

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Dasatinib STADA 20 mg filmom obložene tablete  
Dasatinib STADA 100 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Dasatinib STADA 20 mg filmom obložene tablete  
Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg dasatiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:  
Jedna filmom obložena tableta sadrži 28 mg laktoze hidrata.

Dasatinib STADA 100 mg filmom obložene tablete  
Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg dasatiniba.

Pomoćne tvari 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 STADA 20 mg filmom obložene tablete  
Bijela do gotovo bijela, bikonveksna okrugla filmom obložena tableta s oznakom "20" utisnutom s jedne strane i praznom drugom stranom, promjera 6,1 mm.

Dasatinib STADA 100 mg filmom obložene tablete  
Bijela do gotovo bijela, bikonveksna ovalna filmom obložena tableta s oznakom "100" utisnutom s jedne strane i praznom drugom stranom, dimenzija 14,8 mm x 7,2 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Dasatinib STADA je indiciran u liječenju odraslih bolesnika kod:

- Ph+ akutne limfoblastične leukemije (ALL) uz nepodnošenje ili otpornost na prethodnu terapiju.

Dasatinib STADA je indiciran u liječenju pedijatrijskih bolesnika kod:

- 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 Ph+ ALL iznosi 140 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 4.4).

### Pedijatrijska populacija (Ph+ ALL)

Doziranje za djecu i adolescente temelji se na tjelesnoj težini (vidjeti Tablicu 1). Dasatinib se primjenjuje peroralno jedanput dnevno u obliku filmom obloženih tableta ili praška za oralnu suspenziju (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za prašak 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 dasatinibom 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 praška za oralnu suspenziju na 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 STADA tableta u pedijatrijskih bolesnika prikazana je u Tablici 1.

**Tablica 1: Doza Dasatinib STADA tableta za pedijatrijske bolesnike s 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 je ispitivanjima liječenje dasatinibom u odraslih s Ph+ ALL trajalo do napredovanja bolesti ili do razvoja nepodnošljivosti lijeka kod bolesnika. Učinak prekida liječenja na dugoročan ishod bolesti nakon dosegnuća 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.

Da bi se postigla preporučena doza, dasatinib je dostupan u obliku filmom obloženih tableta od 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg i 140 mg. Preporučuje se povećanje ili smanjenje doze na temelju kliničkog odgovora bolesnika i podnošljivosti lijeka.

### Povećanje doze

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

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 sažeto su prikazane u **Tablici 2**. Smjernice za pedijatrijske bolesnike s Ph+ ALL liječene u kombinaciji s kemoterapijom navedene su u zasebnom odlomku ispod tablica.

**Tablica 2: Prilagodbe doze zbog neutropenije i trombocitopenije u odraslih**

Odrasli s Ph+ ALL (početna doza od 140 mg jedanput dnevno)	ABN < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l i/ili trombociti < 10 x 10 <sup>9</sup> /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

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 dasatiniba 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 dasatinibom potrebno je privremeno prekinuti dok ABN ne bude > 500/ $\mu$ l (0,5 x 10<sup>9</sup>/l), kada se liječenje može nastaviti punom dozom. Ako je celularnost koštane srži > 10%, može se razmotriti nastavak liječenja dasatinibom.

#### *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 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 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 nuspojava.

#### *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 sljedeće 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 dasatinibom (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 mora primjenjivati istodobno sa snažnim inhibitorom CYP3A4, potrebno je razmotriti smanjenje doze na:

- 40 mg na dan u bolesnika koji uzimaju dasatinib tablete u dozi od 140 mg dnevno
- 20 mg na dan u bolesnika koji uzimaju dasatinib tablete u dozi od 100 mg dnevno
- 20 mg na dan u bolesnika koji uzimaju dasatinib tablete u dozi od 70 mg dnevno

U bolesnika koji uzimaju dasatinib u dozi od 60 mg ili 40 mg dnevno potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene dasatiniba do prestanka liječenja inhibitorom CYP3A4 ili prelazak na nižu dozu primjenom praška za oralnu suspenziju (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za prašak za oralnu suspenziju). Potrebno je razdoblje ispiranja od približno 1 tjedna između prekida primjene inhibitora i ponovnog uvođenja lijeka dasatinib.

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 funkcije jetre mogu primiti preporučenu početnu dozu. Ipak, dasatinib 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. 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 STADA se mora primijeniti kroz usta.

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+ ALL koji ne mogu progutati tablete dostupan je i dasatinib prašak za oralnu suspenziju.

Dasatinib STADA se može uzimati uz obrok ili bez njega, ali se mora uvijek dosljedno ili ujutro ili navečer. Dasatinib STADA 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, itrakonazol, 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 kao 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, pimozid, kinidin, bepridil ili ergot alkaloidi (ergotamin, dihidroergotamin) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena dasatiniba i antagonista histaminskih H<sub>2</sub> 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 H<sub>2</sub> 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. U odraslih bolesnika s 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 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 općenito reverzibilna i obično se zbrinjava privremenim prekidom primjene ili smanjenjem doze dasatiniba.

##### Krvarenje

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.

Nužan je oprez ako bolesnici moraju uzimati lijekove koji inhibiraju funkciju trombocita ili antikoagulanse.

#### Zadržavanje tekućine

Dasatinib je povezan sa zadržavanjem tekućine.

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 3. ili 4. stupnja 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 hiloraksa (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 podležećih 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). 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 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. 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.

#### Trombotična 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 dasatinibom. 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 dasatinibom, 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 lijeka dasatinib 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.

#### Laktoza

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.

#### Natrij

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 ne

preporučuje sistemsku primjenu jakih inhibitora enzima CYP3A4 kod bolesnika koji uzimaju dasatinib (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 bjelanjčevinama 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 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 H2 receptora i inhibitori protonske pumpe

Dugotrajna supresija sekrecije želučane kiseline antagonistima H2 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 Cmax dasatiniba za 42%. U bolesnika koji primaju dasatinib mora se razmotriti primjena antacida umjesto antagonista H2 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 Cmax 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 Cmax 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, pimozid, 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 STADA se ne smije uzimati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje dasatinibom. U slučaju da se Dasatinib STADA 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 STADA 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 dasatiniba na plodnost. To savjetovanje može uključivati razmatranje mogućnosti pohranjivanja sperme.

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

Dasatinib 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 sa 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), uključujući 2388 odraslih bolesnika s Ph+ ALL koji su bili otporni na imatinib ili ga nisu podnosili te 188 pedijatrijskih bolesnika. U odraslih bolesnika s Ph+ ALL, medijan trajanja liječenja iznosio je 19,2 mjeseca (raspon 0-93,2 mjeseca).

Medijan trajanja liječenja u odraslih bolesnika s Ph+ ALL iznosio je 6,2 mjeseca (raspon 0-9,32 mjeseca). Medijan trajanja liječenja među 188 bolesnika u pedijatrijskim ispitivanjima iznosio je 26,3 mjeseca (raspon 0-99,6 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.

#### 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 3**). Nuspojave su prikazane prema organskom sustavu 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 3: 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 smrtnim ishodom)
<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>a</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, nesаница
<i>Manje često</i>	anksioznost, konfuzno stanje, utječe na emocionalnu nestabilnost, smanjeni libido
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
<i>Vrlo često</i>	glavobolja
<i>Često</i>	neuropatija (uključujući perifernu neuropatiju), omaglica, disgeuzija, somnolencija
<i>Manje često</i>	krvarenje u središnji živčani sustav <sup>b</sup> , 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 oština 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 <sup>*c</sup> , 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 pektoris, 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, pleuroperikarditis
<i>Nepoznato</i>	fibrilacija atrijska/ undulacija atrijska
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
<i>Vrlo često</i>	krvarenje <sup>*d</sup>
<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 sredoprsja</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, kolekistitis, kolestaza
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
<i>Vrlo često</i>	kožni osip <sup>c</sup>
<i>Često</i>	alopecija, dermatitis (uključujući ekcem), pruritus, akne, suha koža, urtikarija, hiperhidroza
<i>Manje često</i>	neutrofilna dermatitoza, 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 <sup>f</sup>
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i veznog tkiva</b>	
<i>Vrlo često</i>	mišićno-koštana bol <sup>g</sup>
<i>Često</i>	artralgijska, mialgijska, mišićna slabost, mišićno-koštana ukočenost, spazam mišića
<i>Manje često</i>	rabdomioliza, osteonekroza, upala mišića, tendinitis, artritis
<i>Rijetko</i>	kasno srastanje epifiza <sup>h</sup> , zastoj u rastu <sup>h</sup>
<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>i</sup> , umor, pireksija, edem lica <sup>i</sup>
<i>Često</i>	astenija, bol, bol u prsištu, generalizirani edem <sup>*k</sup> , zimice
<i>Manje često</i>	malaksalost, drugi površinski edemi <sup>i</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 ejekcijske 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, ekfolijativni 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 dasatinibom povezano je s anemijom, neutropenijom i trombocitopenijom.

### 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, 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 tjedna). 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 dasatinibom 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 Ph+ ALL.

U bolesnika s pleuralnim izljevom prijavljeni su slučajevi hilotoraksa. Neki su se slučajevi hilotoraksa povukli nakon trajnog prekida primjene, privremenog prekida primjene ili smanjenja 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 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, medijan trajanja liječenja bio je 3 mjeseca za bolesnike s Ph+ ALL. Odabrane nuspojave prijavljene uz primjenu preporučene početne doze od 140 mg jedanput dnevno prikazane su u **Tablici 4**. 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 4: Odabrane nuspojave prijavljene u ispitivanju optimizacije doze faze III: Ph+ ALL<sup>a</sup>**

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

<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 ejekcijske frakcije i zatajivanje ventrikula.

Nadalje, provedena su dva ispitivanja s ukupno 161 pedijatrijskim 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 - 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 5. Treba napomenuti da je pleuralni izljev prijavljen u 7 (5,6%) bolesnika u toj skupini i stoga nije uključen u tablicu.

**Tablica 5: 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 abdomenu	14,3	3,2
proljevanje	12,7	4,8
pireksija	12,7	5,6
glavobolja	11,1	4,8
smanjen apetit	10,3	4,8
umor	10,3	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 kliničkim ispitivanjima bili su zabilježeni sljedeći poremećaji laboratorijskih nalaza 3. i 4. stupnja u bolesnika koji su uzimali dasatinib: neutropenija, trombocitopenija i anemija.

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, 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 uz učestalost od 1 do 7% u bolesnika s Ph+ ALL. Vrijednosti su se obično normalizirale nakon smanjenja doze ili privremenog prekida liječenja. U ispitivanju optimizacije doze faze III u 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 s Ph+ ALL.

### Pedijatrijska populacija

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

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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Preoziranje

Iskustvo s preoziranjem dasatinibom u kliničkim ispitivanjima ograničeno je na izolirane slučajeve. Najveće preoziranje 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 potpornu 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.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

U ispitivanju faze I zabilježen je hematološki i citogenetski odgovor u Ph<sup>+</sup> ALL u prva 84 liječena bolesnika, koji su bili praćeni do 27 mjeseci. Odgovor je trajao tijekom Ph<sup>+</sup> ALL.

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.

#### Ph<sup>+</sup> ALL

Multicentrično ispitivanje otvorenog tipa u jednoj skupini provelo se, između ostalog, u bolesnika s Ph<sup>+</sup> ALL koji su otporni na imatinib ili ga ne podnose. 46 bolesnika s Ph<sup>+</sup> 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 (svi liječeni bolesnici s potpunim citogenetskim odgovorom) iznosila je 52% nakon 24 mjeseca. Daljnji rezultati djelotvornosti prikazani su u **Tablici 6**. Valja napomenuti da se značajan hematološki odgovor (engl. *major hematologic response*, MaHR) brzo dostigao (unutar 55 dana od prve primjene dasatiniba u bolesnika s Ph<sup>+</sup> ALL).



**Tablica 6: Djelotvornost dasatiniba u kliničkim ispitivanjima faze II s jednom skupinom<sup>a</sup>**

	<b>Ph+ ALL (n= 46)</b>
<b>Stopa hematološkog odgovora<sup>b</sup> (%)</b>	
MaHR (95% CI)	<b>41% (27-57)</b>
CHR (95% CI)	35% (21-50)
NEL (95% CI)	7% (1-18)
Trajanje MaHR (%; Kaplan-Meier procjene)	
1 godina	32% (8-56)
2 godine	24% (2-47)
<b>Citogenetski odgovor<sup>c</sup> (%)</b>	
MCyR (95% CI)	57% (41-71)
CCyR (95% CI)	54% (39-69)
<b>Preživljenje (%; Kaplan-Meier procjene)</b>	
Bez progresije	
1 godina	21% (9-34)
2 godine	12% (2-23)
Ukupno	
1 godina	35% (20-51)
2 godine	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.

<sup>a</sup> Masno otisnute znamenke pokazuju rezultate za primarne ishode.

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

CHR (Ph+ ALL): broj leukocita  $\leq$  GGN za laboratorij, ABN  $\geq$  1000/mm<sup>3</sup>, trombociti  $\geq$  100 000/mm<sup>3</sup>, bez blasti 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 (NEL): isti kriteriji kao i za CHR, ali ABN  $\geq$  500/mm<sup>3</sup> i  $<$  1000/mm<sup>3</sup>, ili trombociti  $\geq$  20 000/mm<sup>3</sup> i  $\leq$  100 000/mm<sup>3</sup>.

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

n/a = 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 Ph+ ALL koji ne podnose prethodnu terapiju imatinibom ili su otporni na imatinib*

Provedena su 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.

U ispitivanju, između ostalog 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 7**.

**Tablica 7: Djelotvornost dasatiniba u ispitivanju optimizacije doze faze III: 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).

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

NEL: same criteria as for CHR but  $ANC \geq 500/mm^3$  and  $< 1,000/mm^3$ , or platelets  $\geq 20,000/mm^3$  and  $\leq 100,000/mm^3$ .

<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 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 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  $60\ mg/m^2$  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 AIEOPBFM 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 prerazmjestažu 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 $\tau$ ) 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.

### Distribucija

Dasatinib u bolesnika ima velik volumen distribucije (2505 l) i koeficijent varijacije (CV% 93%), što znači da se lijek široko raspodjeljuje u ekstravaskularnom prostoru. Na temelju *in vitro* ispitivanja, vezanje dasatiniba u klinički značajnim koncentracijama za proteine plazme 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 [<sup>14</sup>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 [<sup>14</sup>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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 dijelove 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).

Farmakokinetika dasatiniba u obliku tablete ocjenjivala se u 72 pedijatrijska bolesnika s leukemijom (u relapsu ili refraktorna) ili solidnim tumorima, u peroralnim dozama u rasponu od 60 do 120 mg/m<sup>2</sup> jednom dnevno te 50 do 110 mg/m<sup>2</sup> dva puta dnevno. Podaci su objedinjeni iz dva ispitivanja te se pokazalo da se dasatinib brzo apsorbira. Srednja vrijednost T<sub>max</sub> bila je između 0,5 i 6 sati, a srednja vrijednost terminalnog poluvremena eliminacije bila je u rasponu od 2 do 5 sati za sve doze i sve dobne skupine. Farmakokinetika dasatiniba pokazuje proporcionalnost doze u odnosu na porast izloženosti ovisan o dozi zabilježen u pedijatrijskih bolesnika. Nije bilo značajne razlike u farmakokinetici dasatiniba između djece i adolescenata. Geometrijske srednje vrijednosti za po dozi normalizirane vrijednosti C<sub>max</sub>, AUC (0-T) i AUC (INF) dasatiniba slične su u djece i adolescenata u različitim dozama. Prema simulaciji utemeljenoj na populacijskom farmakokinetičkom modelu, očekuje se da će preporučeno doziranje tableta prema kategorijama tjelesne težine, navedeno u dijelu 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka, 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 praška za oralnu suspenziju na tablete 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:*

celuloza, mikrokristalična (E460)

laktoza hidrat

karmelozanatrij, umrežena

hidroksipropilceluloza (E463)

magnezijev stearat (E470b)

*Film ovojnica:*

poli(vinilni alkohol) (E1203)

titanijev dioksid (E171)

talk (E553b)

glicerilmonostearat (E471)

natrijev laurilsulfat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

4 godine

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

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Dasatinib STADA 20 mg filmom obložene tablete

Al-OPA/Al/PVC blisteri (perforirani blisteri s jediničnom dozom).

Bočica od polietilena visoke gustoće(HDPE) s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu i plastičnim (HDPE) spremnikom koji sadrži silikagel.

Kutija sadrži 60 x 1 ili 100 x 1 filmom obloženu tabletu u perforiranim blisterima s jediničnom dozom. Kutija sadrži jednu bočicu sa 60 filmom obloženih tableta.

Dasatinib STADA 100 mg filmom obložene tablete

Al-OPA/Al/PVC blisteri (perforirani blisteri s jediničnom dozom).

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu i plastičnim (HDPE) spremnikom koji sadrži silikagel.

Kutija sadrži 30 x 1, 60 x 1 ili 100 x 1 filmom obloženu tabletu u perforiranim blisterima s jediničnom dozom.

Kutija sadrži jednu bočicu 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 filmom obloženim tabletama, preporučuje se zdravstvenim radnicima koristiti jednokratne kemoterapijske rukavice s odgovarajućim načinom zbrinjavanja kako bi se minimalizirao rizik od izlaganja putem kože

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

Stada d.o.o.  
Hercegovačka 14  
10 000 Zagreb

#### **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Dasatinib STADA 20 mg filmom obložene tablete: HR-H-076700000  
Dasatinib STADA 100 mg filmom obložene tablete: HR-H-720791426

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

13. ožujka 2019./ 31. siječnja 2023.

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

31. siječnja 2023.