve pacijente u 7. godini praćenja iznosila je 29,8 meseci (raspon <1 do 92,9 meseci).

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

**Tabela 12: Efikasnost dasatiniba u studiji optimizacije doze faze III: pacijenti sa HML u hroničnoj fazi koji su rezistentni na imatinib ili ga ne podnose (2-godišnji rezultati)<sup>a</sup>**

<b>Svi pacijenti</b>	<b>n = 167</b>
<b>Pacijenti rezistentni na imatinib</b>	<b>n = 124</b>
<b>Stopa hematološkog odgovora<sup>b</sup> (%) (95% CI)</b>	
CHR	<b>92% (86 – 95)</b>
<b>Citogenetski odgovor<sup>c</sup> (%) (95% CI)</b>	
MCyR	
Svi pacijenti	<b>63% (56 – 71)</b>
Pacijenti rezistentni na imatinib	<b>59% (50 – 68)</b>
CCyR	
Svi pacijenti	<b>50% (42 – 58)</b>
Pacijenti rezistentni na imatinib	<b>44% (35 – 53)</b>
<b>Glavni molekularni odgovor kod pacijenata koji su postigli CCyR<sup>d</sup> (%) (95% CI)</b>	
Svi pacijenti	<b>69% (58 – 79)</b>
Pacijenti rezistentni na imatinib	<b>72% (58 – 83)</b>

<sup>a</sup> Rezultati prijavljeni pri primeni preporučene početne doze od 100 mg jednom dnevno.

<sup>b</sup> Kriterijumi hematološkog odgovora (svi odgovori potvrđeni nakon 4 nedelje): Potpuni hematološki odgovor (CHR) (HML u hroničnoj fazi): broj leukocita  $\leq$  ULN za instituciju, trombociti  $<$  450000/mm<sup>3</sup>, bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi,  $<$  5% mijelocita plus metamijelociti u perifernoj krvi, bazofili u perifernoj krvi  $<$  20%, i bez ekstrapredularne zahvaćenosti.

<sup>c</sup> Kriterijumi citogenetskog odgovora: potpuni (0% Ph+ metafaze) ili parcijalan ( $>$  0% – 35%). MCyR (0% – 35%) obuhvata i potpune i parcijalne odgovore.

<sup>d</sup> Kriterijumi glavnog molekularnog odgovora: Definisano kao BCR-ABL/kontrolni transkripti  $\leq$  0,1% prema RQ-PCR u uzorcima periferne krvi



**Tabela 13: Dugotrajna efikasnost dasatiniba u studiji optimizacije doze faze 3: pacijenti sa HML u hroničnoj fazi koji su rezistentni na imatinib ili ga ne podnose<sup>3</sup>**

	Minimalni period praćenja			
	1 godina	2 godine	5 godina	7 godina
<b>Glavni molekularni odgovor</b>				
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 imatinib	n/a	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
<b>Preživljavanje bez progresije bolesti<sup>b</sup></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 imatinib	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
<b>Ukupno preživljavanje</b>				
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 imatinib	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

<sup>a</sup> Rezultati prijavljeni pri primeni preporučene početne doze od 100 mg jednom dnevno.

<sup>b</sup> Progresija je definisana kao povećanje broja leukocita, gubitak CHR ili MCyR, povećanje Ph+ metafaza  $\geq 30\%$ , potvrđena AP/BP bolest ili smrt. PFS je analizirano na osnovu broja pacijenata predviđenih za terapiju pa su kod pacijenata praćeni događaji, uključujući naknadnu terapiju.

n/a: nije primenljivo.

Na osnovu procene po *Kaplan-Meier*-u, udeo pacijenata lečenih dasatinibom u dozi od 100 mg jednom dnevno koji su održali MCyR tokom 18 meseci bio je 93% (95% CI: [88%-98%]).

Efikasnost je takođe procenjivana i kod pacijenata koji nisu podnosili imatinib. Kod ove populacije pacijenata koji su dobijali dozu od 100 mg jednom dnevno, MCyR postignut je kod 77% i CCyR kod 67%.

#### Studija 2

U studiji uznapredovale faze HML i Ph+ ALL, primarni parametar praćenja bio je MaHR. Ukupno je randomizovano 611 pacijenata da primaju ili 140 mg dasatiniba jednom dnevno ili 70 mg dasatiniba dva puta dnevno. Medijana trajanja terapije iznosila je oko 6 meseci (raspon 0,03 do 31 meseca).

Raspored doziranja jednom dnevno pokazao je uporedivu efikasnost (neinferiornost) sa doziranjem dva puta dnevno u odnosu na primarni parametar praćenja efikasnosti (razlika u MaHR 0,8%; 95% interval pouzdanosti [-7,1% - 8,7%]); međutim, režim doziranja 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)<sup>a</sup>**

	Ubrzana (n = 158)	Mijeloidna blastna (n = 75)	Limfoidna blastna (n = 33)	Ph+ ALL (n = 40)
<b>MaHR<sup>b</sup></b> (95% CI)	66% (59 – 74)	28% (18 – 40)	42% (26 – 61)	38% (23 – 54)

CHR <sup>b</sup> (95% CI)	47% (40 – 56)	17% (10 – 28)	21% (9 – 39)	33% (19 – 49)
NEL <sup>b</sup> (95% CI)	19% (13 – 26)	11% (5 – 20)	21% (9 – 39)	5% (1 – 17)
MCyR <sup>c</sup> (95% CI)	39% (31 – 47)	28% (18 – 40)	52% (34 – 69)	70% (54 – 83)
CCyR (95% CI)	32% (25 – 40)	17% (10 – 28)	39% (23 – 58)	50% (34 – 66)

<sup>a</sup> Rezultati prijavljeni pri primeni preporučene početne doze od 140 mg jednom dnevno (videti odeljak 4.2).

<sup>b</sup> Kriterijumi hematološkog odgovora (svi odgovori potvrđeni nakon 4 nedelje): Glavni hematološki odgovor (MaHR) = potpuni hematološki odgovor (CHR) + nema dokaza o leukemiji (NEL).

CHR: broj leukocita  $\leq$  ULN za instituciju, ABN  $\geq$  1000/mm<sup>3</sup>, trombociti  $\geq$  100000/mm<sup>3</sup>, bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, blasti u koštanoj srži  $\leq$ 5%,  $<$  5% mijelocita plus metamijelocita u perifernoj krvi, bazofili u perifernoj krvi  $<$  20% i bez ekstramedularne zahvaćenosti.

NEL: isti kriterijumi kao i za CHR, ali ABN  $\geq$  500/mm<sup>3</sup> i  $<$  1000/mm<sup>3</sup> ili trombociti  $\geq$  20000/mm<sup>3</sup> i  $\leq$ 100000/mm<sup>3</sup>.

<sup>c</sup> MCyR uključuje i potpune (0% Ph+ metafaze) i parcijalne ( $>$  0%-35%) odgovore.

CI: interval pouzdanosti; ULN: gornja granica normalne vrednosti.

Kod pacijenata sa ubrzanom fazom HML lečenih dozom od 140 mg jednom dnevno, nije dostignuta 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 novodijagnostikovanu 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 sedam od 130 pedijatrijskih pacijenata sa HML u hroničnoj fazi bilo je lečeno dasatinib tabletama u dozi od 60 mg/m<sup>2</sup> 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), glavni citogenetski odgovor (MCyR) i glavni molekularni odgovor (MMR). Rezultati su prikazani u 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
<b>CCyR (95% CI)</b>				
Novodijagnostikovana (N = 51) <sup>a</sup>	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) <sup>b</sup>	45,7% (30,9; 61,0)	71,7% (56,5; 84,0)	78,3% (63,6; 89,1)	82,6% (68,6; 92,2)
<b>MCyR (95% CI)</b>				
Novodijagnostikovana (N = 51) <sup>a</sup>	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 (N = 46) <sup>b</sup>	60,9% (45,4; 74,9)	82,6% (68,6; 92,2)	89,1% (76,4; 96,4)	89,1% (76,4; 96,4)
<b>MMR (95% CI)</b>				
Novodijagnostikovana (N = 51) <sup>a</sup>	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) <sup>b</sup>	15,2% (6,3; 28,9)	26,1% (14,3; 41,1)	39,1% (25,1; 54,6)	52,2% (36,9; 67,1)

<sup>a</sup> Pacijenti sa novodijagnostikovanom HML u hroničnoj fazi iz pedijatrijske studije faze II koji su primali lek oralno u obliku tableta.

<sup>b</sup> 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 pacijenta sa novodijagnostikovanom 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 novodijagnostikovanom bolešću i 96,6% kod onih koji su bili rezistentni na imatinib ili ga nisu podnosili.

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

Bilo je 33 pedijatrijska pacijenta sa novodijagnostikovanom HML u hroničnoj fazi koji su primali dasatinib prašak za oralnu suspenziju u dozi od 72 mg/m<sup>2</sup>. Ova doza daje 30% manju izloženost u poređenju sa preporučenom dozom (videti odeljak 5.2). Kod ovih 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 terapije su otkrivene sledeće mutacije: T315A, E255K i F317L. Međutim, mutacije E255K i F317L su takođe bile pronađene pre terapije. Među pacijentima sa novodijagnostikovanom HML u hroničnoj fazi nisu pronađene nikakve mutacije na kraju terapije.

#### Pedijatrijski pacijenti sa ALL

Efikasnost dasatiniba u kombinaciji sa hemioterapijom procenjivana je u pivotalnoj studiji sprovedenoj na pedijatrijskim pacijentima starijim od godinu dana sa novodijagnostikovanom Ph+ ALL.

U ovoj multicentričnoj studiji faze II kontrolisanoj podacima iz prethodnih ispitivanja, u kojoj se ispitivao dasatinib kao dodatak standardnoj hemioterapiji, 106 pedijatrijskih pacijenata sa novodijagnostikovanom Ph+ ALL, od kojih su 104 imala potvrđenu Ph+ ALL, primalo je dasatinib u dnevnoj dozi od 60 mg/m<sup>2</sup> prema kontinuiranom režimu doziranja tokom najviše 24 meseca, u kombinaciji sa hemioterapijom. Osamdeset dva pacijenta primala su isključivo tablete dasatiniba, dok su 24 pacijenta primila dasatinib u obliku praška za oralnu suspenziju najmanje jedanput, od kojih je njih 8 primalo dasatinib isključivo u obliku praška za oralnu suspenziju. Osnovni hemioterapijski režim bio je isti kao onaj koji se primenjivao u studiji AIEOP-BFM ALL 2000 (standardni hemioterapijski protokol sastavljen od više lekova). Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je 3-

godišnje preživljavanje bez događaja (engl. *event-free survival*, EFS) čija je stopa iznosila 65,5% (55,5 – 73,7).

Stopa negativnosti minimalne rezidualne bolesti (engl. *minimal residual disease*, MRD), utvrđena prema Ig/TCR rearanžmanu iznosila je 71,7% na kraju konsolidacije kod svih lečenih pacijenata. Kad se ta stopa izračunavala na osnovu 85 pacijenata kod kojih su se mogli proceniti podaci za Ig/TCR, procenjena je na 89,4%. Stope MRD negativnosti na kraju indukcije i konsolidacije izmerene protočnom citometrijom bile su 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 maksimalne koncentracije se postižu između 0,5-3 sata. Nakon oralne primene, povećanje prosečne izloženosti (PIK $\tau$ ) 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 približno 5-6 sati.

Podaci dobijeni kod zdravih ispitanika koji su primili 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. Uočeni uticaji hrane ne predstavljaju klinički značajne promene u izloženosti. Izloženost dasatinibu više varira u uslovima gladovanja (47% CV) u poređenju sa uslovima uz obrok sa niskim sadržajem masti (39% CV) i visokim sadržajem masti (32% CV).

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize pacijenata, procenjeno je da izloženost dasatinibu uglavnom varira zbog povremene varijabilnosti u bioraspoloživosti kod pacijenta (44% CV) i, u manjem stepenu zbog interindividualne varijabilnosti u bioraspoloživosti (30% CV) i interindividualne varijabilnosti klirensa (32 % CV). Ne očekuje se da će slučajna povremena varijabilnost u izloženosti 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 obimno distribuira u ekstravaskularnom prostoru. Na osnovu *in vitro* eksperimenata, vezivanje dasatiniba za proteine plazme u klinički značajnim koncentracijama iznosilo je oko 96% .

### Biotransformacija

Dasatinib se kod ljudi obimno metaboliše, a u stvaranju njegovih metabolita učestvuju mnogi enzimi. Kod zdravih ispitanika koji su primili 100 mg dasatiniba obeleženog ugljenikovim izotopom [<sup>14</sup>C], 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 farmakologiji leka. CYP3A4 je glavni enzim odgovoran za metabolizam dasatiniba.

### Eliminacija

Prosečno terminalno poluvreme eliminacije dasatiniba iznosi 3 do 5 sati. Prosečni prividni oralni klirens je 363,8 L/h (CV 81,3%).

Dasatinib se pretežno eliminiše fecesom, uglavnom u obliku metabolita. Nakon oralne primene pojedinačne doze dasatiniba obeleženog sa [<sup>14</sup>C], 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

Utjecaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku pojedinačne doze dasatiniba procenjivan je kod 8 pacijenata sa umereno oštećenom funkcijom jetre koji su primali dozu od 50 mg i 5 pacijenata sa teško oštećenom funkcijom jetre koji su primali dozu od 20 mg u odnosu na odgovarajuće zdrave ispitanike koji su primali dozu od 70 mg dasatiniba. Srednje vrednosti  $C_{max}$  i PIK dasatiniba prilagođene za dozu od 70 mg bile su smanjene za 47%, odnosno 8% kod pacijenata sa umerenim oštećenjem jetre u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom jetre. Kod ispitanika sa teško oštećenom funkcijom jetre, srednje vrednosti  $C_{max}$  i PIK prilagođene dozi od 70 mg bile su smanjene za 43%, odnosno 28% u poređenju sa ispitanicima 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 pedijatrijskih pacijenata sa leukemijom ili solidnim tumorima (72 su primala lek u obliku tableta, a 32 u obliku praška za oralnu suspenziju).

U ispitivanju farmakokinetike kod pedijatrijskih pacijenata, izloženost dasatinibu normalizovana 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 relapsom, refraktornom leukemijom ili solidnim tumorima u oralnim dozama u rasponu od 60 do 120 mg/m<sup>2</sup> jednom dnevno i dozama od 50 do 110 mg/m<sup>2</sup> dva puta dnevno. Podaci su objedinjeni iz dve studije i pokazali su da se dasatinib brzo resorbovao. Srednja vrednost  $T_{max}$  je bila uočena 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 uzrasnih grupa. Farmakokinetika dasatiniba je pokazala proporcionalnost sa dozom, a kod pedijatrijskih pacijenata je primećeno povećanje izloženosti povezano sa dozom. Nije bilo značajne razlike u farmakokinetici dasatiniba između dece i adolescenata. Geometrijske srednje vrednosti  $C_{max}$ , 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, predviđa 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<sup>2</sup>. 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 dosledno 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 nakon prestanka terapije.

Bubrežne promene kod majmuna lečenih do 9 meseci bile su ograničene na povećanje mineralizacije u bubrezima. Krvarenja u koži primećena su u jednoj akutnoj studiji pojedinačne oralne doze kod majmuna, ali nisu uočena 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.

Aktivnost dasatiniba pri određivanjima *in vitro* na hERG i Purkinjeova vlakna ukazuje na potencijal za produžavanje faze repolarizacije srčanih komora (QT interval). Međutim, u telemetrijskoj *in vivo* studiji pojedinačne doze kod budnih telemetrisanih majmuna nije bilo promena u QT intervalu ili obliku EKG talasa.

Dasatinib nije bio mutagen *in vitro* u 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 promene u skeletu fetusa kako kod pacova, tako i kod kunića. Ta dejstva su se javila pri dozama koje nisu dovodile do toksičnosti kod majke, što pokazuje 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 se rešavala smanjenjem doze i/ili promenama u rasporedu doziranja. Dasatinib je imao fototoksični potencijal u jednom *in vitro* određivanju preuzimanja neutralne crvene boje (engl. *neutral red uptake phototoxicity assay*) kod mišjih fibroblasta. Dasatinib se nije smatrao fototoksičnim *in vivo* nakon primene pojedinačne doze kod ženki bezdlakih miševa, pri čemu je njihova izloženost bila trostruko veća od izloženosti ljudi nakon primene preporučene terapijske doze (na osnovu PIK).

U dvogodišnjoj studiji karcinogenosti, pacovi su primali oralne doze dasatiniba od 0,3, 1 i 3 mg/kg dnevno. Pri najvećoj dozi, nivo izloženosti leku u plazmi (PIK) generalno je bio ekvivalentan izloženosti kod ljudi pri preporučenom rasponu početne doze dasatiniba 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 primale velike doze, i adenoma prostate kod mužjaka koji su primali male doze. Važnost ovih nalaza dobijenih u studiji karcinogenosti na pacovima za ljude nije poznata.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

#### Jezgro tablete

Laktoza, monohidrat (200)  
Celuloza, mikrokristalna (tip 101 i 102)  
Kroskarmeloza-natrijum  
Hidroksipropilceluloza (MW 80000)  
Magnezijum-stearat

#### Film obloga

Laktoza, monohidrat  
Hipromeloza (15 mPas)  
Titan-dioksid (E171)  
Triacetin

### 6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

### 6.3. Rok upotrebe

3 godine

#### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje leka je OPA/Al/PVC//A1 blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

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

Film tablete se sastoje od jezgra tablete oko koga se nalazi film obloga kako bi se sprečilo izlaganje zdravstvenih radnika aktivnoj supstanci. Preporučuje se korišćenje rukavica od lateksa ili nitrila radi odgovarajućeg odlaganja prilikom rukovanja tabletama koje se nenamerno zdrobe ili slome, kako bi se rizik od izlaganja putem kože sveo na minimum.

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

### **7. NOSILAC DOZVOLE**

ZENTIVA PHARMA D.O.O.  
Milentija Popovića 5v, sprat 2  
Beograd - Novi Beograd

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

Dasatinib Zentiva, film tablete, 30 x (20 mg): 515-01-03299-21-001  
Dasatinib Zentiva, film tablete, 30 x (50 mg): 515-01-03302-21-001  
Dasatinib Zentiva, film tablete, 30 x (70 mg): 515-01-03303-21-001  
Dasatinib Zentiva, film tablete, 30 x (80 mg): 515-01-03304-21-001  
Dasatinib Zentiva, film tablete, 30 x (100 mg): 515-01-03305-21-001  
Dasatinib Zentiva, film tablete, 30 x (140 mg): 515-01-03306-21-001

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

06.09.2023.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Septembar, 2023.