

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Dasatinib Alpha-Medical 20 mg filmom obložene tablete  
Dasatinib Alpha-Medical 100 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Dasatinib Alpha-Medical 20 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg dasatiniba.

#### *Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna filmom obložena tableta sadrži 28 mg laktoze (hidrata).

#### Dasatinib Alpha-Medical 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg dasatiniba.

#### *Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna filmom obložena tableta sadrži 138 mg laktoze (hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

#### Dasatinib Alpha-Medical 20 mg filmom obložene tablete

Bijela do gotovo bijela, bikonveksna okrugla filmom obložena tableta promjera približno 5,6 mm s utisnutim oznakama "D7SB s jedne i "20" s druge strane.

#### Dasatinib Alpha-Medical 100 mg filmom obložene tablete

Bijela do gotovo bijela, bikonveksna ovalna filmom obložena tableta duljine približno 15,1 mm i širine 7,1 mm s utisnutim oznakama " D7SB " s jedne i "100" s druge strane.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Dasatinib Alpha-Medical indiciran je u liječenju odraslih bolesnika kod:

- novodijagnosticirane kronične mijeloične leukemije (KML) s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+) u kroničnoj fazi.
- kronične faze, faze ubrzanja ili faze blastne krize KML uz nepodnošenje ili otpornost na prethodnu terapiju, uključujući imatinib.
- Ph+ akutne limfoblastične leukemije (ALL) i limfoidne blastične KML uz nepodnošenje ili otpornost na

prethodnu terapiju.

Dasatinib Alpha-Medical je indiciran u liječenju pedijatrijskih bolesnika kod:

- novodijagnosticiranog Ph+ KML u kroničnoj fazi ili Ph+ KML u kroničnoj fazi u bolesnika koji ne podnose ili su otporni na prethodnu terapiju, uključujući imatinib.
- novodijagnosticiranog Ph+ ALL u kombinaciji s kemoterapijom.

## 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju bolesnika s leukemijom.

### Doziranje

#### Odrasli bolesnici

Preporučena početna doza dasatiniba u kroničnoj fazi KML iznosi 100 mg jedanput dnevno.

Preporučena početna doza dasatiniba u fazi ubrzanja, fazi mijeloidne ili limfoidne blastne krize (uznapredovala faza) KML ili Ph+ ALL je 140 mg jednom dnevno (vidjeti dio 4.4).

#### Pedijatrijska populacija (Ph+ KML u kroničnoj fazi i Ph+ ALL)

Doziranje za djecu i adolescente temelji se na tjelesnoj težini (vidjeti Tablicu 1). Dasatinib se primjenjuje peroralno jedanput dnevno u obliku dasatinib filmom obloženih tableta ili dasatinib praška za oralnu suspenziju. Svaka 3 mjeseca, a po potrebi i češće, dozu treba ponovno izračunati na temelju promjena u tjelesnoj težini. Tableta se ne preporučuje za bolesnike koji teže manje od 10 kg; u tih bolesnika treba koristiti prašak za oralnu suspenziju. Preporučuje se povećati ili smanjiti dozu na temelju odgovora i podnošljivosti lijeka kod pojedinog bolesnika. Nema iskustva s liječenjem lijekom Dasatinib Alpha-Medical u djece mlađe od godinu dana.

Dasatinib filmom obložene tablete i dasatinib prašak za oralnu suspenziju nisu bioekvivalentni. Bolesnici koji mogu progutati tablete i žele prijeći sa dasatinib praška za oralnu suspenziju na dasatinib tablete, odnosno bolesnici koji ne mogu progutati tablete i žele prijeći s tableta na oralnu suspenziju, mogu to učiniti pod uvjetom da se slijede točne preporuke za doziranje za odabrani farmaceutski oblik.

Preporučena početna dnevna doza Dasatinib Alpha-Medical tableta u pedijatrijskih bolesnika prikazana je u Tablici 1.

**Tablica 1: Doza Dasatinib Alpha-Medical tableta za pedijatrijske bolesnike s Ph+ KML u kroničnoj fazi ili Ph+ ALL**

Tjelesna težina (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 bolesnike koji teže manje od 10 kg; u tih bolesnika treba koristiti prašak za oralnu suspenziju.

#### Trajanje liječenja

U kliničkim se ispitivanjima liječenje dasatinibom u odraslih s Ph+ KML u kroničnoj fazi, KML u fazi ubrzanja, fazi mijeloidne ili limfoidne blastne krize (uznapredovala faza) ili Ph+ ALL te u pedijatrijskih

bolesnika s Ph+ KML u kroničnoj fazi nastavilo do progresije bolesti ili dok ga bolesnik više nije mogao podnositi. Učinak prekida liječenja na dugoročan ishod bolesti nakon postizanja citogenetskog ili molekularnog odgovora [uključujući potpun citogenetski odgovor (engl. *complete cytogenetic response*, CCyR), značajan molekularni odgovor (engl. *major molecular response*, MMR) i MR4,5] nije ispitivan.

U kliničkim se ispitivanjima dasatinib u pedijatrijskih bolesnika s Ph+ ALL primjenjivao kontinuirano, kao dodatak uzastopnim blokovima osnovne kemoterapije, tijekom najviše dvije godine. U bolesnika koji se zatim podvrgnu presađivanju matičnih stanica dasatinib se može primjenjivati još godinu dana nakon presađivanja.

Za postizanje preporučene doze, na tržištu su dostupne dasatinib filmom obložene tablete i od 50 mg, 70 mg, 80 mg i 140 mg. Preporučuje se povećanje ili smanjenje doze na temelju kliničkog odgovora bolesnika i podnošljivosti lijeka.

#### Postupno povećanje doze

U kliničkim je ispitivanjima u odraslih bolesnika s KML i Ph+ ALL povećanje doze na 140 mg jedanput dnevno (kronična faza KML) ili 180 mg jedanput dnevno (uznapredovala faza KML ili Ph+ ALL) bilo dopušteno u bolesnika koji nisu postigli hematološki ili citogenetski odgovor na preporučenu početnu dozu.

Postupno povećavanje doze prikazano u Tablici 2 preporučuje se za pedijatrijske bolesnike s Ph+ KML u kroničnoj fazi koji ne postignu hematološki, citogenetski i molekularni odgovor u preporučenim vremenskim točkama prema trenutno važećim smjernicama za liječenje i koji podnose liječenje.

**Tablica 2: Postupno povećanje doze za pedijatrijske bolesnike Ph+ KML u kroničnoj fazi**  
*Doza (maksimalna dnevna doza)*

	Početa doza	Povećanje doze
Tablete	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Postupno povećavanje doze za pedijatrijske bolesnike s Ph+ ALL se ne preporučuje jer se u tih bolesnika dasatinib primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom.

#### Prilagodba doze lijeka zbog nuspojava

##### *Mijelosupresija*

U kliničkim je ispitivanjima mijelosupresija obuzdavana preskakanjem doze, smanjenjem doze ili prekidom ispitivanja lijeka. Transfuzija trombocita i transfuzija eritrocita primjenjivane su po potrebi. Hematopoetski faktor rasta primjenjivan je u bolesnika s rezistentnom mijelosupresijom.

Smjernice za prilagodbu doze u odraslih bolesnika sažeto su prikazane u Tablici 3, a za pedijatrijske bolesnike s Ph+ KML u kroničnoj fazi u Tablici 4. Smjernice za pedijatrijske bolesnike s Ph+ ALL liječene u kombinaciji s kemoterapijom navedene su u zasebnom odlomku ispod tablica.

**Tablica 3: Prilagodbe doze zbog neutropenije i trombocitopenije u odraslih**

Odrasli u kroničnoj fazi KML (početna doza od 100 mg jedanput 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 liječenje dok ABN ne bude <math>\geq 1,0 \times 10^9</math> i trombociti <math>\geq 50 \times 10^9/l</math>.</li> <li>2. Nastaviti liječenje dozom kojom je i započelo.</li> <li>3. Ako su trombociti <math>&lt;25 \times 10^9/l</math> i/ili se ABN smanjio na <math>&lt;0,5 \times 10^9/l</math> tijekom <math>&gt;7</math> dana, ponoviti 1. korak, a liječenje nastaviti smanjenom dozom od 80 mg jedanput dnevno za drugu epizodu. Kod treće epizode potrebno je daljnje smanjenje doze na 50 mg jedanput dnevno (za novodijagnosticirane bolesnike) ili prekidanje terapije (u bolesnika koji ne podnose ili su otporni na prethodnu terapiju uključujući imatinib).</li> </ol>
Odrasli u fazi ubrzanja i blastnoj fazi KML i Ph+ ALL (početna doza od 140 mg jedanput dnevno)	ABN $<0,5 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $<10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Provjeriti povezanost citopenije s leukemijom (aspirat ili biopsija koštane srži).</li> <li>2. Ako citopenija nije povezana s leukemijom, prekinuti liječenje dok ABN ne bude <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math> i trombociti <math>\geq 20 \times 10^9/l</math> pa nastaviti liječenje dozom kojom se i započelo.</li> <li>3. Ako se ponovno javi citopenija, ponoviti 1. korak, a liječenje nastaviti dozom manjom od 100 mg jedanput dnevno (druga epizoda) ili 80 mg jedanput dnevno (treća epizoda)</li> <li>4. Ako je citopenija povezana s leukemijom, razmotriti postupno povećanje doze na 180 mg jedanput dnevno.</li> </ol>

**ABN: apsolutni broj neutrofila.**

**Tablica 4: Prilagodbe doze zbog neutropenije i trombocitopenije u pedijatrijskih bolesnika s Ph+ KML u kroničnoj fazi**

ABN: apsolutni broj neutrofila

\*nije dostupna tableta u nižoj dozi

Ako u pedijatrijskih bolesnika s Ph+ KML u kroničnoj fazi ponovno nastupe neutropenija ili trombocitopenija  $\geq 3$ . stupnja tijekom potpunog hematološkog odgovora, primjenu lijeka Dasatinib Alpha-Medical potrebno je privremeno prekinuti, a zatim nastaviti liječenje smanjenom dozom. Po potrebi treba privremeno smanjiti dozu u slučaju citopenije srednjeg stupnja i odgovora bolesti.

U pedijatrijskih bolesnika s Ph+ ALL ne preporučuje se prilagođavanje doze u slučaju hematoloških toksičnosti 1. - 4. stupnja. Ako se zbog neutropenije i/ili trombocitopenije sljedeći blok terapije mora odgoditi

za više od 14 dana, primjenu lijeka Dasatinib Alpha-Medical potrebno je privremeno prekinuti, a zatim nastaviti s primjenom iste doze kada se započne novi blok terapije. Ako neutropenija i/ili trombocitopenija ustraju, pa se sljedeći blok terapije odgodi za još 7 dana, potrebno je provesti ocjenu koštane srži kako bi se odredili celularnost i postotak blasta. Ako je celularnost koštane srži < 10%, liječenje lijekom Dasatinib Alpha-Medical potrebno je privremeno prekinuti dok ABN ne bude > 500// $\mu\text{l}$  ( $0,5 \times 10^9/\text{l}$ ), kada se liječenje može nastaviti punom dozom. Ako je celularnost koštane srži > 10%, može se razmotriti nastavak liječenja lijekom Dasatinib Alpha-Medical.

#### *Nehematološke nuspojave*

Ako se javi umjerena, nehematološka nuspojava 2. stupnja na dasatinib, liječenje treba obustaviti sve do povlačenja nuspojave ili povratka na početno stanje. Ako se nuspojava pojavila prvi put, liječenje treba nastaviti istom dozom, a ako se radilo o ponovnom nastupu nuspojave, dozu treba smanjiti. Ako se uz liječenje dasatinibom razvije teška nehematološka nuspojava 3. ili 4. stupnja, liječenje se mora obustaviti sve dok se nuspojava ne povuče. Nakon toga može se nastaviti s liječenjem na odgovarajući način uz manju dozu, ovisno o početnoj težini nuspojave. U bolesnika s KML u kroničnoj fazi koji su primali 100 mg jedanput dnevno, preporučuje se smanjiti dozu na 80 mg jedanput dnevno uz daljnje smanjenje doze od 80 mg jedanput dnevno na 50 mg jedanput dnevno, ukoliko je preporučeno. U bolesnika s KML u uznapredovaloj fazi ili s Ph+ ALL koji primaju 140 mg jedanput dnevno, preporučuje se smanjiti dozu na 100 mg jedanput dnevno uz daljnje smanjenje sa 100 mg jedanput dnevno na 50 mg jedanput dnevno, ako je potrebno. U pedijatrijskih bolesnika s KML u kroničnoj fazi koji imaju nehematološke nuspojave treba se pridržavati prethodno navedenih preporuka za smanjenje doze u slučaju hematoloških nuspojave. U pedijatrijskih bolesnika s Ph+ ALL koji imaju nehematološke nuspojave po potrebi treba smanjiti dozu za jednu razinu, u skladu s prethodno navedenim preporukama za smanjenje doze u slučaju hematoloških nuspojave.

#### *Pleuralni izljev*

Ako se dijagnosticira pleuralni izljev, treba prekinuti primjenu dasatiniba sve dok se bolesnika ne pregleda, do povlačenja simptoma ili do povratka na početno stanje. Ako se ova epizoda ne poboljša u roku od približno tjedan dana, treba razmotriti primjenu diuretika ili kortikosteroida ili obaju istodobno (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nakon povlačenja prve epizode, treba razmotriti ponovno uvođenje dasatiniba u istoj dozi. Nakon povlačenja naredne epizode, treba ponovno uvesti dasatinib u dozi nižoj za jednu razinu. Nakon povlačenja teške (3. ili 4. stupanj) epizode, liječenje se može prema potrebi nastaviti smanjenom dozom, ovisno o početnoj težini nuspojave.

#### *Smanjenje doze kod istodobne primjene snažnih inhibitora CYP3A4*

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu snažnih inhibitora CYP3A4 i uzimanje soka od grejpa zajedno s lijekom Dasatinib Alpha-Medical (vidjeti dio 4.5). Ako je moguće, za istodobnu primjenu treba odabrati neki drugi lijek, koji ne inhibira ili minimalno inhibira enzimsku aktivnost. Ako se Dasatinib Alpha-Medical mora primjenjivati istodobno sa snažnim inhibitorom CYP3A4, potrebno je razmotriti smanjenje doze na:

- 40 mg na dan u bolesnika koji uzimaju Dasatinib Alpha-Medical tablete u dozi od 140 mg dnevno.
- 20 mg na dan u bolesnika koji uzimaju Dasatinib Alpha-Medical tablete u dozi od 100 mg dnevno.
- 20 mg na dan u bolesnika koji uzimaju Dasatinib Alpha-Medical tablete u dozi od 70 mg dnevno.

U bolesnika koji uzimaju Dasatinib Alpha-Medical u dozi od 60 mg ili 40 mg dnevno potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene lijeka Dasatinib Alpha-Medical do prestanka liječenja inhibitorom CYP3A4 ili prelazak na nižu dozu primjenom praška za oralnu suspenziju. Potrebno je razdoblje ispiranja od približno 1 tjedna između prekida primjene inhibitora i ponovnog uvođenja lijeka Dasatinib Alpha-Medical.

Predviđa se da će tako smanjene doze dasatiniba prilagoditi područje ispod krivulje (AUC) do raspona zabilježenog bez inhibitora CYP3A4; međutim, nisu dostupni klinički podaci za takve prilagođene doze u

bolesnika koji primaju snažne inhibitore CYP3A4. Ako bolesnik ne podnosi dasatinib nakon smanjenja doze, treba obustaviti primjenu snažnog inhibitora CYP3A4 ili privremeno prekinuti primjenu dasatiniba do prestanka liječenja inhibitorom. Nakon prekida liječenja inhibitorom potrebno je razdoblje ispiranja od približno 1 tjedna prije nego što se poveća doza dasatiniba.

#### Posebne populacije

##### Starije osobe

U starijih bolesnika nisu primijećene klinički važne razlike u farmakokinetici povezane s dobi. Nije potrebna nikakva posebna preporuka za doziranje u starijih osoba.

##### Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre mogu primiti preporučenu početnu dozu. Ipak, Dasatinib Alpha-Medical se mora koristiti s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

##### Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena klinička ispitivanja dasatiniba u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega (ispitivanje u bolesnika s novodijagnosticiranom KML u kroničnoj fazi isključilo je bolesnike s koncentracijom kreatinina u serumu koja je bila >3 puta veća od gornje granice normalnog raspona, a ispitivanja u bolesnika s KML u kroničnoj fazi koji ne podnose ili su otporni na prethodnu terapiju imatinibom isključila su bolesnike s koncentracijom kreatinina u serumu koja je bila >1,5 puta veća od gornje granice normalnog raspona). Budući da je bubrežni klirens dasatiniba i njegovih metabolita <4%, u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom ne očekuje se smanjenje ukupnog klirensa iz tijela.

#### Način primjene

Dasatinib Alpha-Medical se mora primijeniti peroralno.

Filmom obložene tablete ne smiju se drobiti, rezati niti žvakati, kako bi se održala dosljednost doziranja i smanjio rizik dodira s kožom; moraju se progutati cijele. Filmom obložene tablete ne smiju se otapati jer je izloženost lijeku u bolesnika koji uzmu rastopljenu tabletu manja nego u onih koji progutaju cijelu tabletu. Za pedijatrijske bolesnike s Ph+ KML u kroničnoj fazi i Ph+ ALL te odrasle bolesnike s KML u kroničnoj fazi koji ne mogu progutati tablete dostupan je i dasatinib prašak za oralnu suspenziju.

Dasatinib Alpha-Medical se može uzimati uz obrok ili bez njega, ali se mora uzimati uvijek dosljedno ili ujutro ili navečer (vidjeti dio 5.2). Dasatinib Alpha-Medical se ne smije uzimati s grejpom ni sokom od grejpa (vidjeti dio 4.5).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Klinički značajne interakcije

Dasatinib je supstrat i inhibitor citokroma P450 (CYP) 3A4. Stoga postoji mogućnost interakcije s drugim istodobno primijenjenim lijekovima koji se metaboliziraju primarno preko CYP3A4 ili moduliraju aktivnost tog enzima (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena dasatiniba i lijekova ili tvari koje potentno inhibiraju CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, eritromicin, klaritromicin, ritonavir, telitromicin, sok od grejpa) može povećati izloženost dasatinibu. Stoga se u bolesnika koji primaju dasatinib ne preporučuje istodobna primjena potentnih

inhibitora CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena dasatiniba i lijekova koji induciraju CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital ili biljni pripravci koji sadrže *Hypericum perforatum*, također poznatu pod imenom „gospina trava“) mogu znatno smanjiti izloženost dasatinibu i time povećati rizik od neuspjeha liječenja. Stoga je u bolesnika koji primaju dasatinib potrebno odabrati alternativne lijekove s manjim potencijalom za indukciju CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena dasatiniba i supstrata CYP3A4 može povećati izloženost supstratu CYP3A4. Stoga je potreban oprez kada se dasatinib primjenjuje istodobno sa supstratima CYP3A4 koji imaju uzak terapijski indeks, kao što su astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozyd, kinidin, bepridil ili ergot alkaloidi (ergotamin, dihidroergotamin) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena dasatiniba i antagonista histaminskih H2 receptora (npr. famotidin), inhibitora protonske pumpe (npr. omeprazol) ili aluminijevog hidroksida/magnezijevog hidroksida može smanjiti izloženost dasatinibu. Zbog toga se ne preporučuje istodobna primjena antagonista H2 receptora i inhibitora protonske pumpe, dok se pripravci s aluminijevim hidroksidom ili magnezijevim hidroksidom moraju primijeniti najmanje 2 sata prije ili 2 sata poslije primjene dasatiniba (vidjeti dio 4.5).

#### Posebne populacije

Prema podacima iz farmakokinetičkih ispitivanja jednokratne doze bolesnici s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre mogu primiti preporučenu početnu dozu (vidjeti dio 5.2). Zbog ograničenja ovog kliničkog ispitivanja, oprez je potreban pri primjeni dasatiniba kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom.

#### Važne nuspojave

##### Mijelosupresija

Liječenje dasatinibom povezano je s anemijom, neutropenijom i trombocitopenijom. Njihova je pojava ranija i češća u bolesnika u uznapređenoj fazi KML ili Ph+ ALL nego u onih u kroničnoj fazi KML. U odraslih bolesnika u uznapređenoj fazi KML ili Ph+ ALL liječenih dasatinibom u monoterapiji, potrebno je raditi kompletnu krvnu sliku svakog tjedna tijekom prva 2 mjeseca liječenja, a nakon toga jedanput mjesečno ili prema kliničkoj indikaciji. U odraslih i pedijatrijskih bolesnika s KML u kroničnoj fazi, kompletnu krvnu sliku treba raditi svaka 2 tjedna tijekom 12 tjedana, a zatim svaka 3 mjeseca nakon toga ili prema kliničkoj indikaciji. U pedijatrijskih bolesnika s Ph+ ALL liječenih dasatinibom u kombinaciji s kemoterapijom kompletnu krvnu sliku treba napraviti prije početka svakog bloka kemoterapije i prema kliničkoj indikaciji. Tijekom konsolidacijskih blokova kemoterapije kompletnu krvnu sliku treba raditi svaka 2 dana do oporavka (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Mijelosupresija je obično reverzibilna i najčešće se zbrinjava privremenim prekidom primjene ili smanjenjem doze dasatiniba.

##### Krvarenje

U bolesnika s KML u kroničnoj fazi (n=548), 5 bolesnika (1%) koji su primali dasatinib imali su 3. ili 4. stupanj krvarenja. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s KML u uznapređenoj fazi koji su primali preporučenu dozu dasatiniba (n=304), teško krvarenje u središnji živčani sustav (CNS) nastupilo je u 1% bolesnika. Jedan je slučaj imao smrtni ishod i bio je povezan s trombocitopenijom 4. stupnja prema općim kriterijima toksičnosti (engl. *Common Toxicity Criteria* - CTC). Gastrointestinalno krvarenje 3. ili 4. stupnja nastupilo je u 6% bolesnika s KML u uznapređenoj fazi i općenito je zahtijevalo prekid liječenja i primjenu transfuzije. Druga krvarenja 3. ili 4. stupnja javila su se u 2% bolesnika s KML u uznapređenoj fazi. U tih bolesnika većina nuspojava povezanih s krvarenjima bila je povezana s trombocitopenijom 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.8). Dodatno, određivanje trombocita *in vitro* i *in vivo* sugerira da liječenje dasatinibom reverzibilno utječe na aktivaciju trombocita.

Nužno je biti na oprezu ako bolesnici moraju uzimati lijekove koji inhibiraju funkciju trombocita ili antikoagulanse.

#### Zadržavanje tekućine

Dasatinib je povezan sa zadržavanjem tekućine. U kliničkom ispitivanju faze III u bolesnika s novodijagnosticiranom KML u kroničnoj fazi, nakon najmanje 60 mjeseci praćenja, 3. ili 4. stupanj zadržavanja tekućine bio je zabilježen u 13 bolesnika (5%) u skupini liječenoj dasatinibom te u 2 bolesnika (1%) u skupini liječenoj imatinibom (vidjeti dio 4.8). Među svim bolesnicima s KML u kroničnoj fazi liječenima dasatinibom, teško zadržavanje tekućine primijećeno je u 32 bolesnika (6%) koja su dasatinib primala u preporučenoj dozi (n=548). U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s KML u uznapredovaloj fazi ili pH+ ALL koji su primali dasatinib u preporučenoj dozi (n=304), zadržavanje tekućine 3. ili 4. stupnja bilo je prijavljeno u 8% bolesnika, uključujući pleuralni izljev 3. ili 4. stupnja u 7% i perikardijalni izljev 3. ili 4. stupnja u 1% bolesnika. Među tim je bolesnicima plućni edem 3. ili 4. stupnja bio prijavljen u 1% bolesnika, jednako kao i plućna hipertenzija.

U bolesnika koji razviju simptome koji upućuju na pleuralni izljev, kao što su dispneja ili suhi kašalj, mora se napraviti rendgensku snimku pluća. Pleuralni izljev stupnja 3. ili 4. može zahtijevati izvođenje torakocenteze i terapiju kisikom. Nuspojave zadržavanja tekućine uglavnom su bile zbrinute uvođenjem potpornih mjera koje su uključivale primjenu diuretika i kratkotrajnu primjenu steroida (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). U bolesnika u dobi od 65 ili više godina veća je vjerojatnost pleuralnog izljeva, dispneje, kašlja, perikardijalnog izljeva i kongestivnog zatajenja srca nego u mlađih bolesnika, pa stoga stariji bolesnici moraju biti strogo nadzirani. U bolesnika s pleuralnim izljevom prijavljeni su i slučajevi hilotoraksa (vidjeti dio 4.8).

#### Plućna arterijska hipertenzija (PAH)

Prijavljen je PAH (prekapilarna plućna arterijska hipertenzija potvrđena kateterizacijom desne strane srca) povezan s liječenjem dasatinibom (vidjeti dio 4.8). U ovim je slučajevima PAH bio zabilježen nakon početka terapije dasatinibom, uključujući i nakon više od jedne godine liječenja.

Prije početka liječenja dasatinibom bolesnike se mora pregledati na znakove i simptome eventualnih podležćih bolesti srca ili pluća. Na početku liječenja mora se napraviti ultrazvuk srca u svakog bolesnika u kojeg postoje simptomi bolesti srca te razmotriti potrebu ultrazvuka srca u bolesnika u kojih postoje rizični faktori za bolesti srca ili pluća. U bolesnika koji razviju dispneju i umor nakon početka terapije mora se razmotriti uobičajena etiologija tih simptoma, uključujući pleuralni izljev, plućni edem, anemiju ili infiltraciju pluća. U skladu s preporukama za liječenje nehematoloških nuspojava (vidjeti dio 4.2), za vrijeme ove evaluacije mora se smanjiti dozu dasatiniba ili prekinuti njegovu primjenu. Ako se ne pronađe objašnjenje ili uzrok ili ako nema poboljšanja na smanjenje doze ili prekid terapije, mora se razmotriti dijagnozu PAH-a. Dijagnostička obrada mora slijediti i biti u skladu sa standardnim smjernicama. Ako se potvrdi PAH, primjena dasatiniba mora se trajno prekinuti. Praćenje bolesnika mora biti u skladu sa standardnim smjernicama. Nakon prestanka terapije dasatinibom u bolesnika s PAH-om koji su primali dasatinib opažena su poboljšanja hemodinamskih i kliničkih parametara.

#### Produženje QT intervala

Podaci iz ispitivanja *in vitro* pokazuju da dasatinib može produžiti repolarizaciju srčane klijetke (QT interval) (vidjeti dio 5.3). Od 258 bolesnika liječenih dasatinibom i 258 bolesnika liječenih imatinibom u ispitivanju faze III terapije novodijagnosticirane KML u kroničnoj fazi, nakon najmanje 60 mjeseci praćenja, po 1 bolesnik (< 1%) u svakoj skupini imao je produljenje QTc intervala koje je bilo prijavljeno kao nuspojava. Medijan promjene QTcF u odnosu na početnu vrijednost iznosio je 3,0 msek u bolesnika liječenih dasatinibom u odnosu na 8,2 msek u bolesnika liječenih imatinibom. Po jedan



bolesnik (<1%) u svakoj skupini imao je QTcF >500 msek. U 865 bolesnika s leukemijom koji su bili liječeni dasatinibom u kliničkim ispitivanjima faze II, prosječne promjene od početnih vrijednosti QTc intervala prema Fridericija metodi (QTcF) iznosile su 4-6 msek; gornje granice 95% intervala pouzdanosti za sve prosječne promjene u odnosu na početne vrijednosti bile su <7 msek (vidjeti dio 4.8).

Produženja QTc intervala bila su prijavljena kao nuspojava u 15 (1%) od 2182 bolesnika koji ne podnose ili su otporni na prethodnu terapiju imatinibom, a koji su primali dasatinib u kliničkim ispitivanjima. U 21 bolesnika (<1%) zabilježen je QTcF >500 msek.

Dasatinib se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji imaju ili u kojih se može razviti produženje QTc intervala. To uključuje bolesnike s hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom, bolesnike s kongenitalnim sindromom dugog QT intervala, bolesnike koji uzimaju antiaritmike ili druge lijekove koji mogu dovesti do produženja QT intervala te bolesnike na kumulativno visokoj dozi antraciklinske terapije. Hipokalijemija ili hipomagnezijemija moraju se korigirati prije primjene dasatiniba.

#### Srčane nuspojave

Dasatinib je ispitivan u randomiziranom kliničkom ispitivanju u 519 bolesnika s novodijagnosticiranom KML u kroničnoj fazi u koje su bili uključeni bolesnici s postojećom srčanom bolešću. Srčane nuspojave kao što su kongestivno zatajivanje srca/srčana disfunkcija, perikardijalni izljev, aritmije, palpitacije, produljenje QT intervala i infarkt miokarda (uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom) bile su zabilježene u bolesnika koji su uzimali dasatinib. Srčane nuspojave bile su češće u bolesnika s rizičnim faktorima ili srčanom bolešću u anamnezi. Bolesnici s rizičnim faktorima (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest) ili srčanom bolešću u anamnezi (npr. prethodna perkutana koronarna intervencija, potvrđena bolest koronarnih arterija) moraju se pažljivo nadzirati zbog kliničkih znakova i simptoma koji upućuju na disfunkciju srca, kao što su bol u prsištu, nedostatak zraka i dijaforeza.

Ako se razviju ti klinički znakovi ili simptomi, liječnicima se savjetuje da privremeno prekinu primjenu dasatiniba i razmotre potrebu za primjenom neke druge terapije specifične za KML. Nakon povlačenja tih znakova i simptoma, a prije nastavka liječenja dasatinibom, mora se izvršiti procjena srčane funkcije. Dasatinib se može nastaviti primjenjivati u prethodnoj dozi u slučaju da su nuspojave bile blage/umjerene ( $\leq 2$  stupnja) ili u smanjenoj dozi u slučaju teških nuspojava ( $\geq 3$  stupnja) (vidjeti dio 4.2). Bolesnike u kojih se nastavlja liječenje mora se periodički kontrolirati.

Bolesnici s nekontroliranom ili značajnom kardiovaskularnom bolešću nisu bili uključeni u klinička ispitivanja.

#### Trombotska mikroangiopatija (TMA)

Inhibitori BCR-ABL tirozin kinaze povezani su s trombotičnom mikroangiopatijom (TMA), uključujući pojedinačne slučajeve prijavljene kod primjene dasatiniba (vidjeti dio 4.8). Ako laboratorijski ili klinički nalazi u bolesnika koji prima dasatinib upućuju na TMA, potrebno je prekinuti liječenje dasatinibom i provesti temeljitu ocjenu radi utvrđivanja TMA, uključujući određivanje aktivnosti enzima ADAMTS13 i prisutnosti protutijela na ADAMTS13. Ako je razina protutijela na ADAMTS13 povišena, a aktivnost enzima ADAMTS13 niska, liječenje dasatinibom ne smije se nastaviti.

#### Ponovna aktivacija hepatitisa B

U bolesnika koji su kronični nositelji virusa hepatitisa B pojavila se ponovna aktivacija tog virusa nakon što su primili inhibitore BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim je slučajevima došlo do akutnog zatajenja jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda. Bolesnike je potrebno testirati na infekciju HBV-om prije početka liječenja lijekom Dasatinib Alpha-Medical. Prije početka liječenja bolesnika s pozitivnim serološkim nalazima na hepatitis B (uključujući one s aktivnom bolešću) te

za bolesnike za koje se pokaže da su pozitivni na HBV tijekom liječenja, potrebno je savjetovati se sa stručnjacima za bolesti jetre i liječenje hepatitisa B. Nositelje virusa HBV kojima je potrebno liječenje lijekom Dasatinib Alpha-Medical, potrebno je pažljivo nadzirati radi utvrđivanja eventualnih znakova i simptoma aktivne infekcije HBV-om tijekom terapije te nekoliko mjeseci nakon završetka terapije (vidjeti dio 4.8).

#### Učinci na rast i razvoj u pedijatrijskih bolesnika

U ispitivanjima dasatiniba provedenima u pedijatrijskih bolesnika s Ph+ KML u kroničnoj fazi koji su bili otporni na imatinib/nisu podnosili imatinib i prethodno neliječenih pedijatrijskih bolesnika s Ph+ KML u kroničnoj fazi, lijekom uzrokovani štetni događaji povezani s rastom i razvojem kostiju su nakon najmanje 2 godine liječenja prijavljeni u 6 (4,6%) bolesnika, a jedan od njih bio je teškog intenziteta (zastoj u rastu 3. stupnja). Tih 6 slučajeva uključivalo je slučajeve kasnog srastanja epifize, osteopenije, zastoja u rastu i ginekomastije (vidjeti dio 5.1). Ove je rezultate teško tumačiti u kontekstu kroničnih bolesti kao što je KML i zahtijevaju dugoročno praćenje.

U ispitivanjima dasatiniba u kombinaciji s kemoterapijom provedenima u pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranim Ph+ ALL, lijekom uzrokovani štetni događaji povezani s rastom i razvojem kostiju su nakon najviše 2 godine liječenja prijavljeni u 1 (0,6%) bolesnika. Radilo se o osteopeniji 1. stupnja.

Zaostajanje u rastu primijećeno je u pedijatrijskih bolesnika liječenih dasatinibom u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Nakon najviše 2 godine liječenja, zabilježen je silazni trend u očekivanoj visini, za isti stupanj koji je zabilježen kod primjene samo kemoterapije, bez utjecaja na očekivanu tjelesnu težinu i indeks tjelesne mase (engl. body mass index, BMI) te bez povezanosti s hormonskim poremećajima ili drugim odstupanjima u rezultatima laboratorijskih parametara. Preporučuje se praćenje rasta i razvoja kostiju u pedijatrijskih bolesnika.

#### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Djelatne tvari koje mogu povećati koncentraciju dasatiniba u plazmi

*In vitro* ispitivanja pokazuju da je dasatinib supstrat enzima CYP3A4. Istodobna primjena dasatiniba i lijekova ili tvari koje su potentni inhibitori CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, eritromicin, klaritromicin, ritonavir, telitromicin, sok od grejpa) može povećati izloženost dasatinibu. Stoga se u bolesnika koji primaju dasatinib ne preporučuje sistemska primjena potentnog inhibitora CYP3A4 (vidjeti dio 4.2).

Na temelju ispitivanja *in vitro*, vezanje dasatiniba za proteine plazme pri klinički značajnim koncentracijama iznosi oko 96%. Nisu provedena ispitivanja kojima bi se mogle utvrditi interakcije dasatiniba s lijekovima vezanima na proteine. Nije poznato u kojoj mjeri dasatinib može istisnuti druge lijekove iz veze s bjelancevinama i obrnuto te koliki to ima klinički značaj.

#### Djelatne tvari koje mogu smanjiti koncentraciju dasatiniba u plazmi

Kad se dasatinib primijenio nakon 8 dana svakodnevne primjene 600 mg rifampicina, potentnog induktora CYP3A4, AUC dasatiniba smanjio se za 82%. Drugi lijekovi koji induciraju aktivnost CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili biljni pripravci koji sadrže *Hypericum perforatum*, poznatu i kao „gospina trava“) također mogu pojačati metabolizam i smanjiti koncentraciju dasatiniba u

plazmi. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena potentnih induktora CYP3A4 i dasatiniba. U bolesnika u kojih je indicirana primjena rifampicina ili drugih induktora CYP3A4 moraju se koristiti alternativni lijekovi koji slabije induciraju taj enzim. Dopuštena je istodobna primjena dasatiniba s deksametazonom, slabim induktorom CYP3A4; kod istodobne primjene s deksametazonom očekuje se smanjenje AUC dasatiniba za približno 25%, što vjerojatno nije klinički značajno.

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

Dugotrajna supresija sekrecije želučane kiseline antagonistima H<sub>2</sub> receptora ili inhibitorima protonske pumpe (npr. famotidin ili omeprazol) vjerojatno će smanjiti izloženost dasatinibu. U ispitivanju pojedinačne doze u zdravih ispitanika, primjenom famotidina 10 sati prije pojedinačne doze dasatiniba smanjila se izloženost dasatinibu za 61%. U ispitivanju 14 zdravih ispitanika, jednokratna primjena doze dasatiniba od 100 mg 22 sata nakon četverodnevne primjene doze omeprazola od 40 mg u stanju dinamičke ravnoteže smanjila je AUC dasatiniba za 43%, a C<sub>max</sub> dasatiniba za 42%. U bolesnika koji primaju dasatinib mora se razmotriti primjena antacida umjesto antagonista H<sub>2</sub> receptora ili inhibitora protonske pumpe (vidjeti dio 4.4).

#### Antacidi

Neklinički podaci pokazuju da topljivost dasatiniba ovisi o pH. U zdravih je ispitanika istodobna primjena antacida od aluminijevog hidroksida ili magnezijevog hidroksida i dasatiniba smanjila AUC dasatiniba nakon pojedinačne doze za 55% te C<sub>max</sub> za 58%. Međutim, kad su antacidi bili primijenjeni 2 sata prije pojedinačne doze dasatiniba, nisu bile opažene nikakve značajne promjene u koncentraciji dasatiniba ili izloženosti dasatinibu. Stoga se antacidi mogu primijeniti najmanje 2 sata prije ili 2 sata poslije primjene dasatiniba (vidjeti dio 4.4).

#### Djelatne tvari čije su koncentracije u plazmi promijenjene zbog dasatiniba

Istodobna primjena dasatiniba i supstrata CYP3A4 može povisiti izloženost supstratu CYP3A4. U ispitivanju u zdravih ispitanika, pojedinačna doza od 100 mg dasatiniba povećala je AUC i C<sub>max</sub> izloženosti simvastatinu, poznatom supstratu CYP3A4, za 20% odnosno za 37%. Ne može se isključiti mogućnost da su takvi učinci još veći nakon višestrukih doza dasatiniba. Zbog toga se supstrate CYP3A4 za koje se zna da imaju uski terapijski indeks (npr. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoqid, kinidin, bepridil ili ergot alkaloidi [ergotamin, dihidroergotamin]) mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji primaju dasatinib (vidjeti dio 4.4).

Podaci iz ispitivanja *in vitro* pokazuju da postoji i potencijalni rizik od interakcije sa supstratima CYP2C8, kao što su glitazoni.

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene u reproduktivnoj dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Muškarci i žene u reproduktivnoj dobi koji su spolno aktivni trebaju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja.

#### Trudnoća

Iskustva u ljudi ukazuju na sumnju da dasatinib uzrokuje kongenitalne malformacije uključujući oštećenje neuralne cijevi i štetan farmakološki učinak na fetus ako se primjenjuje tijekom trudnoće. Ispitivanja u životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Dasatinib Alpha-Medical se ne smije uzimati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje dasatinibom. U slučaju da se Dasatinib Alpha-Medical primjenjuje tijekom trudnoće, bolesnicu se

mora informirati o potencijalnim rizicima za fetus.

#### Dojenje

Informacije o izlučivanju dasatiniba u majčino mlijeko u ljudi ili životinja nedostatne su ili ograničene. Fizikalno-kemijski i dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci ukazuju na to da se dasatinib u ljudi izlučuje u majčino mlijeko i ne može se isključiti rizik za dojenče.

Za vrijeme liječenja lijekom Dasatinib Alpha-Medical dojenje se mora prekinuti.

#### Plodnost

U ispitivanjima na životinjama liječenje dasatinibom nije utjecalo na plodnost mužjaka ni ženki štakora (vidjeti dio 5.3). Liječnici i drugi zdravstveni radnici trebaju savjetovati muškarce odgovarajuće dobi o mogućim učincima lijeka Dasatinib Alpha-Medical na plodnost. To savjetovanje može uključivati razmatranje mogućnosti pohranjivanja sperme.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Dasatinib Alpha-Medical malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike se mora upozoriti na nuspojave poput omaglice ili zamagljenog vida, koje se mogu javiti tijekom liječenja dasatinibom. Stoga se mora preporučiti oprez pri upravljanju vozilima i radu na strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Podaci navedeni u nastavku odražavaju izloženost dasatinibu u monoterapiji u svim dozama koje su se ispitivale u kliničkim ispitivanjima (N=2900), a obuhvaćaju 324 odrasla bolesnika s novodijagnosticiranim KML u kroničnoj fazi, 2388 odraslih bolesnika s Ph+ ALL ili KML u kroničnoj ili uznapredovaloj fazi koji su bili otporni na imatinib ili ga nisu podnosili te 188 pedijatrijskih bolesnika. U 2712 odraslih bolesnika s KML u kroničnoj fazi, KML u uznapredovaloj fazi ili Ph+ ALL, medijan trajanja liječenja iznosio je 19,2 mjeseca (raspon 0-93,2 mjeseca).

U randomiziranom ispitivanju provedenom u bolesnika s novodijagnosticiranim KML u kroničnoj fazi, medijan trajanja liječenja iznosio je približno 60 mjeseci. Medijan trajanja liječenja u 1618 odraslih bolesnika s KML u kroničnoj fazi iznosio je 29 mjeseci (raspon 0-92,9 mjeseci). Medijan trajanja liječenja u 1094 odrasla bolesnika s KML u uznapredovaloj fazi ili Ph+ ALL iznosio je 6,2 mjeseca (raspon 0-93,2 mjeseca). Medijan trajanja liječenja među 188 bolesnika u pedijatrijskim ispitivanjima iznosio je 26,3 mjeseca (raspon 0-99,6 mjeseci). U podskupini od 130 pedijatrijskih bolesnika s KML u kroničnoj fazi liječenih dasatinibom, medijan trajanja liječenja iznosio je 42,3 mjeseca (raspon 0,1-99,6 mjeseci).

Većina bolesnika koji su primali dasatinib u nekom je trenutku tijekom liječenja razvila nuspojave. U cjelokupnoj populaciji od 2712 odraslih ispitanika liječenih dasatinibom, u njih 520 (19%) nastupile su nuspojave koje su dovele do prekida liječenja.

Cjelokupan sigurnosni profil dasatiniba u pedijatrijskoj populaciji s Ph+ KML u kroničnoj fazi bio je sličan onome u odrasloj populaciji, neovisno o formulaciji, s time da u pedijatrijskih bolesnika nisu prijavljeni slučajevi perikardijalnog izljeva, pleuralnog izljeva, plućnog edema ni plućne hipertenzije. Od 130 pedijatrijskih ispitanika s KML u kroničnoj fazi liječenih dasatinibom, u 2 (1,5%) bolesnika javile su se nuspojave koje su dovele do prekida liječenja.

#### Tablični popis nuspojava

Sljedeće su nuspojave, osim promjena u laboratorijskim nalazima, bile prijavljene u bolesnika liječenih dasatinibom kao monoterapijom u kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet (Tablica 5). Nuspojave su prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalost se definira na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka nakon stavljanja lijeka u promet).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 5: Tablični sažetak nuspojava**

<b>Infekcije i infestacije</b>	
<i>Vrlo često</i>	infekcije (uključujući bakterijske, virusne, gljivične, nespecificirane)
<i>Često</i>	upala pluća (uključujući bakterijsku, virusnu i gljivičnu), infekcije/upale gornjih dišnih putova, infekcija herpes virusom (uključujući citomegalovirus - CMV), infektivni enterokolitis, sepsa (uključujući manje česte slučajeve sa
<i>Nepoznato</i>	ponovna aktivacija hepatitisa B
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
<i>Vrlo često</i>	mijelosupresija (uključujući anemiju, neutropeniju, trombocitopeniju)
<i>Često</i>	febrilna neutropenija
<i>Manje često</i>	limfadenopatija, limfopenija
<i>Rijetko</i>	aplazija čiste crvene krvne loze
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
<i>Manje često</i>	preosjetljivost (uključujući nodozni eritem)
<i>Rijetko</i>	anafilaktički šok
<b>Endokrini poremećaji</b>	
<i>Manje često</i>	hipotireoza
<i>Rijetko</i>	hipertireoza, tireoiditis
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
<i>Često</i>	poremećaji apetita <sup>d</sup> , hiperuricemija
<i>Manje često</i>	sindrom lize tumora, dehidracija, hipoalbuminemija, hiperkolesterolemija
<i>Rijetko</i>	šećerna bolest
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
<i>Često</i>	depresija, nesanicna
<i>Manje često</i>	anksioznost, konfuzno stanje, afektivna labilnost, smanjeni libido
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
<i>Vrlo često</i>	glavobolja
<i>Često</i>	neuropatija (uključujući perifernu neuropatiju), omaglica, disgeuzija,
<i>Manje često</i>	krvarenje u središnji živčani sustav*, sinkope, tremor, amnezija, poremećaj ravnoteže
<i>Rijetko</i>	moždani udar, tranzitorna ishemijska ataka, konvulzije, optički neuritis, paraliza VII moždanog živca, demencija, ataksija
<b>Poremećaji oka</b>	
<i>Često</i>	poremećaji vida (uključujući smetnje vida, zamagljen vid i smanjena oštrina vida), suhoća oka
<i>Manje često</i>	smetnje vida, konjunktivitis, fotofobija, pojačano suzenje
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
<i>Često</i>	tinitus
<i>Manje često</i>	gubitak sluha, vrtoglavica

<b>Srčani poremećaji</b>	
<i>Često</i>	kongestivno zatajenje srca/srčana disfunkcija* , perikardijalni izljev* , aritmije (uključujući tahikardiju), palpitacije
<i>Manje često</i>	infarkt miokarda (uključujući smrtni ishod)*, elektrokardiografski vidljivo produženje QT intervala*, perikarditis, ventrikularna aritmija (uključujući ventrikularnu tahikardiju), angina pectoris, kardiomegalija, abnormalnosti T-vala na elektrokardiogramu, povišene vrijednosti troponina
<i>Rijetko</i>	plućno srce, miokarditis, akutni koronarni sindrom, srčani zastoj, produljenje PR intervala na elektrokardiogramu, bolest koronarnih arterija
<i>Nepoznato</i>	fibrilacija atrijska/ undulacija atrijska
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
<i>Vrlo često</i>	krvarenje*
<i>Često</i>	hipertenzija, naleti crvenila
<i>Manje često</i>	hipotenzija, tromboflebitis, tromboza
<i>Rijetko</i>	duboka venska tromboza, embolija, livedo reticularis
<i>Nepoznato</i>	trombotična mikroangiopatija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</b>	
<i>Vrlo često</i>	pleuralni izljev*, dispneja
<i>Često</i>	plućni edem*, plućna hipertenzija*, plućni infiltrati, pneumonitis, kašalj
<i>Manje često</i>	plućna arterijska hipertenzija, bronhospazam, astma, hilotoraks*
<i>Rijetko</i>	plućna embolija, akutni respiratorni distress sindrom
<i>Nepoznato</i>	intersticijska bolest pluća
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
<i>Vrlo često</i>	proljevanje, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu
<i>Često</i>	gastrointestinalno krvarenje*, kolitis (uključujući neutropenijski kolitis), gastritis, upala sluznica (uključujući mukozitis/stomatitis), dispepsija, distenzija abdomena, konstipacija, poremećaji mekih tkiva usne šupljine
<i>Manje često</i>	pankreatitis (uključujući akutni pankreatitis), ulkus u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta, ezofagitis, ascites*, analna fisura, disfagija, gastroezofagealna refluksna bolest
<i>Rijetko</i>	gastroenteropatija s gubitkom proteina, ileus, analna fistula
<i>Nepoznato</i>	fatalno gastrointestinalno krvarenje *
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
<i>Manje često</i>	hepatitis, kolecistitis, kolestaza
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
<i>Vrlo često</i>	kožni osip <sup>e</sup>
<i>Često</i>	alopecija, dermatitis (uključujući ekcem), pruritus, akne, suha koža, urtikarija, hiperhidroza
<i>Manje često</i>	neutrofilna dermatoza, fotosenzibilnost, poremećaj pigmentacije, panikulitis, kožni ulkus, bulozna stanja, poremećaj noktiju, sindrom palmarno plantarne eritrodizestezijske (sindrom šake i stopala), poremećaj kose
<i>Rijetko</i>	leukocitoklastični vaskulitis, kožna fibroza
<i>Nepoznato</i>	Stevens-Johnson sindrom
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i veznog tkiva</b>	
<i>Vrlo često</i>	mišićno-koštana bol
<i>Često</i>	artralgija, mialgija, mišićna slabost, mišićno-koštana ukočenost, spazam mišića
<i>Manje često</i>	rabdomioliza, osteonekroza, upala mišića, tendinitis, artritis
<i>Rijetko</i>	kasno srastanje epifiza, zastoj u rastu
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	

<i>Manje često</i>	oštećenje funkcije bubrega (uključujući zatajenje bubrega), učestalo mokrenje, proteinurija
<i>Nepoznato</i>	nefrotski sindrom
<b>Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje</b>	
<i>Rijetko</i>	abortus
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
<i>Manje često</i>	ginekomastija, menstrualni poremećaj
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
<i>Vrlo često</i>	periferni edem <sup>1</sup> , umor, pireksija, edem lica
<i>Često</i>	astenija, bol, bol u prsištu, generalizirani edem*, zimice
<i>Manje često</i>	malaksalost, drugi površinski edemi <sup>1</sup>
<i>Rijetko</i>	poremećaj hoda
<b>Pretrage</b>	
<i>Često</i>	smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine
<i>Manje često</i>	povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze, povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	
<i>Često</i>	kontuzije

<sup>a</sup> Uključuje smanjen apetit, brz nastup osjećaja sitosti, pojačan apetit

<sup>b</sup> Uključuje krvarenje u središnji živčani sustav, cerebralni hematoma, cerebralno krvarenje, ekstraduralni hematoma, intrakranijalno krvarenje, hemoragijski moždani udar, subarahnoidalno krvarenje, subduralni hematoma i subduralno krvarenje.

<sup>c</sup> Uključuje povišene vrijednosti natriuretskog peptida tipa B (moždani natriuretski peptid), ventrikularnu disfunkciju, disfunkciju lijeve klijetke, disfunkciju desne klijetke, srčano zatajenje, akutno zatajenje srca, kronično zatajenje srca, kongestivno zatajenje srca, kardiomiopatiju, kongestivnu kardiomiopatiju, dijastoličku disfunkciju, smanjenje ejskijske frakcije i zatajenje klijetke, zatajenje lijeve klijetke, zatajenje desne klijetke i ventrikularnu hipokineziju.

<sup>d</sup> Isključuje gastrointestinalno krvarenje i krvarenje u središnji živčani sustav; ove su nuspojave prijavljene prema organskom sustavu pod poremećajima probavnog sustava odnosno poremećajima živčanog sustava.

<sup>e</sup> Uključuje medikamentoznu erupciju, eritem, multiformni eritem, eritrozu, eksfolijativni osip, generalizirani eritem, genitalni osip, toplinski osip, milia, milijariju, pustuloznu psorijazu, osip, eritematozni osip, folikularni osip, generalizirani osip, makularni osip, makulopapulozni osip, papulozni osip, pruritički osip, pustulozni osip, vezikularni osip, ljuštenje kože, nadraženost kože, toksičnu kožnu erupciju, vezikularnu urtikariju i vaskulitični osip.

<sup>f</sup> Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su pojedinačni slučajevi Stevens-Johnson sindroma. Nije se moglo utvrditi da li je ta mukokutana nuspojava direktno povezana s dasatinibom ili s istodobno primjenjivanim lijekovima.

<sup>g</sup> Mišićno koštana bol prijavljena tijekom liječenja ili nakon njegova prekida.

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

<sup>i</sup> Gravitacijski edem, lokalizirani edem, periferni edem.

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

<sup>k</sup> Preopterećenje tekućinom, zadržavanje tekućine, gastrointestinalni edem, generalizirani edem, periferno oticanje, edem, edem zbog srčane bolesti, perinefritički izljev, postproceduralni edem, visceralni edem.

<sup>l</sup> Oticanje genitalija, edem na mjestu incizije, genitalni edem, edem penisa, oticanje penisa, edem skrotuma, oticanje kože,

oticanje testisa, vulvovaginalno oticanje.

\* Za detaljnije informacije, vidjeti dio Opis odabranih nuspojava.

## Opis odabranih nuspojava

### Mijelosupresija

Liječenje lijekom Dasatinib Alpha-Medical povezano je s anemijom, neutropenijom i trombocitopenijom. Te se promjene ranije i češće javljaju u bolesnika s KML u uznapredovaloj fazi i bolesnika s Ph+ ALL nego u bolesnika s KML u kroničnoj fazi (vidjeti dio 4.4).

### Krvarenje

U bolesnika koji su uzimali dasatinib zabilježene su nuspojave krvarenje povezane s lijekom u rasponu od petehija i epistakse do gastrointestinalnog krvarenja i krvarenja u središnji živčani sustav (CNS) 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.4).

### Zadržavanje tekućine

Razne nuspojave poput pleuralnog izljeva, ascitesa, plućnog edema i perikardijalnog izljeva sa ili bez površinskih edema mogu se zajednički opisati kao “zadržavanje tekućine”. Nakon najmanje 60 mjeseci praćenja u ispitivanju provedenom u bolesnika s novodijagnosticiranim KML u kroničnoj fazi, nuspojave zadržavanja tekućine uzrokovani primjenom dasatiniba uključivali su pleuralni izljev (28%), površinski edem (14%), plućnu hipertenziju (5%), generalizirani edem (4%) i perikardijalni izljev (4%). Kongestivno zatajenje srca/srčana disfunkcija i plućni edem prijavljeni su u < 2% bolesnika.

Kumulativna stopa pleuralnog izljeva (svih stupnjeva) uzrokovana primjenom dasatiniba tijekom vremena iznosila je 10% nakon 12 mjeseci, 14% nakon 24 mjeseca, 19% nakon 36 mjeseci, 24% nakon 48 mjeseci i 28% nakon 60 mjeseci. Ukupno je 46 bolesnika liječenih dasatinibom imalo rekurentne pleuralne izljeve. U 17 bolesnika zabilježene su 2 odvojene nuspojave, u njih 6 zabilježene su 3 nuspojave, u 18 bolesnika zabilježeno je 4 – 8 nuspojava, dok je u 5 bolesnika zabilježeno > 8 epizoda pleuralnog izljeva.

Medijan vremena do nastupa prvog pleuralnog izljeva 1. ili 2. stupnja uzrokovanog primjenom dasatiniba iznosio je 114 tjedana (raspon: 4 - 299 tjedana). Manje od 10% bolesnika s pleuralnim izljevom imalo je teške pleuralne izljeve (3. ili 4. stupnja) uzrokovane primjenom dasatiniba. Medijan vremena do nastupa prvog pleuralnog izljeva  $\geq$  3. stupnja uzrokovanog primjenom dasatiniba iznosio je 175 tjedana (raspon: 114 - 274 tjedana). Medijan trajanja pleuralnog izljeva (svih stupnjeva) uzrokovanoga primjenom dasatiniba iznosio je 283 dana (~40 tjedana).

Pleuralni izljev obično je bio reverzibilan te se zbrinjavao privremenim prekidom liječenja lijekom Dasatinib Alpha-Medical i primjenom diuretika ili drugim prikladnim mjerama potpornog liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Među bolesnicima liječenima dasatinibom koji su imali pleuralni izljev uzrokovan primjenom lijeka (n=73), u njih 45 (62%) privremeno je prekinuta primjena lijeka, dok je u 30 bolesnika (41%) smanjena doza. Uz to, 34 (47%) bolesnika primala su diuretike, 23 (32%) kortikosteroide, a njih 20 (27%) i kortikosteroide i diuretike. Devet (12%) bolesnika bilo je podvrgnuto terapijskoj torakocentezi.

Šest posto bolesnika liječenih dasatinibom prekinulo je liječenje zbog pleuralnog izljeva uzrokovanog primjenom lijeka. Pleuralni izljev nije utjecao na sposobnost bolesnika da postignu odgovor. Među bolesnicima s pleuralnim izljevom liječenima dasatinibom, njih 96% postiglo je cCCyR, 82% postiglo je MMR, a njih 50% postiglo je MR4,5 unatoč privremenom prekidu primjene lijeka ili prilagodbi doze.

Vidjeti dio 4.4 za više informacija o bolesnicima s KML u kroničnoj fazi i KML u uznapredovaloj fazi ili Ph+ ALL.

U bolesnika s pleuralnim izljevom prijavljeni su slučajevi hiloraksa. Neki su se slučajevi hiloraksa povukli nakon trajnog prekida primjene, privremenog prekida primjene ili smanjnja doze dasatiniba, no u većini slučajeva bilo je potrebno i dodatno liječenje.

### Plućna arterijska hipertenzija (PAH)

Prijavljena je PAH (prekapilarna plućna arterijska hipertenzija potvrđena desnostranom kateterizacijom srca) povezana s izloženošću dasatinibu. U tim je slučajevima PAH bio zabilježen nakon početka terapije dasatinibom, pa čak i nakon više od godine dana liječenja. Bolesnici s PAH prijavljenim tijekom liječenja dasatinibom često su istodobno uzimali druge lijekove ili imali komorbiditet uz osnovnu malignu bolest.



Nakon prekida primjene dasatiniba u bolesnika s PAH-om opažena su poboljšanja hemodinamskih i kliničkih parametara.

#### Produljenje QT intervala

U ispitivanju faze III u bolesnika s novodijagnosticiranom KML u kroničnoj fazi, nakon najmanje 12 mjeseci praćenja (vidjeti dio 4.4), jedan bolesnik (<1%) u skupini liječenoj dasatinibom imao je QTcF >500 msek. Nakon najmanje 60 mjeseci praćenja nije bilo dodatnih bolesnika s QTcF >500 msek.

U 5 kliničkih ispitivanja faze II u bolesnika koji ne podnose prethodnu terapiju imatinibom ili su rezistentni na imatinib učinjeni su EKG pregledi prije početka i za vrijeme trajanja liječenja u unaprijed određenim vremenskim točkama, uz centralno očitavanje nalaza, u svih 865 bolesnika koji su primali dasatinib u dozi od 70 mg dvaput dnevno. QT interval je bio korigiran za srčanu frekvenciju prema Fridericijinoj metodi. U svim vremenskim točkama nakon doze 8. dana, prosječna promjena u duljini QTcF intervala u odnosu na početnu iznosila je 4 -6 msek, uz gornju granicu 95% raspona pouzdanosti od <7 msek. Od 2182 bolesnika koji ne podnose prethodnu terapiju imatinibom ili su otporni na imatinib i primali su dasatinib u kliničkim ispitivanjima, 15 (1%) je imalo produljenje QTc intervala koje je zabilježeno kao nuspojava. Dvadeset jedan (1%) bolesnik imao je QTcF > 500 msek (vidjeti dio 4.4).

#### Srčane nuspojave

Bolesnike s rizičnim faktorima ili srčanom bolešću u anamnezi mora se pažljivo pratiti na znakove i simptome poremećaja srčane funkcije te ih se mora dijagnostički obraditi i liječiti na odgovarajući način (vidjeti dio 4.4).

#### Ponovna aktivacija hepatitisa B

Ponovna aktivacija hepatitisa B zabilježena je u vezi s inhibitorima BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim je slučajevima došlo do akutnog zatajenja jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju optimizacije doze faze III u bolesnika s KML u kroničnoj fazi koji ne podnose ili su otporni na prethodnu terapiju imatinibom (medijan trajanja liječenja bio je 30 mjeseci), incidencija pleuralnog izljeva i kongestivnog zatajenja srca/srčana disfunkcija bila je manja u skupini koja je primala dasatinib u dozi od 100 mg jedanput dnevno nego u skupini koja je primala dasatinib u dozi od 70 mg dvaput dnevno.

Manja učestalost mijelosupresije prijavljena je u skupini liječenoj dozom od 100 mg jednom dnevno (vidjeti niže pod Laboratorijski poremećaji). Medijan trajanja liječenja u skupini liječenoj dozom od 100 mg jedanput dnevno iznosio je 37 mjeseci (raspon: 1-91 mjesec). Kumulativne stope odabranih nuspojava prijavljenih u skupini liječenoj preporučenom početnom dozom od 100 mg jedanput dnevno prikazane su u Tablici 6a.

**Tablica 6a: Odabrane nuspojave prijavljene u ispitivanju optimizacije doze faze 3 (bolesnici s KML u kroničnoj fazi koji ne podnose imatinib ili su otporni na njega)<sup>a</sup>**

	Minimalno 2 godine praćenja	Minimalno 5 godina praćenja	Minimalno 7 godina praćenja
	Svi 3./4. stupnjevi stupanj	Svi 3./4. stupnjevi stupanj	Svi 3./4. stupnjevi stupanj
<b>Preporučeni pojam</b>	Postotak (%) bolesnika		

<b>Proljev</b>	27	2	28	2	28	2
<b>Zadržavanje tekućine</b>	34	4	42	6	48	7
Površinski edem	18	0	21	0	22	0
Pleuralni izljev	18	2	24	4	28	5
Generalizirani edem	3	0	4	0	4	0
Perikardijalni izljev	2	1	2	1	3	1
Plućna hipertenzija	0	0	0	0	2	1
<b>Krvarenje</b>	11	1	11	1	12	1
Gastrointestinalno	2	1	2	1	2	1

<sup>a</sup> Rezultati ispitivanja optimizacije doze faze 3 prijavljeni u populaciji liječenoj preporučenom početnom dozom od 100 mg jedanput dnevno (n=165)

U ispitivanju optimizacije doze faze III u bolesnika u uznapredovaloj fazi KML i Ph+ ALL, medijan trajanja liječenja bio je 14 mjeseci za fazu ubrzanja KML, 3 mjeseca za mijeloidnu blastnu krizu KML, 4 mjeseca za limfoidnu blastnu krizu KML i 3 mjeseca za Ph+ ALL. Odabrane nuspojave prijavljene uz primjenu preporučene početne doze od 140 mg jedanput dnevno prikazane su u Tablici 6b. Ispitivan je i režim liječenja dozom od 70 mg dvaput dnevno. Režim liječenja dozom od 140 mg jedanput dnevno pokazao je sličan profil djelotvornosti kao i režim liječenja dozom od 70 mg dvaput dnevno, ali je imao povoljniji profil sigurnosti.

**Tablica 6b: Odabrane nuspojave prijavljene u ispitivanju optimizacije doze faze III: uznapredovala faza KML i Ph+ ALL<sup>a</sup>**

Preporučeni naziv	140 mg jedanput dnevno <u>n = 304</u>	
	Svi stupnjevi	3./4. stupanj
	Postotak (%) bolesnika	
<b>Proljev</b>	28	3
<b>Zadržavanje tekućine</b>	33	7
Površinski edem	15	< 1
Pleuralni izljev	20	6
Generalizirani edem	2	0
Kongestivno zatajenje srca /srčana disfunkcija <sup>b</sup>	1	0
Perikardijalni izljev	2	1
Plućni edem	1	1
<b>Krvarenje</b>	23	8
Gastrointestinalno krvarenje	8	6

<sup>a</sup> Rezultati ispitivanja optimizacije doze faze 3 u populaciji liječenoj preporučenom početnom dozom od 140 mg jedanput

dnevno (n=304) prijavljeni nakon 2 godine praćenja u sklopu ispitivanja.

<sup>b</sup> Uključuje ventrikularnu disfunkciju, srčano zatajenje, kongestivno zatajenje srca, kardiomiopatiju, kongestivnu kardiomiopatiju, dijastoličku disfunkciju, smanjenje ejske frakcije i zatajivanje ventrikula.

Nadalje, provedena su dva ispitivanja s ukupno 161 bolesnikom s Ph+ ALL koji je primao dasatinib u kombinaciji s kemoterapijom. U pivotalnom je ispitivanju sudjelovalo 106 pedijatrijskih bolesnika koji su primali dasatinib u kombinaciji s kemoterapijom prema režimu kontinuirane primjene. U potpornom ispitivanju, u kojem je sudjelovalo 55 pedijatrijskih bolesnika, njih 35 primalo je dasatinib u kombinaciji s kemoterapijom prema režimu isprekidane primjene (dva tjedna liječenja, a zatim jedan do dva tjedna bez liječenja), dok je 20 bolesnika primalo dasatinib u kombinaciji s kemoterapijom prema režimu kontinuirane

primjene. Medijan trajanja liječenja među 126 pedijatrijskih bolesnika s Ph+ ALL liječenih dasatinibom prema režimu kontinuirane primjene iznosio je 23,6 mjeseci (raspon 1,4 do 33 mjeseca).

Od 126 pedijatrijskih bolesnika s Ph+ ALL liječenih prema režimu kontinuirane primjene, 2 (1,6%) bolesnika imala su nuspojave koje su dovele do prekida liječenja. Nuspojave prijavljene u ta dva pedijatrijska ispitivanja s učestalošću od  $\geq 10\%$  u bolesnika liječenih prema režimu kontinuirane primjene prikazane su u Tablici 7. Treba napomenuti da je pleuralni izljev prijavljen u 7 (5,6%) bolesnika u toj skupini i stoga nije uključen u tablicu.

**Tablica 7: Nuspojave prijavljene u  $\geq 10\%$  pedijatrijskih bolesnika s Ph+ ALL liječenih dasatinibom prema režimu kontinuirane primjene u kombinaciji s kemoterapijom (N=126)<sup>a</sup>**

Nuspojava	Postotak (%) bolesnika	
	Svi stupnjevi	3./4. stupanj
Febrilna neutropenija	27.0	26.2
Mučnina	20.6	5.6
Povraćanje	20.6	4.8
Bol u abdomen	14.3	3.2
Proljevi	12.7	4.8
Pireksija	12.7	5.6
Glavobolja	11.1	4.8
Smanjen apetit	10.3	4.8
Umor	10.	0

<sup>a</sup> Od ukupno 106 bolesnika u pivotalnom ispitivanju, 24 bolesnika primila su prašak za oralnu suspenziju najmanje jednom, dok je njih 8 primalo isključivo prašak za oralnu suspenziju.

#### Poremećaji laboratorijskih nalaza

##### *Hematologija*

U ispitivanju faze III novodijagnosticirane KML u kroničnoj fazi, nakon najmanje 12 mjeseci praćenja bili su zabilježeni sljedeći poremećaji laboratorijskih nalaza 3. i 4. stupnja u bolesnika koji su uzimali dasatinib: neutropenija (21%), trombocitopenija (19%) i anemija (10%). Nakon najmanje 60 mjeseci praćenja, kumulativna stopa pojave neutropenije bila je 29%, trombocitopenije 22% i anemije 13%.

Nakon najmanje 12 mjeseci praćenja bolesnika s novodijagnosticiranom KML u kroničnoj fazi liječenih dasatinibom u kojih je nastupila mijelosupresija 3. ili 4. stupnja oporavak je općenito nastupio nakon kratkog prekida terapije i/ili nakon smanjenja doze lijeka, dok je do trajnog prekida liječenja došlo u 1,6% bolesnika. Nakon najmanje 60 mjeseci praćenja kumulativna stopa trajnog prekida liječenja zbog mijelosupresije 3. ili 4. stupnja bila je 2,3%.

U bolesnika s KML koji ne podnose prethodnu terapiju imatinibom ili su otporni na imatinib, citopenije (trombocitopenija, neutropenija i anemija) su bile konzistentan nalaz. Međutim, nastanak citopenija također je jasno ovisio i o stadiju bolesti. Učestalost hematoloških poremećaja 3. ili 4. stupnja prikazana je u Tablici 8.

**Tablica 8: Hematološki laboratorijski poremećaji 3./4. CTC stupnja u kliničkim ispitivanjima u bolesnika koji nisu podnosili prethodnu terapiju imatinibom ili su otporni na imatinib<sup>a</sup>**

Kronična faza (n=165) <sup>b</sup>	Faza ubrzanja (n=157) <sup>c</sup>	Mijeloidna blastna faza (n=74) <sup>c</sup>	Limfoidna blastna faza i Ph+ ALL (n=168) <sup>c</sup>
------------------------------------	------------------------------------	---	---

---

**Postotak (%) bolesnika**

---

**Hematološki parametri**

Neutropenija	36	58	77	76
Thrombocitopenija	23	63	78	74
Anemija	13	47	74	44

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

<sup>b</sup> Rezultati ispitivanja CA180-034 uz preporučenu početnu dozu od 100 mg jedanput dnevno.

<sup>c</sup> Rezultati ispitivanja CA180-035 uz preporučenu početnu dozu od 140 mg jedanput dnevno.

CTC stupnjevi: neutropenija (stupanj 3  $\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/l$ , stupanj 4  $< 0.5 \times 10^9/l$ ); trombocitopenija (stupanj 3  $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$ , stupanj 4  $< 25 \times 10^9/l$ ); anemija (hemoglobin stupanj 3  $\geq 65 - < 80$  g/l, stupanj 4  $< 65$  g/l).

Među bolesnicima liječenima dozom od 100 mg jednom dnevno kumulativna incidencija citopenije 3. ili 4. stupnja bila je slična u 2. i 5. godini, uključujući: neutropeniju (35% nasuprot 36%), trombocitopeniju (23% nasuprot 24%) i anemiju (13% nasuprot 13%).

U bolesnika koji su razvili mijelosupresiju 3. ili 4. stupnja, oporavak je općenito nastupio nakon kratkih prekida davanja lijeka i/ili smanjenja doze, dok je liječenje trajno prekinuto u 5% bolesnika. Većina bolesnika nastavila je s liječenjem bez daljnjih znakova mijelosupresije.

**Biokemijske pretrage**

U ispitivanju novodijagnosticirane KML u kroničnoj fazi, nakon najmanje 12 mjeseci praćenja, hipofosfatemija 3. ili 4. stupnja bila je zabilježena u 4% bolesnika liječenih dasatinibom, dok su povišene vrijednosti transaminaza, kreatinina i bilirubina 3. ili 4. stupnja bile zabilježene u  $\leq 1\%$  bolesnika. Nakon najmanje 60 mjeseci praćenja kumulativna stopa pojave hipofosfatemije 3. ili 4. stupnja bila je 7%, povišenja kreatinina 3. ili 4. stupnja bila je 1%, a povišenja transaminaza 3. ili 4. stupnja je ostala 1%. Nije bilo prekida terapije dasatinibom zbog ovih promjena biokemijskih laboratorijskih parametara.

**2 godine praćenja**

Povišenje 3. ili 4. stupnja u vrijednostima transaminaza ili bilirubina bilo je prijavljeno u 1% bolesnika s KML u kroničnoj fazi (koji ne podnose prethodnu terapiju imatinibom ili su otporni na imatinib) te uz zabilježeno povišenu učestalost od 1 do 7% u bolesnika u uznapredovaloj fazi KML i Ph+ ALL. Vrijednosti su se obično normalizirale nakon smanjenja doze ili privremenog prekida liječenja. U ispitivanju optimizacije doze faze III, povišenje 3. ili 4. stupnja vrijednosti transaminaza ili bilirubina bilo je prijavljeno u  $\leq 1\%$  bolesnika s KML u kroničnoj fazi uz slično nisku incidenciju u sve četiri liječene skupine. U ispitivanju optimizacije doze faze III u uznapredovaloj fazi KML i Ph+ ALL, povišene vrijednosti transaminaza ili bilirubina 3. ili 4. stupnja bile su zabilježene u 1% do 5% bolesnika u svim terapijskim skupinama.

U oko 5% bolesnika liječenih dasatinibom, koji su imali normalne početne vrijednosti kalcija, u nekom je trenutku tijekom trajanja ispitivanja nastupila prolazna hipokalcijemija 3. ili 4. stupnja. Općenito, snižene vrijednosti kalcija nisu bile povezane s kliničkim simptomima. Bolesnici koji su razvili hipokalcijemiju 3. ili 4. stupnja često bi se oporavili uz uzimanje oralnih pripravaka za nadoknadu kalcija. Hipokalcijemija, hipokalijemija i hipofosfatemija 3. ili 4. stupnja prijavljene su u bolesnika u svim fazama KML, ali češće u bolesnika u mijeloidnoj ili limfoidnoj blastnoj krizi KML i Ph+ ALL. Povišenje kreatinina 3. ili 4. stupnja bilo je prijavljeno u  $< 1\%$  bolesnika s KML u kroničnoj fazi te uz povećanu učestalost od 1 do 4% u bolesnika u uznapredovaloj fazi KML.

**Pedijatrijska populacija**

Sigurnosni profil dasatiniba u monoterapiji u pedijatrijskih bolesnika s Ph+ KML u kroničnoj fazi bio je

usporediv sa sigurnosnim profilom u odraslih. Sigurnosni profil dasatiniba koji se primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom u pedijatrijskih bolesnika s Ph+ ALL bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom dasatiniba u odraslih i očekivanim učincima kemoterapije, uz izuzetak niže stope pleuralnog izljeva u pedijatrijskih bolesnika u odnosu na odrasle.

U ispitivanjima liječenja KML u pedijatrijskih bolesnika stope odstupanja u laboratorijskim nalazima odgovarale su poznatom profilu za laboratorijske parametre u odraslih.

U ispitivanjima liječenja ALL u pedijatrijskih bolesnika stope odstupanja u laboratorijskim nalazima odgovarale su poznatom profilu za laboratorijske parametre u odraslih, u kontekstu bolesnika s akutnom leukemijom liječenog osnovnim kemoterapijskim režimom.

#### Posebna populacija

Dok je sigurnosni profil dasatiniba u starijih osoba bio sličan onome u mlađoj populaciji, u bolesnika u dobi od 65 i više godina veća je vjerojatnost nastupa često prijavljenih nuspojava poput umora, pleuralnog izljeva, dispneje, kašlja, krvarenja u donjem dijelu gastrointestinalnog sustava i poremećaja apetita, kao i manje često prijavljenih nuspojava poput distenzije abdomena, omaglice, perikardijalnog izljeva, kongestivnog zatajenja srca i smanjenja tjelesne težine, pa stoga starije osobe moraju biti strogo nadzirane (vidjeti dio 4.4).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Iskustvo s predoziranje dasatinibom u kliničkim ispitivanjima ograničeno je na izolirane slučajeve. Najveće predoziranje od 280 mg dnevno tijekom jednog tjedna prijavljeno je u dva bolesnika u kojih je potom nastupilo značajno smanjenje broja trombocita. Budući da je dasatinib povezan s mijelosupresijom 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.4), bolesnici koji uzmu dozu veću od preporučene moraju biti strogo nadzirani zbog moguće mijelosupresije i primiti odgovarajuću potpurnu terapiju.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antineoplastički lijekovi, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01EA02

#### Farmakodinamika

Dasatinib inhibira djelovanje BCR-ABL kinaze i obitelji SRC kinaza, kao i mnogih drugih pojedinih onkogenih kinaza, uključujući c-KIT, kinaze receptora efrina (EPH) i receptora PDGF $\beta$ . Dasatinib je potentni, subnanomolarni inhibitor BCR-ABL kinaze s djelotvornošću već pri koncentraciji od samo 0,6-0,8 nM. Dasatinib se veže i za aktivni i za neaktivni oblik BCR-ABL enzima.

#### Mehanizam djelovanja

Dasatinib *in vitro* djeluje na linije stanica leukemije koje predstavljaju varijante bolesti osjetljive i otporne na imatinib. Ova neklinička ispitivanja pokazuju da dasatinib može nadvladati otpornost na imatinib koja proizlazi iz prekomjerne ekspresije BCR-ABL, mutacija u domeni BCR-ABL kinaze, aktivacije alternativnih puteva signalizacije koji uključuju obitelj SRC kinaza (LYN, HCK) i prekomjerne ekspresije gena za

otpornost na više lijekova (engl. *multidrug resistance gene overexpression*). Dodatno, dasatinib inhibira obitelj SRC kinaza pri subnanomolarnim koncentracijama.

*In vivo*, u posebnim pokusima na mišjem modelu KML, dasatinib je zaustavio progresiju kronične KML do blastne krize i produžio preživljenje miša u kojem su uzgojene kulture stanica KML-a bolesnika u različitim organima, uključujući i središnji živčani sustav.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

U ispitivanju faze I zabilježen je hematološki i citogenetski odgovor u svim fazama KML i Ph+ ALL u prva 84 liječena bolesnika, koji su bili praćeni do 27 mjeseci. Odgovor je trajao tijekom svih faza KML i Ph+ ALL.

Provedena su četiri nekontrolirana otvorena klinička ispitivanja faze II s jednom skupinom ispitanika da bi se utvrdila djelotvornost i sigurnost primjene dasatiniba u bolesnika s KML u kroničnoj fazi, fazi ubrzanja ili mijeloidnoj blastnoj krizi, koji su otporni na imatinib ili ga ne podnose. Jedno randomizirano nekomparativno ispitivanje provedeno je u bolesnika s KML u kroničnoj fazi u kojih prethodno liječenje imatinibom u dozi od 400 ili 600 mg nije bilo uspješno. Početna doza dasatiniba iznosila je 70 mg dvaput dnevno. Bile su dopuštene prilagodbe doze radi poboljšanja djelotvornosti i smanjenja toksičnosti (vidjeti dio 4.2).

Provedena su dva randomizirana, otvorena ispitivanja faze III za procjenu djelotvornosti dasatiniba kad se primjenjuje jedanput dnevno u usporedbi s primjenom dasatiniba dvaput dnevno. Uz to je provedeno i jedno otvoreno, randomizirano, komparativno ispitivanje faze III u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranom KML u kroničnoj fazi.

Djelotvornost dasatiniba određuje se na temelju stopa hematoloških i citogenetskih odgovora. Trajnost odgovora i procjena stope preživljenja dodatni su dokazi povoljnog kliničkog djelovanja dasatiniba.

Klinička su ispitivanja uključila ukupno 2712 bolesnika, od kojih je 23% bilo u dobi od  $\geq 65$  godina, a 5% u dobi od  $\geq 75$  godina.

#### Kronična faza KML - novodijagnosticirana

Međunarodno, otvoreno, multicentrično, randomizirano, komparativno ispitivanje faze III provedeno je u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranom KML u kroničnoj fazi. Bolesnici su bili randomizirani u skupinu koja je primala dasatinib 100 mg jedanput dnevno ili imatinib 400 mg jedanput dnevno. Primarna mjera ishoda bila je udio potvrđenog potpunog citogenetskog odgovora (cCCyR) unutar 12 mjeseci. Sekundarne mjere ishoda uključivale su vrijeme cCCyR (mjera trajanja odgovora), vrijeme do nastupa cCCyR, stopa značajnog molekularnog odgovora (MMR), vrijeme do MMR, preživljenje bez progresije bolesti (PFS) i ukupno preživljenje (OS). Ostali važni rezultati mjerenja djelotvornosti uključivali su stope CCyR i potpunog molekularnog odgovora (CMR). Ispitivanje je u tijeku.

Ukupno je 519 bolesnika bilo randomizirano u dvije terapijske skupine: 259 u skupinu koja je primala dasatinib i 260 u skupinu koja je primala imatinib. Bolesnici u dvije terapijske skupine bili su slični u osnovnim značajkama kao što su dob (medijan dobi iznosio je 46 godina u skupini koja je primala dasatinib, u kojoj je 10% bolesnika bilo u dobi od 65 ili više godina, te 49 godina u skupini koja je primala imatinib, u kojoj je 11% bolesnika bilo u dobi od 65 ili više godina), spol (44% žena u skupini koja je primala dasatinib i 37% u skupini koja je primala imatinib) i rasa (51% bijelaca i 42% azijata u skupini koja je primala dasatinib te 55% bijelaca i 37% azijata u skupini koja je primala imatinib). Stratifikacija po Hasfordu na početku ispitivanja bila je slična u obje terapijske skupine (niski rizik: 33% u skupini koja je primala dasatinib i 34%

u skupini koja je primala imatinib; umjereni rizik: 48% u skupini koja je primala dasatinib i 47% u skupini koja je primala imatinib; visoki rizik: 19% u skupini koja je primala dasatinib i 19% u skupini koja je primala imatinib). Uz najmanje 12 mjeseci praćenja, 85% bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala dasatinib i 81% bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala imatinib i dalje je primalo terapiju prve linije.

Prekid liječenja unutar 12 mjeseci zbog napredovanja bolesti dogodio se u 3% bolesnika liječenih dasatinibom i 5% bolesnika liječenih imatinibom.

S najmanje 60 mjeseci praćenja bolesnika, 60% bolesnika randomiziranih u dasatinib skupinu i 63% bolesnika randomiziranih u imatinib skupinu primalo je terapiju za prvu liniju. Prekid unutar 60 mjeseci zbog napredovanja bolesti javio se u 11% bolesnika liječenih dasatinibom i u 14% bolesnika liječenih imatinibom.

Rezultati ispitivanja djelotvornosti prikazani su u Tablici 9. Udio bolesnika koji su postigli cCCyR bio je statistički značajno veći u skupini koja je primala dasatinib nego u skupini koja je primala imatinib u prvih 12 mjeseci liječenja. Djelotvornost dasatiniba dosljedno je pokazana u svim podskupinama prema dobi, spolu i početnoj razini rizika po Hasfordu.

**Tablica 9: Rezultati djelotvornosti u novodijagnosticiranih bolesnika s KML u kroničnoj fazi iz ispitivanja faze 3**

	<b>Dasatinib N=259</b>	<b>Imatinib n=260</b>	<b>p- vrijednost</b>
<b>Stopa odgovora (95% CI)</b>			
<b>Citogenetski odgovor unutar 12 mjeseci</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>unutar 24 mjeseca</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	80.3%	74.2%	—
CCyR <sup>b</sup>	87.3%	82.3%	—
<b>unutar 36 mjeseci</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	82.6%	77.3%	—
CCyR <sup>b</sup>	88.0%	83.5%	—
<b>unutar 48 mjeseci</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	82.6%	78.5%	—
	87.6%	83.8%	—

CCyR <sup>b</sup>	83.0%	78.5%	—
<b>unutar 60 mjeseci</b>	88.0%	83.8%	—
<b>Značajni molekularni odgovor<sup>c</sup></b>			
<b>12 mjeseci</b>	52.1% (45.9–58.3)	33.8% (28.1–39.9)	p< 0.00003*
<b>24 mjeseca</b>	64.5% (58.3-70.3)	50% (43.8-56.2)	—
<b>36 mjeseci</b>	69.1% (63.1-74.7)	56.2% (49.9-62.3)	—
<b>48 mjeseci</b>	75.7% (70.0-80.8)	62.7% (56.5-68.6)	—
<b>60 mjeseci</b>	76.4% (70.8-81.5)	64.2% (58.1-70.1)	p=0.0021

<b>Omjer hazarda (HR)</b>		
<b>unutar 12 mjeseci (99.99% CI)</b>		
Vrijeme do cCCyR	1.55 (1.0-2.3)	p< 0.0001*
Vrijeme do MMR	2.01 (1.2-3.4)	p< 0.0001*
Trajanje cCCyR	0.7 (0.4-1.4)	p< 0.035
<b>unutar 24 mjeseca (95% CI)</b>		
Vrijeme do cCCyR	1.49 (1.22-1.82)	—
Vrijeme do MMR	1.69 (1.34-2.12)	—
Trajanje cCCyR	0.77 (0.55-1.10)	—
<b>unutar 36 mjeseci (95% CI)</b>		
Vrijeme do cCCyR	1.48 (1.22-1.80)	—
Vrijeme do MMR	1.59 (1.28-1.99)	—
Trajanje cCCyR	0.77 (0.53-1.11)	—
<b>unutar 48 mjeseci (95% CI)</b>		
Vrijeme do cCCyR	1.45 (1.20-1.77)	—
Vrijeme do MMR	1.55 (1.26-1.91)	—
Trajanje cCCyR	0.81 (0.56-1.17)	—
<b>unutar 60 mjeseci (95% CI)</b>		
Vrijeme do cCCyR	1.46 (1.20-1.77)	p=0.0001
Vrijeme do MMR	1.54 (1.25-1.89)	p<0.0001
Trajanje cCCyR	0.79 (0.55-1.13)	p=0.198300

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

Potpuni citogenetski odgovor (CCyR) temelji se na samo jednoj citogenetskoj pretrazi koštane srži.



<sup>c</sup> Značajni molekularni odgovor (u bilo kojem trenutku) definirao se kao BCR-ABL omjer  $\leq 0,1\%$  na RQ-PCR u uzorcima periferne krvi standardiziran prema Međunarodnoj ljestvici. Ovo su kumulativne vrijednosti koje predstavljaju minimum praćenja za navedeni zadani rok.

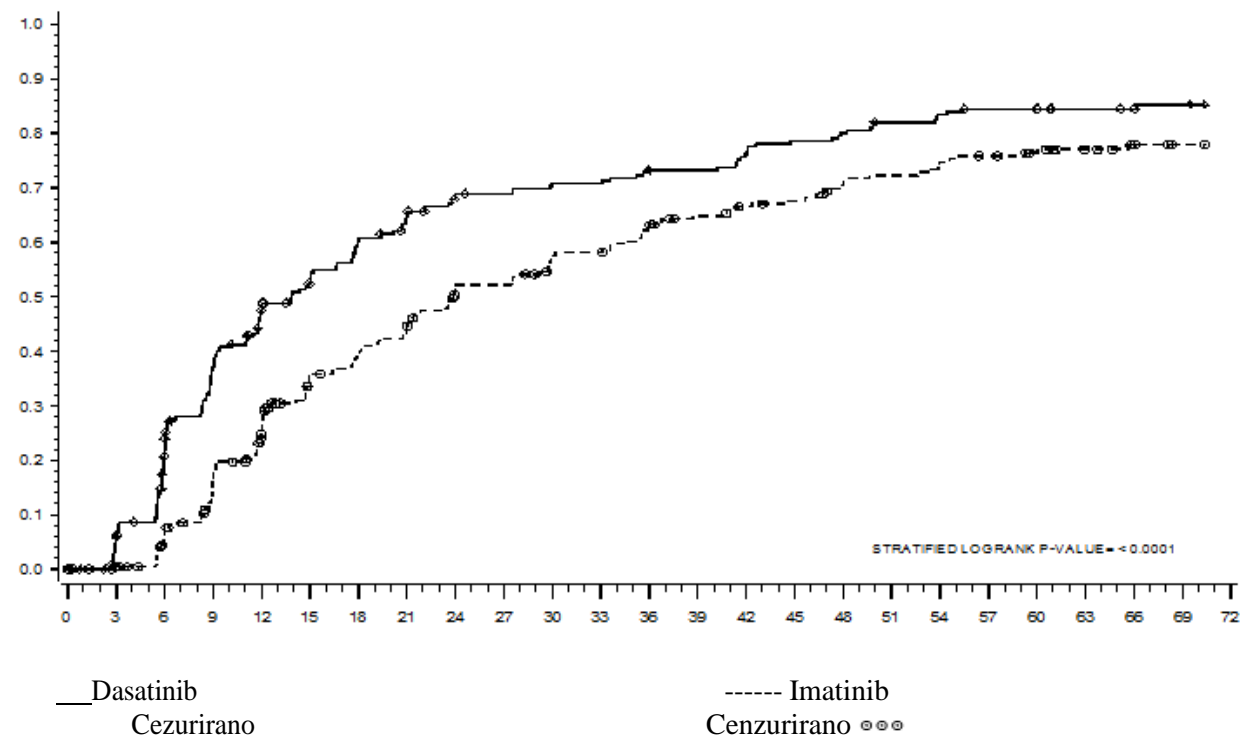
\* Prilagođeno prema rezultatu po Hasfordu i navedena statistička značajnost prema unaprijed određenoj nominalnoj razini značajnosti.

CI = raspon pouzdanosti.

U bolesnika s potvrđenim CCyR, nakon 60 mjeseci praćenja, medijan vremena do cCCyR iznosio je 3,1 mjeseci u skupini koja je primala dasatinib i 5,8 mjeseci u skupini koja je primala imatinib. Medijan vremena do MMR nakon 60 mjeseci praćenja bio je 9,3 mjeseca u skupini koja je primala dasatinib i 15,0 mjeseci u skupini koja je primala imatinib u bolesnika s MMR. Ovi rezultati su dosljedni s onima viđenim nakon 12, 24 i 36 mjeseci.

Vrijeme do MMR grafički je prikazano na Slici 1. Vrijeme do MMR dosljedno je bilo kraće u bolesnika liječenih dasatinibom nego u onih liječenih imatinibom.

**Slika 1: Procjena vremena po Kaplan-Meieru do značajnog molekularnog odgovora (MMR)**



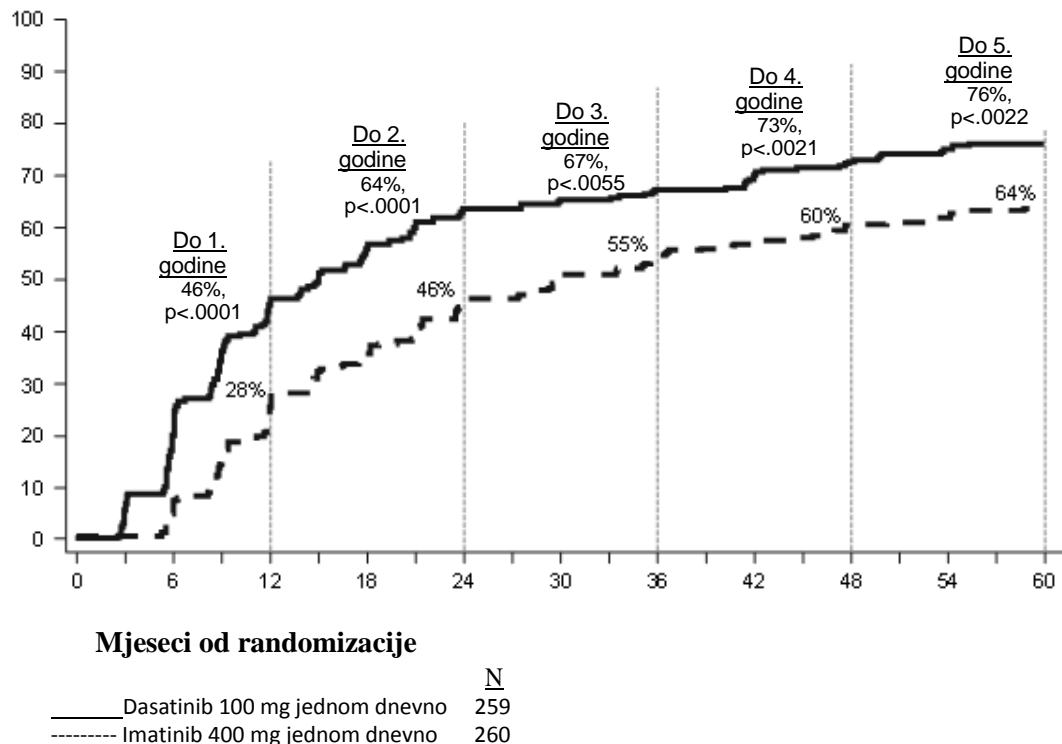
SKUPINA # BOLESNICI S ODGOVOROM / # RANDOMIZIRANI OMJER HAZARDA (95% CI)

Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib over imatinib		1.54 (1.25 - 1.89)

Stope cCCyR u terapijskoj skupini koja je primala dasatinib odnosno terapijskoj skupini koja je primala imatinib nakon 3 mjeseca (54% odnosno 30%), 6 mjeseci (70% odnosno 56%), 9 mjeseci (75% odnosno 63%), 24 mjeseca (80% i 74%), 36 mjeseci (83% i 77%), 48 mjeseci (83% i 79%) i 60 mjeseci (83% i 79%) bile su dosljedne primarnoj mjeri ishoda. Stope MMR u terapijskoj skupini koja je primala dasatinib odnosno imatinib unutar 3 mjeseca (8% odnosno 0,4%), 6 mjeseci (27% odnosno 8%), 9 mjeseci (39% odnosno 18%), 12 mjeseci (46% odnosno 28%), 24 mjeseca (64% i 46%), 36 mjeseci (67% i 55%), 48 mjeseci (73% i 60%) i 60 mjeseci (76% i 64%) također su bile dosljedne primarnoj mjeri ishoda.

Stope MMR u specifičnim vremenskim točkama grafički su prikazane na Slici 2. Stope MMR dosljedno su bile više u bolesnika liječenih dasatinibom nego u onih liječenih imatinibom.

**Slika 2: Stope MMR tijekom vremena - svi randomizirani bolesnici u ispitivanju faze 3 provedenom u bolesnika s novodijagnosticiranom KML u kroničnoj fazi**

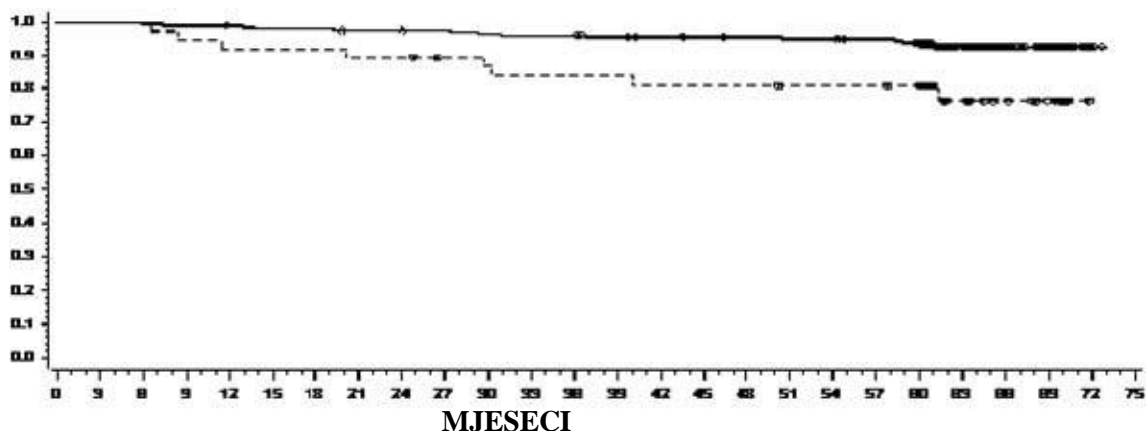


Udio bolesnika koji su postigli omjer BCR-ABL  $\leq 0,01\%$  (smanjene 4-log) u bilo koje vrijeme bila je viša u dasatinib skupini u usporedbi sa imatinib skupinom (54,1% nasuprot 45%). Udio bolesnika koji su postigli omjer BCR-ABL  $\leq 0,0032\%$  (smanjenje 4,5-log) u bilo koje vrijeme bila je viša u dasatinib skupini u usporedbi sa imatinib skupinom (44% nasuprot 34%).

Stope MR4,5 tijekom vremena grafički su prikazane na Slici 3. Stope MR4,5 dosljedno su bile više u bolesnika liječenih dasatinibom nego u onih liječenih imatinibom.



**Slika 4: Grafikon ključnih vremenskih točaka za ukupno preživljenje uz primjenu dasatiniba prema razini BCR-ABL ( $\leq 10\%$  ili  $> 10\%$ ) u 3. mjesecu u ispitivanju faze 3 provedenom u novodijagnosticiranih bolesnika s KML u kroničnoj fazi**



**Bolesnici pod rizikom**

$\leq 10\%$	198	196	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

◆◆◆  $\leq 10\%$   
Cenzurirano

□□□  $> 10\%$   
Cenzurirano

SKUPINA	# SMRTI / # bolesnika	MEDIJAN (95% CI)	OMJER HAZARDA (95% CI)
$\leq 10\%$	14/198	.(, -) - .)	
$> 10\%$	8/37	.(, -) - .)	0,29 (0,12 – 0,69)

Progresija bolesti bila je definirana kao povećanje broja bijelih krvnih stanica unatoč odgovarajućem terapijskom liječenju, gubitak CHR, djelomični CyR ili CCyR, napredovanje u ubranu fazu ili blastnu fazu ili smrt. Procijenjena 60-mjesečna stopa PFS bila je 88,9% (CI: 84% - 92,4%) i u skupini liječenoj dasatinibom i u skupini liječenoj imatinibom. U 60. mjesecu, transformacija u ubranu ili blastnu fazu javila se u manje bolesnika liječenih dasatinibom (n=8; 3%) u usporedbi s bolesnicima liječenim imatinibom (n=15; 5,8%). Procijenjena 60-mjesečna stopa preživljenja za bolesnike liječene dasatinibom i imatinibom bila je 90,9% (CI: 86,6% - 93,8%) odnosno 89,6% (CI: 85,2% - 92,8%). Nije primijećena razlika u OS (HR 1,01, 95% CI: 0,58-1,73, p=0,9800) ni PFS (HR 1,00, 95% CI: 0,58-1,72, p=0,9998) između dasatiniba i imatiniba.

U bolesnika koji prijavljuju pogoršanje bolesti ili prekid liječenja dasatinibom ili imatinibom, provedeno je BCR-ABL sekvencioniranje na uzorcima krvi bolesnika gdje su uzorci bili dostupni. Zabilježene su slične stope mutacija u obje skupine bolesnika. Mutacije T315I, F317I/L i V299L otkrivene su među bolesnicima liječenim dasatinibom dok je u skupini bolesnika liječenih imatinibom otkriven drugačiji spektar mutacija. Na temelju *in vitro* podataka, čini se da dasatinib nije aktivan protiv T315I mutacija.

Kronična faza KML - nepodnošenje prethodne terapije imatinibom ili otpornost na imatinib

Dva klinička ispitivanja provedena su u bolesnika koji su otporni na imatinib ili ga ne podnose; primarni ishod za procjenu djelotvornosti u ovim je ispitivanjima bio značajni citogenetski odgovor (engl. *Major Cytogenetic Response - MCyR*).

*Ispitivanje 1*

Randomizirano, multicentrično, nekomparativno ispitivanje otvorenog tipa provelo se u bolesnika u kojih početno liječenje imatinibom u dozi od 400 ili 600 mg nije bilo uspješno.



Bolesnici su bili randomizirani (2:1) u dvije skupine, jednu koja je primala dasatinib (70 mg dvaput dnevno) i drugu koja je primala imatinib (400 mg dvaput dnevno). Prelazak iz jedne u drugu terapijsku skupnu bio je dopušten u slučaju znakova progresije bolesti ili nepodnošenja lijeka koje se nije moglo riješiti prilagodbom doze. Primarni ishod bio je značajni citogenetski odgovor (MCyR) u 12. tjednu liječenja. Rezultati su dostupni za 150 bolesnika: 101 bolesnika u skupini koja je primala dasatinib i 49 bolesnika u skupini koja je primala imatinib (svi otporni na imatinib). Medijan vremena od dijagnoze do randomizacije iznosio je 64 mjeseca u skupini koja je primala dasatinib te 52 mjeseca u skupini koja je primala imatinib.

Svi su bolesnici prethodno bili opsežno liječeni. Potpuni hematološki odgovor (CHR - engl. complete haematologic response) na prethodno liječenje imatinibom postiglo je 93% svih bolesnika. Značajni citogenetski odgovor na prethodno liječenje imatinibom postiglo je 28% bolesnika u skupini koja je primala dasatinib i 29% bolesnika u skupini koja je primala imatinib. Medijan trajanja liječenja iznosio je 23 mjeseca za dasatinib (s time da je do tada 44% bolesnika bilo liječeno >24 mjeseca), a 3 mjeseca za imatinib (s time da je do tada 10% bolesnika bilo liječeno >24 mjeseca). Prije prelaska u suprotnu skupinu, 93% bolesnika koji su primali dasatinib i 82% bolesnika koji su primali imatinib postiglo je potpuni hematološki odgovor.

Nakon 3 mjeseca, značajni citogenetski odgovor je bio češći u skupini koja je primala dasatinib (36%) nego u skupini koja je primala imatinib (29%). Osobito treba istaknuti da je potpuni citogenetski odgovor zabilježen u 22% bolesnika u skupini na dasatinibu te u samo 8% bolesnika u skupini na imatinibu. Nakon dugotrajnijeg liječenja i praćenja (medijan trajanja, 24 mjeseca), značajni citogenetski odgovor postiglo je 53% bolesnika liječenih dasatinibom (potpuni citogenetski odgovor u 44%) te 33% bolesnika liječenih imatinibom (potpuni citogenetski odgovor u 18%) prije prelaska u suprotnu skupinu. Među bolesnicima koji su primali imatinib u dozi od 400 mg prije uključivanja u ispitivanje, značajni citogenetski odgovor postiglo je 61% bolesnika u skupini na dasatinibu te 50% bolesnika u skupini na imatinibu.

Na temelju procjene po Kaplan-Meieru, udio bolesnika u kojih se održao značajni citogenetski odgovor tijekom 1 godine iznosio je 92% (95% CI: [85%-100%]) za dasatinib (potpuni citogenetski odgovor, 97%; 95% CI: [92%-100%]) te 74% (95% CI: [49%-100%]) u skupini za imatinib (potpuni citogenetski odgovor, 100%). Udio bolesnika u kojih se održao značajni citogenetski odgovor tijekom 18 mjeseci iznosio je 90% (95% CI: [82%-98%]) za dasatinib (potpuni citogenetski odgovor, 94%; 95% CI: [87%-100%]) te 74% (95% CI: [49%-100%]) za imatinib (potpuni citogenetski odgovor, 100%).

Na temelju procjene preživljenja po Kaplan-Meieru, PFS tijekom 1 godine iznosilo je 91% (95% CI: [85%-97%]) za dasatinib te 73% (95% CI: [54%-91%]) za imatinib. PFS nakon 2 godine iznosilo je 86% (95% CI: [78%-93%]) za dasatinib i 65% (95% CI: [43%-87%]) za imatinib.

Liječenje nije uspjelo u 43% bolesnika u skupini koja je primala dasatinib i u 82% u skupini koja je primala imatinib, a neuspjeh liječenja definirao se kao progresija bolesti ili prelazak u drugu terapijsku skupinu (izostanak odgovora, nepodnošenje ispitivanog lijeka, itd.).

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

### *Ispitivanje 2*

Multicentrično ispitivanje otvorenog tipa u jednoj skupini provedeno je u bolesnika koji su otporni na imatinib ili ga ne podnose (tj. bolesnici u kojih su značajni toksični učinci nastali tijekom liječenja imatinibom onemogućili daljnje liječenje). Ukupno je 387 bolesnika primilo dasatinib u dozi od 70 mg dvaput dnevno (288 s rezistencijom i 99 s nepodnošljivošću). Medijan vremena od dijagnoze do početka liječenja iznosio je 61 mjesec. Većina bolesnika

(53%) prethodno je primala imatinib duže od 3 godine. Većina bolesnika s rezistencijom (72%) primala je >600 mg imatiniba. Uz imatinib, 35% bolesnika prethodno je primilo citotoksičnu kemoterapiju, 65% interferon, a 10% transplantaciju matičnih stanica. Trideset i osam posto bolesnika imalo je osnovne mutacije za koje se zna da uzrokuju otpornost na imatinib. Medijan trajanja liječenja dasatinibom iznosio je 24 mjeseca, s time da je do tada 51% bolesnika bilo liječeno >24 mjeseca. Rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 11. Značajni citogenetski odgovor postigao se u 55% bolesnika otpornih na imatinib i 82% bolesnika koji nisu podnosili imatinib. Nakon najmanje 24 mjeseca praćenja, progresija bolesti nastupila je u 21 od 240 bolesnika koji su postigli značajni citogenetski odgovor (MCyR) i u njih medijan trajanja MCyR nije dostignut.

Na temelju procjene preživljenja po Kaplan-Meieru, 95% (95% CI: [92%-98%]) bolesnika održalo je MCyR tijekom 1 godine, dok je 88% (95% CI: [83%-93%]) održalo MCyR tijekom 2 godine. Potpuni citogenetski odgovor (CCyR) tijekom 1 godine održalo je 97% bolesnika (95% CI: [94%-99%]) a tijekom 2 godine 90% bolesnika (95% CI: [86%-95%]). Četrdeset i dva posto bolesnika otpornih na imatinib koji prethodno nisu postigli MCyR na imatinib (n=188) postigli su MCyR na dasatinib.

Pronašlo se 45 različitih BCR-ABL mutacija u 38% bolesnika uključenih u ovo ispitivanje. Potpuni hematološki odgovor (CHR) ili MCyR postigao se u bolesnika koji su imali niz raznih BCR-ABL mutacija povezanih s otpornošću na imatinib, osim T315I. Stope MCyR nakon 2 godine bile su slične bez obzira na to jesu li bolesnici imali osnovnu BCR-ABL mutaciju (63%), mutaciju P-petlje (61%) ili nisu imali mutaciju (62%).

Među bolesnicima otpornima na imatinib, procijenjena stopa preživljenja bez progresije bolesti (PFS) iznosila je 88% (95% CI: [84%-92%]) nakon 1 godine te 75% (95% CI: [69%-81%]) nakon 2 godine. U bolesnika koji nisu podnosili imatinib, procijenjena stopa PFS iznosila je 98% (95% CI: [95%-100%]) nakon 1 godine i 94% (95% CI: [88%-99%]) nakon 2 godine.

Stopa značajnog molekularnog odgovora (MMR) nakon 24 mjeseca iznosila je 45% (35% za bolesnike otporne na imatinib i 74% za bolesnike koji ne podnose imatinib).

#### Faza ubrzanja KML

Multicentrično ispitivanje otvorenog tipa u jednoj skupini provedeno je u bolesnika koji su otporni na imatinib ili ga ne podnose. Ukupno je 174 bolesnika primilo dasatinib u dozi od 70 mg dvaput dnevno (161 s otpornošću i 13 s nepodnošljivošću na imatinib). Medijan vremena od dijagnoze do početka liječenja iznosio je 82 mjeseca. Medijan trajanja liječenja dasatinibom iznosio je 14 mjeseci uz 31% bolesnika liječenih >24 mjeseca do tada. Stopa MMR (određenog u 41 bolesnika s CCyR) iznosila je 46% nakon 24 mjeseca. Daljnji rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 11.

#### Mijeloidna blastna kriza KML

Multicentrično ispitivanje otvorenog tipa u jednoj skupini provedeno je u bolesnika koji ne podnose ili su otporni na imatinib. Ukupno je 109 bolesnika primilo dasatinib u dozi od 70 mg dvaput dnevno (99 s otpornošću i 10 s nepodnošljivošću na imatinib). Medijan vremena od dijagnoze do početka liječenja iznosio je 48 mjeseci. Medijan trajanja liječenja dasatinibom iznosio je 3,5 mjeseci s time da je 12% bolesnika do tada bilo liječeno >24 mjeseca. Stopa značajnog molekularnog odgovora (MMR) (određenog u 19 bolesnika s CCyR) bila je 68% nakon 24 mjeseca. Daljnji rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 11.

#### Limfoidna blastna kriza KML i Ph+ ALL

Multicentrično ispitivanje otvorenog tipa u jednoj skupini provelo se u bolesnika u limfoidnoj blastnoj krizi KML ili Ph+ ALL koji su otporni na imatinib ili ga ne podnose. Ukupno 48 bolesnika u limfoidnoj blastnoj fazi KML primilo je dasatinib u dozi 70 mg dvaput dnevno (42 s otpornošću na imatinib i 6 s nepodnošljivošću). Medijan vremena od dijagnoze do početka

liječenja iznosio je 28 mjeseci. Medijan trajanja liječenja dasatinibom iznosio je 3 mjeseca, s time da je do tada 2% bolesnika bilo liječeno >24 mjeseca. Stopa značajnog molekularnog odgovora (sva 22 liječena bolesnika s potpunim citogenetskim odgovorom) iznosila je 50% nakon 24 mjeseca. Također, 46 bolesnika s Ph+ ALL primilo je dasatinib u dozi od 70 mg dvaput dnevno (44 s otpornošću i 2 s nepodnošljivošću imatiniba). Medijan vremena od dijagnoze do početka liječenja iznosio je 18 mjeseci. Medijan trajanja liječenja dasatinibom iznosio je 3 mjeseca s time da je do tada 7% bolesnika bilo liječeno >24 mjeseca. Stopa značajnog molekularnog odgovora (svih 25 liječenih bolesnika s potpunim citogenetskim odgovorom) iznosila je 52% nakon 24 mjeseca. Daljnji rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 11. Valja napomenuti da se značajan hematološki odgovor (engl. *major hematologic response*, MaHR) brzo dostigao (uglavnom unutar 35 dana od prve primjene dasatiniba u bolesnika s KML u limfocitnoj blastnoj krizi te unutar 55 dana u bolesnika s Ph+ ALL).

**Tablica 11: Djelotvornost dasatiniba u kliničkim ispitivanjima faze II s jednom skupinom<sup>a</sup>**

	<b>Kronična (n= 387)</b>	<b>Ubrzanje (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>					
Značajan (95% CI)	n/p	<b>64% (57-72)</b>	<b>33% (24-43)</b>	<b>35% (22-51)</b>	<b>41% (27-57)</b>
Potpun (95%)	<b>91% (88-94)</b>	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% CI)	n/p	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Trajanje značajnog hematološkog odgovora (%; Procjena po Kaplan-Meieru)					
1 godina	n/p	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 godine	n/p	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
<b>Citogenetski odgovor<sup>c</sup> (%)</b>					
Značajan (95% CI)	<b>62% (57-67)</b>	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
Potpun (95%)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
<b>Preživljenje (%; Procjena po Kaplan-Meieru)</b>					
Bez progresije					
1 godina	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 godine	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Ukupno					
1 godina	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 godine	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Podaci prikazani u ovoj tablici su iz ispitivanja u kojima se kao početna doza koristilo 70 mg dva puta dnevno. Vidjeti dio 4.2 za preporučenu početnu dozu.

Masno otisnute znamenke pokazuju rezultate za primarne ishode

<sup>b</sup> Kriteriji hematološkog odgovora (svi odgovori potvrđeni nakon 4 tjedna): Značajan hematološki odgovor = potpun hematološki odgovor + NEL (nema dokaza leukemije).

Potpuni hematološki odgovor (CHR) (kronična KML): broj leukocita  $\leq$  GGN za laboratorij, trombociti  $< 450\ 000/\text{mm}^3$ , bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi,  $< 5\%$  mijelocita plus metamijelociti u perifernoj krvi, bazofili u perifernoj krvi  $< 20\%$ , i bez ekstramedularne bolesti.

CHR (užnapredovala KML/Ph+ ALL): broj leukocita  $\leq$  GGN za laboratorij, ABN  $\geq 1000/\text{mm}^3$ , trombociti  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ , bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, blasti u koštanoj srži  $\leq 5\%$ ,  $< 5\%$  mijelociti plus metamijelociti u perifernoj krvi, bazofili u perifernoj krvi  $< 20\%$ , i bez ekstramedularne bolesti.

Nema dokaza leukemije: isti kriteriji kao i za CHR, ali ABN  $\geq 500/\text{mm}^3$  i  $< 1000/\text{mm}^3$ , ili trombociti  $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$  i  $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$ .

<sup>c</sup> Kriteriji citogenetskog odgovora: potpuni (0% Ph+ metafaze) ili djelomični ( $> 0\%$ -35%). M<sub>CyR</sub> (0%-35%) obuhvaća i potpuni i djelomični odgovor.



n/p = nije primjenjivo CI = raspon pouzdanosti; GGN = gornja granica normalnog raspona.

Ishod bolesnika s transplantacijom koštane srži nakon liječenja dasatinibom nije još u potpunosti ocijenjen.

Klinička ispitivanja faze III u bolesnika s KML u kroničnoj fazi, uznapredovaloj fazi ili fazi mijeloične blastne krize i Ph+ ALL koji ne podnose prethodnu terapiju imatinibom ili su otporni na imatinib

Provedena su dva randomizirana ispitivanja otvorenog tipa da bi se ispitala djelotvornost primjene dasatiniba jedanput dnevno u usporedbi s primjenom dvaput dnevno. Niže navedeni rezultati temelje se na podacima nakon najmanje 2 godine i 7 godina praćenja od početka liječenja dasatinibom.

*Ispitivanje 1*

U ispitivanju KML u kroničnoj fazi, za primarni ishod ispitivanja odabran je značajan citogenetski odgovor u bolesnika otpornih na imatinib. Glavni sekundarni ishodi bili su značajan citogenetski odgovor prema ukupnoj razini dnevne doze u bolesnika otpornih na imatinib. Drugi sekundarni ishodi bili su trajanje značajnog citogenetskog odgovora, PFS i ukupno preživljenje. Ukupno je bilo randomizirano 670 bolesnika, od kojih je 497 bilo otporno na imatinib, u četiri skupine koje su primale sljedeće doze dasatiniba: 100 mg jedanput dnevno, 140 mg jedanput dnevno, 50 mg dvaput dnevno ili 70 mg dvaput dnevno. Medijan trajanja liječenja za sve bolesnike koji su još primali terapiju uz najmanje 5 godina praćenja (n=205) iznosio je 59 mjeseci (raspon: 28-66 mjeseci). Medijan trajanja liječenja za sve bolesnike u 7. godini praćenja iznosio je 29,8 mjeseci (raspon <1-92,9 mjeseci).

Dasatinib se pokazao djelotvornim u svim skupinama koje su primale dozu jedanput dnevno, s time da mu je djelotvornost s obzirom na primarni ishod (razlika u značajnom citogenetskom odgovoru 1,9%; 95% interval pouzdanosti [-6,8% - 10,6%]); međutim, režim liječenja dozom od 100 mg jedanput dnevno pokazao je bolju sigurnost i podnošljivost. Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablicama 12 i 13.

**Tablica 12: Djelotvornost dasatiniba u ispitivanju optimizacije doze faze III: bolesnici s KML u kroničnoj fazi koji su otporni na imatinib ili ga ne podnose (2-godišnji rezultati)<sup>a</sup>**

Svi bolesnici	n=167
Bolesnici otporni na imatinib	n=124
<b>Stopa hematološkog odgovora<sup>b</sup> (%) (95% CI)</b>	
Potpun hematološki odgovor (CHR)	92% (86–95)
<b>Citogenetski odgovor<sup>c</sup> (%) (95% CI)</b>	
Značajan (MCyR)	
Svi bolesnici	63% (56–71)
Bolesnici otporni na imatinib	59% (50–68)
Potpun (CCyR)	
Svi bolesnici	50% (42–58)
Bolesnici otporni na imatinib	44% (35–53)
<b>Značajan molekularni odgovor u bolesnika koji su postigli CCyR<sup>d</sup> (%) (95% CI)</b>	
Svi bolesnici	69% (58–79)
Bolesnici otporni na imatinib	72% (58–83)

<sup>a</sup> Rezultati prijavljeni uz primjenu preporučene početne doze od 100 mg jedanput dnevno.

<sup>b</sup> Kriteriji hematološkog odgovora (svi odgovori potvrđeni nakon 4 tjedna): Potpun hematološki

odgovor (kronična KML): broj leukocita  $\leq$  GGN za laboratorij, trombociti  $< 450\ 000/\text{mm}^3$ , bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi,  $< 5\%$  mijelocita plus metamijelociti u perifernoj krvi, bazofili u perifernoj krvi  $< 20\%$ , i bez ekstramedularne bolesti.

<sup>c</sup> Kriteriji citogenetskog odgovora: potpun (0% Ph+ metafaze) ili djelomičan ( $> 0\%-35\%$ ). Značajan citogenetski odgovor (0%-35%) obuhvaća i potpun i djelomičan odgovor.

<sup>d</sup> Kriteriji značajnog molekularnog odgovora: Definiran kao BCR-ABL/kontrolni transkripti  $\leq 0,1\%$  po RQ-PCR u uzorcima periferne krvi.

**Tablica 13: Dugoročna djelotvornost dasatiniba u ispitivanju optimizacije doze faze 3: bolesnici s KML u kroničnoj fazi koji su otporni na imatinib ili ga ne podnose**

	Minimalno razdoblje praćenja			
	1 godina	2 godine	5 godina	7 godina
<b>Značajan molekularni odgovor</b>				
Svi bolesnici	ND	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Bolesnici otporni na imatinib	ND	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Bolesnici koji ne podnose imatinib	ND	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
<b>Preživljenje bez progresije bolesti</b> <sup>b</sup>				
Svi bolesnici	90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Bolesnici otporni na imatinib	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Bolesnici koji ne podnose imatinib	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
<b>Ukupno preživljenje</b>				
Svi bolesnici	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Bolesnici otporni na imatinib	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Bolesnici koji ne podnose imatinib	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

<sup>a</sup> Rezultati prijavljeni uz primjenu preporučene početne doze od 100 mg jedanput dnevno.

<sup>b</sup> Progresija se definirala povećanjem broja leukocita, gubitkom potpunog hematološkog odgovora ili MCyR, povećanjem Ph+ metafaza od  $\geq 30\%$ , potvrđenom AP/BP bolešću ili smrću. PFS se analizirao na temelju broja bolesnika uključenih u ispitivanje s ciljem liječenja te su u bolesnika praćeni događaji, uključujući naknadnu terapiju.

Na temelju procjene po Kaplan-Meieru, značajan citogenetski odgovor održao se tijekom 18 mjeseci u 93% (95% CI: [88%-98%]).

Djelotvornost se ocjenjivala i u bolesnika koji nisu podnosili imatinib. U toj populaciji bolesnika koji su primali dasatinib u dozi od 100 mg jedanput dnevno, značajan citogenetski odgovor postigao se u 77% i potpun citogenetski odgovor u 67%.

#### Ispitivanje 2

U ispitivanju uznapredovale faze KML i Ph+ ALL, primarni ishod ispitivanja bio je značajan hematološki odgovor. Ukupno je randomizirano 611 bolesnika u dvije skupine, jednu koja je primala 140 mg dasatiniba jedanput dnevno i drugu koja je primala 70 mg dasatiniba dvaput dnevno. Medijan trajanja liječenja iznosio je oko 6 mjeseci (raspon, 0,03-31 mjeseci).

Raspored doziranja jedanput dnevno imao je usporedivu djelotvornost (nije bio inferioran) s doziranjem dvaput dnevno s obzirom na primarni ishod ocjenjivanja djelotvornosti (razlika u

značajnom hematološkom odgovoru 0,8%; 95% interval pouzdanosti [-7,1% - 8,7%]); međutim, režim liječenja dozom od 140 mg jedanput dnevno pokazao je bolju sigurnosti i podnošljivost. Stope odgovora prikazane su u Tablici 14.

**Tablica 14: Djelotvornost dasatiniba u ispitivanju optimizacije doze faze III: uznapredovala faza KML i Ph+ ALL (2-godišnji rezultati)<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Rezultati prijavljeni uz primjenu preporučene početne doze od 140 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 4.2)

<sup>b</sup> Kriteriji hematološkog odgovora (svi odgovori potvrđeni nakon 4 tjedna): Značajan hematološki odgovor (MaHR) = potpun hematološki odgovor (CHR) + nema znakova leukemije (NEL engl *no evidence of leukaemia*).

CHR: broj leukocita  $\leq$  GGN za laboratorij, ABN  $\geq 1000/\text{mm}^3$ , trombociti  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ , 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 infiltracije.

NEL: isti kriteriji kao i za CHR, ali ABN  $\geq 500/\text{mm}^3$  i  $< 1000/\text{mm}^3$ , ili trombociti  $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$  i  $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$ .

<sup>c</sup> MCyR uključuje i potpun (0% Ph+ metafaze) i djelomičan ( $> 0\%$ -35%) odgovor. CI = interval pouzdanosti; GGN = gornja granica normalnog raspona.

U bolesnika s KML u fazi ubrzanja liječenih dozom od 140 mg jedanput dnevno nije postignut ni medijan trajanja MaHR ni medijan ukupnog preživljenja, dok je medijan PFS iznosio 25 mjeseci.

U bolesnika s KML u mijeloidnoj blastnoj krizi liječenih dozom od 140 mg jedanput dnevno, medijan trajanja MaHR iznosio je 8 mjeseci, medijan PFS 4 mjeseca, a medijan ukupnog preživljenja 8 mjeseci. U bolesnika s KML u limfoidnoj blastnoj krizi liječenih dozom od 140 mg jedanput dnevno, medijan trajanja MaHR iznosio je 5 mjeseci, medijan PFS 5 mjeseci, a medijan ukupnog preživljenja 11 mjeseci.

U bolesnika s Ph+ ALL liječenih dozom od 140 mg jedanput dnevno, medijan trajanja MaHR iznosio je 5 mjeseci, medijan PFS 4 mjeseca, a medijan ukupnog preživljenja 7 mjeseci.

#### Pedijatrijska populacija

##### Pedijatrijski bolesnici s KML

Među 130 bolesnika s KML u kroničnoj fazi liječenih u dvama pedijatrijskim ispitivanjima – otvorenom, nerandomiziranom ispitivanju faze I za utvrđivanje raspona doze i otvorenom, nerandomiziranom ispitivanju faze II – 84 bolesnika (isključivo iz ispitivanja faze II) imalo je novodijagnosticiran KML u kroničnoj fazi, a 46 bolesnika (17 iz ispitivanja faze I i 29 iz ispitivanja faze II) bilo je otporno na prethodno liječenje imatinibom ili ga nije podnosilo.

Devedeset i sedam od 130 pedijatrijskih bolesnika s KML u kroničnoj fazi bilo je liječenoj dasatinib tabletama u dozi od 60 mg/m<sup>2</sup> jedanput dnevno (maksimalna doza od 100 mg jedanput dnevno za bolesnike koji su imali veliku tjelesnu površinu). Bolesnike se liječilo do progresije bolesti ili nastupa neprihvatljive toksičnosti.

Ključne mjere ishoda za djelotvornost bile su potpuni citogenetski odgovor (CCyR), značajni citogenetski odgovor (MCyR) i značajni molekularni odgovor (MMR). Rezultati su prikazani u Tablici 15.

**Tablica 15: Djelotvornost dasatiniba u pedijatrijskih bolesnika s KML u kroničnoj fazi Kumulativni odgovor tijekom vremena prema minimalnom razdoblju praćenja**

	3 mjeseca	6 mjeseci	12 mjeseci	24 mjeseca
<b>CCyR</b>				
<b>(95% CI)</b>				
Novodijagnosticirana bolest (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)
Prethodno liječenje imatinibom (N = 46)	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</b>				
<b>(95% CI)</b>				
Novodijagnosticirana bolest (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)
Prethodno liječenje 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</b>				
<b>(95% CI)</b>				
Novodijagnosticirana bolest (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)
Prethodno liječenje 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> Bolesnici s novodijagnosticiranim KML u kroničnoj fazi iz pedijatrijskog ispitivanja faze II koji su primali lijek peroralno u obliku tablete

<sup>b</sup> Bolesnici s KML u kroničnoj fazi iz pedijatrijskih ispitivanja faze I i faze II koji su bili otporni na liječenje imatinibom ili ga nisu podnosili, a primali su lijek peroralno u obliku tablete

Nakon minimalno 7 godina praćenja u pedijatrijskom ispitivanju faze I, medijan trajanja PFS među 17 bolesnika s KML u kroničnoj fazi koji su bili otporni na imatinib ili ga nisu podnosili iznosio je 53,6 mjeseci, dok je stopa OS iznosila 82,4%.

U bolesnika koji su primali lijek u obliku tableta u pedijatrijskom ispitivanju faze II, procijenjena 24-mjesečna stopa PFS u 51 bolesnika s novodijagnosticiranim KML u kroničnoj fazi iznosila je 94,0% (82,6; 98,0), dok je u 29 bolesnika s KML u kroničnoj fazi koji su bili otporni na imatinib ili ga nisu podnosili ta stopa iznosila 81,7% (61,4; 92,0). Nakon 24 mjeseca praćenja, OS je iznosio 100% u bolesnika s novodijagnosticiranom bolešću i 96,6% u onih koji su bili otporni na imatinib ili ga nisu podnosili.

U pedijatrijskom ispitivanju faze II, u 1 bolesnika s novodijagnosticiranom bolešću i 2 bolesnika koja su bila otporna na imatinib ili ga nisu podnosila došlo je do progresije KML do faze blastne krize.

Bila su 33 pedijatrijska bolesnika s novodijagnosticiranim KML u kroničnoj fazi koja su primala dasatinib prašak za oralnu suspenziju u dozi od 72 mg/m<sup>2</sup>. Uz tu je dozu postignuta 30% manja izloženost od one koja se postiže uz preporučenu dozu (vidjeti dio 5.2 sažetka opisa svojstava lijeka za dasatinib prašak za oralnu suspenziju). U tih je bolesnika CCyR nakon 12 mjeseci iznosio 87,9% [95% CI: (71,8 - 96,6)], a MMR 45,5% [95% CI: (28,1 63,6)].

Među pedijatrijskim bolesnicima s KML u kroničnoj fazi liječenima dasatinibom koji su prethodno bili izloženi imatinibu, na kraju razdoblja liječenja utvrđene su sljedeće mutacije: T315A, E255K i F317L. Međutim, mutacije E255K i F317L pronađene su i prije liječenja. Među bolesnicima s novodijagnosticiranim KML u kroničnoj fazi nisu pronađene nikakve mutacije na kraju razdoblja liječenja.

### Pedijatrijski bolesnici s ALL

Djelotvornost dasatiniba u kombinaciji s kemoterapijom ocjenjivala se u pivotalnom ispitivanju provedenom u pedijatrijskih bolesnika starijih od godinu dana s novodijagnosticiranim Ph+ ALL.

U tom multicentričnom ispitivanju faze II kontroliranom podacima iz prethodnih ispitivanja, u kojem se ispitivao dasatinib kao dodatak standardnoj kemoterapiji, 106 pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranim Ph+ ALL, od kojih su njih 104 imala potvrđen Ph+ ALL, primalo je dasatinib u dnevnoj dozi od 60 mg/m<sup>2</sup> prema režimu kontinuirane primjene tijekom najviše 24 mjeseca, u kombinaciji s kemoterapijom. Osamdeset i dva bolesnika primala su isključivo tablete dasatiniba, dok su 24 bolesnika primila dasatinib u obliku praška za oralnu suspenziju najmanje jedanput, a njih 8 primalo je dasatinib isključivo u obliku praška za oralnu suspenziju. Osnovni kemoterapijski režim bio je jednak onom koji se primjenjivao u ispitivanju AIEOP-BFM ALL 2000 (standardni kemoterapijski protokol sastavljen od više lijekova). Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je 3 godišnje preživljenje bez događaja (EFS), čija je stopa iznosila 65,5% (55,5; 73,7).

Stopa negativnih nalaza na minimalnu rezidualnu bolest (engl. minimal residual disease, MRD), utvrđena prema prerasmjertaju baza u genu za Ig/TCR do kraja konsolidacije, iznosila je 71,7% u svih liječenih bolesnika. Kad se ta stopa izračunavala na temelju 85 bolesnika u kojih su se mogli ocijeniti podaci za Ig/TCR, procijenjena je na 89,4%. Stopa negativnih nalaza na MRD na kraju indukcije i konsolidacije izmjerena protočnom citometrijom iznosila je 66,0% odnosno 84,0%.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetika dasatiniba ispitana je u 229 zdravih odraslih ispitanika i 84 bolesnika.

### Apsorpcija

Dasatinib se brzo apsorbira u bolesnika nakon peroralne primjene, a vršnu koncentraciju postiže između 0,5-3 sata. Nakon peroralne primjene, povećanje prosječne izloženosti (AUC<sub>τ</sub>) otprilike je proporcionalno povećanju doze u doznom rasponu od 25 mg do 120 mg dvaput dnevno. Ukupni prosječni terminalni poluvijek dasatiniba u bolesnika iznosi oko 5-6 sati.

Podaci prikupljeni u zdravih ispitanika koji su primili pojedinačnu dozu dasatiniba od 100 mg 30 minuta nakon obroka bogatog masnoćama ukazuju na 14%-tno povećanje prosječne AUC dasatiniba. Obrok siromašan mastima 30 minuta prije primjene dasatiniba rezultirao je 21%-tnim povećanjem prosječne AUC dasatiniba. Opaženi utjecaji hrane ne izazivaju klinički važne promjene u izloženosti. Varijabilnost u izloženosti dasatinibu izražena je nakon primjene

natašte (47% CV) nego nakon primjene uz obrok s malim udjelom masnoća (39% CV) ili obrok bogat masnoćama (32% CV).

Prema analizi populacijske farmakokinetike u populaciji bolesnika procijenjeno je da je varijabilnost u izloženosti dasatinibu prvenstveno posljedica intraindividualne varijabilnosti u bioraspoloživosti u pojedinim vremenskim točkama (44% CV) te u manjoj mjeri interindividualne varijabilnosti u bioraspoloživosti i interindividualne varijabilnosti u klirensu (30% odnosno 32% CV). Ne očekuje se da će ta nasumična intraindividualna varijabilnost u izloženosti u pojedinim vremenskim točkama utjecati na kumulativnu izloženost te djelotvornost ili sigurnost.

#### Distribucija

Dasatinib u bolesnika ima velik prividni volumen distribucije (2505 l) i koeficijent varijacije (CV% 93%), što ukazuje na to da se lijek široko raspodjeljuje u ekstravaskularnom prostoru. Na temelju *in vitro* ispitivanja, vezanje dasatiniba za proteine plazme pri klinički značajnim koncentracijama iznosilo je oko 96%.

#### Biotransformacija

Dasatinib se u ljudi opsežno metabolizira, s mnogim enzimima uključenim u stvaranje njegovih metabolita. U zdravih ispitanika koji su primili 100 mg dasatiniba obilježenog izotopom ugljika [ $^{14}\text{C}$ ], neizmijenjen dasatinib činio je 29% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi. Koncentracija u plazmi i aktivnost izmjerena *in vitro* pokazuju da metaboliti dasatiniba najvjerojatnije ne igraju veliku ulogu u opaženoj farmakologiji lijeka. CYP3A4 je glavni enzim za metabolizam dasatiniba.

#### Eliminacija

Srednja vrijednost terminalnog poluvremena eliminacije dasatiniba kreće se u rasponu od 3 sata do 5 sati. Srednja vrijednost prividnog klirensa nakon peroralne primjene iznosi 363,8 l/h (CV% 81,3%).

Dasatinib se pretežno eliminira putem stolice, uglavnom u obliku metabolita. Nakon peroralne primjene pojedinačne doze dasatiniba obilježenog sa [ $^{14}\text{C}$ ], oko 89% doze eliminiralo se u roku od 10 dana, s time da je 4% radioaktivnosti bilo otkriveno u mokraći, a 85% u stolici. Neizmijenjeni dasatinib činio je 0,1% doze u mokraći i 19% doze u stolici, dok su ostatak doze činili metaboliti.

#### Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Učinak na farmakokinetiku dasatiniba u jednostrukoj dozi procjenjivan je kod 8 bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre koji su primali dozu od 50 mg i 5 bolesnika sa teškim oštećenjem jetre koji su primali dozu od 20 mg u odnosu na odgovarajuće zdrave ljude koji su primali dozu od 70 mg dasatiniba. Srednja vrijednost  $C_{\max}$  i AUC dasatiniba prilagođenu za dozu od 70 mg bila je smanjena za 47% kod bolesnika sa umjerenim oštećenjem jetre u odnosu na 8% kod bolesnika sa normalnom jetrenom funkcijom. Kod bolesnika sa teškim oštećenjem jetre, srednja vrijednost  $C_{\max}$  i AUC prilagođena dozi od 70 mg smanjena je za 43% u odnosu na bolesnike s normalnom funkcijom jetre, kod kojih je smanjenje bilo 28% (vidjeti dio 4.2. i 4.4.).

Dasatinib i njegovi metaboliti minimalno se izlučuju putem bubrega.

#### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika dasatiniba ocjenjivala se u 104 pedijatrijska bolesnika s leukemijom ili solidnim tumorima (72 su primala lijek u obliku tablete, a 32 u obliku praška za oralnu suspenziju).

U ispitivanju farmakokinetike u pedijatrijskih bolesnika izloženost dasatinibu normalizirana za

dozu (C<sub>avg</sub>, C<sub>min</sub> i C<sub>max</sub>) činila se sličnom u 21 bolesnika s KML u kroničnoj fazi i 16 bolesnika s Ph+ ALL.

Farmakokinetika dasatiniba u obliku tablete ocjenjivala se u 72 pedijatrijska bolesnika s relapsnom ili refraktornom leukemijom ili solidnim tumorima u peroralnim dozama u rasponu od 60 do 120 mg/m<sup>2</sup> jedanput dnevno te od 50 do 110 mg/m<sup>2</sup> dvaput dnevno. Podaci su objedinjeni iz dvaju ispitivanja, a pokazali su da se dasatinib brzo apsorbira. Srednja vrijednost T<sub>max</sub> opažena je između 0,5 i 6 sati nakon primjene, a srednja vrijednost poluvijeka kretala se od 2 do 5 sati kod svih razina doze i u svim dobnim skupinama. Farmakokinetika dasatiniba pokazala je proporcionalnost dozi, a u pedijatrijskih je bolesnika opaženo povećanje izloženosti povezano s dozom. Nije bilo značajne razlike u farmakokinetici dasatiniba između djece i adolescenata. Geometrijske srednje vrijednosti C<sub>max</sub>, AUC (0-T) i AUC (INF) dasatiniba normalizirane za dozu bile su slične u djece i adolescenata pri različitim razinama doze. Prema simulaciji utemeljenoj na populacijskom farmakokinetičkom modelu, očekuje se da će preporučeno doziranje tableta prema kategorijama tjelesne težine navedeno u dijelu 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 bolesnike planira prebaciti s tableta na prašak za oralnu suspenziju ili obrnuto.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički sigurnosni profil dasatiniba ocijenjen je u nizu ispitivanja *in vitro* i *in vivo* u miševa, štakora, majmuna i kunića.

Primarni toksični učinci nastupili su u probavnom, hematopoetskom i limfnom sustavu. Toksični učinci na probavni sustav ograničavaju doziranje u štakora i majmuna, budući da je crijevo redovito bilo ciljani organ. U štakora su minimalna do umjerena smanjenja parametara eritrocita bila praćena promjenama u koštanoj srži; slične promjene nastupile su u majmuna, ali uz nižu incidenciju. Limfoidna toksičnost u štakora sastojala se od limfoidne deplecije u limfnim čvorovima, slezeni i timusu, te smanjene težine limfnih organa. Promjene u probavnom, hematopoetskom i limfnom sustavu bile su reverzibilne i povukle su se nakon prestanka liječenja.

Bubrežne promjene u majmuna liječenih do 9 mjeseci bile su ograničene na porast pozadinske mineralizacije u bubrezima. Krvarenja u kožu zabilježena su u akutnom ispitivanju pojedinačne peroralne doze u majmuna, ali nisu zabilježena u ispitivanjima ponovljene doze ni u majmuna ni u štakora. U štakora je dasatinib inhibirao agregaciju trombocita *in vitro* i produžio krvarenje iz kutikule *in vivo*, ali nije izazivao spontana krvarenja.

Djelovanje dasatiniba *in vitro* na hERG i Purkinjeova vlakna pokazuje da dasatinib ima potencijal produljenja faze repolarizacije srčanih klijetki (QT interval). Međutim, u telemetrijskom ispitivanju *in vivo* pojedinačne doze u budnih majmuna nije bilo promjena u QT intervalu ili obliku EKG valova.

Dasatinib nije pokazao mutageno djelovanje na bakterijske kulture *in vitro* (Ames test) niti je imao genotoksične učinke u *in vivo* provedenom mikronukleusnom testu u štakora. Dasatinib je *in vitro* imao klastogeno djelovanje na dijeljenje stanica jajnika kineskog hrčka (CHO stanice).

Dasatinib nije utjecao na plodnost mužjaka i ženki štakora u konvencionalnom ispitivanju plodnosti niti na rani embrionalni razvoj u štakora, ali je izazvao embrioletalne učinke pri dozama sličnim kliničkim dozama u ljudi. U ispitivanjima embriofetalnog razvoja, dasatinib je imao embrioletalne učinke s posljedičnim smanjenjem veličine okota u štakora i izazvao promjene u fetalnom kosturu kako štakora, tako i kunića. Ti su se učinci javili pri dozama koje nisu imale toksične učinke na majku, što znači da dasatinib ima selektivne toksične učinke na reprodukciju od faze implantacije do završetka organogeneze.

U miševa je dasatinib izazivao imunosupresiju, koja je ovisila o dozi i učinkovito se rješavala smanjenjem doze i/ili promjenama u rasporedu doziranja. Dasatinib je imao fototoksični potencijal u jednom *in vitro* ispitivanju na mišjim fibroblastima pomoću testa preuzimanja neutralne crvene boje (engl. *neutral red uptake phototoxicity assay*). Dasatinib se nije smatrao fototoksičnim *in vivo* nakon primjene pojedinačne doze u ženki bezdlakog miša, pri čemu je njihova izloženost bila trostruko veća od izloženosti ljudi nakon primjene preporučene terapijske doze (na temelju AUC).

U dvogodišnjem ispitivanju karcinogenosti, štakori su dobivali oralne doze dasatiniba od 0,3; 1 i 3 mg/kg dnevno. Pri najvišoj dozi razina izloženosti lijeku u plazmi (AUC) općenito je odgovarala izloženosti čovjeka pri preporučenom rasponu početne doze od 100 mg do 140 mg. Zabilježeno je statistički značajno povećanje kombinirane incidencije karcinoma pločastih stanica i papiloma maternice i cerviksa u ženki koje su dobivale visoke doze i adenoma prostate u mužjaka koji su primali niske doze. Važnost ovih nalaza dobivenih u ispitivanjima kancerogenosti na štakorima za ljude nije poznata.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

Laktoza hidrat (200)

Celuloza, mikrokristalična (101 i 102)

Karmelozanatrij, umrežena

Hidroksipropilceluloza (MW 80 000)

Magnezijev stearat

#### Film ovojnica

Laktoza hidrat

Hipromeloza (15 mPas)

Titanijev dioksid (E171)

Triacetin

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

oPA/Al/PVC/Al blisteri

HDPE spremnici s polipropilenskim (PP) sigurnosnim zatvaračem za djecu

Dasatinib Alpha-Medical 20 mg, filmom obložene tablete



Kutija koja sadrži 56 ili 60 filmom obloženih tableta u bliserima ili kutija koja sadrži 56 x 1 ili 60 x 1 filmom obloženu tabletu u blisterima s jediničnom dozom.

Kutija koja sadrži jedan spremnik sa 60 filmom obloženih tableta.

#### Dasatinib Alpha-Medical 100 mg filmom obložene tablete

Kutija koja sadrži 30, 60 ili 120 filmom obloženih tableta u blisterima ili kutija koja sadrže 30 x 1 filmom obloženu tabletu u blisterima s jediničnom dozom.

Kutija koja sadrži jedan spremnik s 30 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Filmom obložene tablete se sastoje od jezgre tablete obložene film ovojnicom kako bi se spriječilo izlaganje zdravstvenih radnika djelatnoj tvari. Pri rukovanju nenamjerno zdrobljenim ili prelomljenim tabletama preporučuje se koristiti rukavice od lateksa ili nitrila, kako bi se minimizirao rizik od izlaganja putem kože.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Alpha-Medical d.o.o.  
Dragutina Golika 36  
10000 Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Dasatinib Alpha-Medical 20 mg filmom obložene tablete : HR-H-909996881

Dasatinib Alpha-Medical 100 mg filmom obložene tablete : HR-H-495619877

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 29. studenoga 2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

29.11.2023.