

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

1. IME ZDRAVILA

Dasatinib Krka 20 mg filmsko obložene tablete
Dasatinib Krka 50 mg filmsko obložene tablete
Dasatinib Krka 70 mg filmsko obložene tablete
Dasatinib Krka 80 mg filmsko obložene tablete
Dasatinib Krka 100 mg filmsko obložene tablete
Dasatinib Krka 140 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Dasatinib Krka 20 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg dasatiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 26 mg laktoze.

Dasatinib Krka 50 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dasatiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 66 mg laktoze.

Dasatinib Krka 70 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 70 mg dasatiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 92 mg laktoze.

Dasatinib Krka 80 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg dasatiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 105 mg laktoze.

Dasatinib Krka 100 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg dasatiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 131 mg laktoze.

Dasatinib Krka 140 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 140 mg dasatiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 184 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

filmsko obložena tableta (tableta)

Dasatinib Krka 20 mg filmsko obložene tablete

Bele do umazano bele, bikonveksne, okrogle filmsko obložene tablete s premerom približno 5,6 mm, z vtisnjeno oznako »D7SB« na eni in »20« na drugi strani.

Dasatinib Krka 50 mg filmsko obložene tablete

Bele do umazano bele, bikonveksne, ovalne filmsko obložene tablete, dolge približno 11,0 mm in široke približno 6,0 mm, z vtisnjeno oznako »D7SB« na eni in »50« na drugi strani.

Dasatinib Krka 70 mg filmsko obložene tablete

Bele do umazano bele, bikonveksne, okrogle filmsko obložene tablete s premerom približno 9,1 mm, z vtisnjeno oznako »D7SB« na eni in »70« na drugi strani.

Dasatinib Krka 80 mg filmsko obložene tablete

Bele do umazano bele, bikonveksne, trikotne filmsko obložene tablete, dolge približno 10,4 mm in široke približno 10,6 mm, z vtisnjeno oznako »D7SB« na eni in »80« na drugi strani.

Dasatinib Krka 100 mg filmsko obložene tablete

Bele do umazano bele, bikonveksne, ovalne filmsko obložene tablete, dolge približno 15,1 mm in široke približno 7,1 mm, z vtisnjeno oznako »D7SB« na eni in »100« na drugi strani.

Dasatinib Krka 140 mg filmsko obložene tablete

Bele do umazano bele, bikonveksne, okrogle filmsko obložene tablete s premerom približno 11,7 mm, z vtisnjeno oznako »D7SB« na eni in »140« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Dasatinib Krka je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov:

- z na novo diagnosticirano kronično mieloično levkemijo (KML) s prisotnostjo kromosoma Philadelphia (Ph+) v kroničnem obdobju.
- s KML v kroničnem obdobju, obdobju pospešenega poteka ali obdobju blastne preobrazbe, ki se na predhodna zdravljenja, vključno z imatinibom, niso odzvali ali jih niso prenašali.
- s Ph+ akutno limfoblastno levkemijo (ALL) in KML v obdobju limfoblastne preobrazbe, ki se na predhodna zdravljenja niso odzvali ali jih niso prenašali.

Zdravilo Dasatinib Krka je indicirano za zdravljenje pediatričnih bolnikov:

- z na novo diagnosticirano Ph+ KML v kroničnem obdobju (Ph+ KML-KO) ali s Ph+ KML-KO, ki se na predhodno zdravljenje, vključno z imatinibom, ni odzvala ali pa bolniki zdravljenja niso prenašali.
- z na novo diagnosticirano Ph+ ALL v kombinaciji s kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje sme uvesti le zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem bolnikov z levkemijo.

Odmerjanje

Odrasli bolniki

Priporočeni začetni odmerek za zdravljenje KML v kroničnem obdobju je 100 mg dasatiniba enkrat na

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

dan.

Priporočeni začetni odmerek za zdravljenje KML v obdobju pospešenega poteka in obdobju mieloblastne ali limfoblastne preobrazbe (napredovalo obdobje) ali zdravljenje Ph+ ALL je 140 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija (Ph+ KML-KO in Ph+ ALL)

Pri otrocih in mladostnikih odmerjanje temelji na telesni masi (glejte preglednico 1). Dasatinib se uporablja peroralno enkrat na dan v obliki filmsko obloženih tablet ali praška za peroralno suspenzijo. Odmerek je treba preračunati vsake 3 mesece na osnovi spremembe telesne mase, po potrebi pa tudi pogosteje. Pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 10 kg, uporaba tablet ni priporočljiva; pri teh bolnikih je treba uporabljati prašek za peroralno suspenzijo. Priporočila se povečanje ali zmanjšanje odmerka na osnovi odziva in prenašanja zdravila pri vsakem posameznem bolniku. Pri otrocih, mlajših od 1 leta, ni izkušenj z zdravljenjem z zdravilom Dasatinib Krka.

Farmacevtski obliki filmsko obložene tablete in prašek za peroralno suspenzijo nista bioekvivalentni. Pri bolnikih, ki lahko pogoltnejo tablete in želijo preiti z zdravljenja s praškom za peroralno suspenzijo na zdravljenje s tabletami, ali pri bolnikih, ki ne morejo pogoltniti tablet in želijo preiti z zdravljenja s tabletami na zdravljenje s peroralno suspenzijo, se zdravljenje lahko zamenja, vendar pa je pri tem treba upoštevati ustrezna priporočila za odmerjanje posamezne farmacevtske oblike.

Priporočeni začetni dnevni odmerek tablet Dasatinib Krka pri pediatričnih bolnikih je prikazan v preglednici 1.

Preglednica 1: Odmerjanje tablet Dasatinib Krka pri pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO ali Ph+ ALL

| Telesna masa (kg) ^a | Dnevni odmerek (mg) |
|--------------------------------|---------------------|
| 10 do manj kot 20 kg | 40 mg |
| 20 do manj kot 30 kg | 60 mg |
| 30 do manj kot 45 kg | 70 mg |
| najmanj 45 kg | 100 mg |

^a Pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 10 kg, uporaba tablet ni priporočljiva; pri teh bolnikih je treba uporabljati prašek za peroralno suspenzijo.

Trajanje zdravljenja

V kliničnih študijah je zdravljenje z dasatinibom pri odraslih bolnikih s Ph+ KML-KO, s KML v obdobju pospešenega poteka, obdobju mieloblastne ali limfoblastne preobrazbe (napredovalo obdobje), ali s Ph+ ALL in pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO trajalo, dokler bolezen ni napredovala oziroma dokler je bolnik zdravljenje prenašal. Učinek prekinitve zdravljenja po dosegu citogenetskega ali molekularnega odziva [vključno s popolnim citogenetskim odzivom (CCyR), dobrim molekularnim odzivom (MMR) in MR4.5] na dolgoročni izid bolezni ni bil raziskan.

V kliničnih študijah je zdravljenje z dasatinibom pri pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL trajalo neprekinjeno, dodano je bilo k zaporednim blokom osnovne kemoterapije, zdravljenje pa je trajalo največ dve leti. Pri bolnikih z naknadno presaditvijo krvotvornih matičnih celic se dasatinib lahko uporablja še dodatno leto po presaditvi.

Za doseg priporočenega odmerka je zdravilo Dasatinib Krka na voljo v obliki 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg in 140 mg filmsko obloženih tablet. Odmerek je treba povečati ali zmanjšati v skladu z bolnikovim odzivom na zdravljenje in prenašanjem zdravila.

Povečevanje odmerka

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

V kliničnih študijah so pri odraslih bolnikih s KML in Ph+ ALL, pri katerih hematološki ali citogenetski odziv z uporabo priporočenega začetnega odmerka ni bil dosežen, odmerke povečali na 140 mg enkrat na dan (KML v kroničnem obdobju) ali 180 mg enkrat na dan (KML v napredovalem obdobju ali Ph+ ALL).

Pri pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO, ki zdravljenje prenašajo, vendar pa v priporočenih časovnih točkah glede na trenutne smernice zdravljenja ne dosežejo hematološkega, citogenetskega in molekularnega odziva, priporočamo naslednja povečanja odmerka, ki so prikazana v preglednici 2.

Preglednica 2: Povečevanje odmerka pri pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO
Odmerek (največji odmerek na dan)

| | Začetni odmerek | Povečanje |
|----------------|-----------------|-----------|
| Tablete | 40 mg | 50 mg |
| | 60 mg | 70 mg |
| | 70 mg | 90 mg |
| | 100 mg | 120 mg |

Pri pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL povečevanje odmerka ni priporočljivo, saj se pri teh bolnikih dasatinib uporablja v kombinaciji s kemoterapijo.

Prilagoditev odmerka glede na neželene učinke

Mielosupresija

V kliničnih študijah so mielosupresijo nadzirali s prekinitvijo zdravljenja, z zmanjšanjem odmerka ali izključitvijo iz študijskega zdravljenja. Bolniki so po potrebi prejeli transfuzijo trombocitov ali eritrocitov. Bolniki z rezistentno mielosupresijo so prejeli hematopoetski rastni faktor.

Smernice za prilagoditev odmerka pri odraslih so povzete v preglednici 3, pri pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO pa v preglednici 4. Smernice za pediatrične bolnike s Ph+ ALL, ki se zdravijo v kombinaciji s kemoterapijo, so navedene v ločenem odstavku, ki sledi preglednicam.

Preglednica 3: Prilagoditve odmerka v primeru pojava nevtropenije ali trombocitopenije pri odraslih

| | | |
|---|---|--|
| <p>Odrasli s KML v kroničnem obdobju (začetni odmerek 100 mg enkrat na dan)</p> | <p>Absolutno število nevtrofilcev < 0,5 x 10⁹/l in/ali trombocitov < 50 x 10⁹/l</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1 Prekinite zdravljenje, dokler absolutno število nevtrofilcev ne doseže $\geq 1,0 \times 10^9/l$ in trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$. 2 Ponovno uvedite zdravljenje, in sicer s prvotnim začetnim odmerkom. 3 Če se število trombocitov zmanjša pod $25 \times 10^9/l$ in/ali absolutno število nevtrofilcev ponovno zmanjša pod $0,5 \times 10^9/l$ za > 7 dni, ponovite postopek, opisan pod zaporedno številko 1, in nato ponovno uvedite zdravljenje, in sicer z zmanjšanim odmerkom 80 mg enkrat na dan (druga ponovitev). Pri tretji ponovitvi nadalje zmanjšajte odmerek do 50 mg enkrat na dan (pri bolnikih z na novo diagnosticirano boleznijo) ali zdravljenje prekinite (pri bolnikih, ki se na predhodna zdravljenja, vključno z imatinibom, niso odzvali ali jih niso prenašali). |
|---|---|--|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

| | | |
|--|---|--|
| <p>Odrasli s KML v obdobju pospešenega poteka in obdobju blastne preobrazbe ter Ph+ ALL (začetni odmerek 140 mg enkrat na dan)</p> | <p>Absolutno število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$ in/ali trombocitov $< 10 \times 10^9/l$</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1 Preverite, če je citopenija povezana z levkemijo (aspiracija ali biopsija kostnega mozga). 2 Če citopenija ni povezana z levkemijo, prekinite zdravljenje, dokler absolutno število nevtrofilcev ne doseže $\geq 1,0 \times 10^9/l$ in trombocitov $\geq 20 \times 10^9/l$ in nato ponovno uvedite običajni začetni odmerek. 3 Če se citopenija ponovi, ponovite postopek, opisan pod zaporedno številko 1, in nato ponovno uvedite zdravljenje, in sicer z zmanjšanim odmerkom 100 mg enkrat na dan (druga ponovitev) ali 80 mg enkrat na dan (tretja ponovitev). 4 Če je citopenija povezana z levkemijo, razmislite o povečanju odmerka na 180 mg enkrat na dan. |
|--|---|--|

Preglednica 4: Prilagoditve odmerka v primeru pojava nevtropenije ali trombocitopenije pri pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO

| <ol style="list-style-type: none"> 1. Če citopenija traja več kot 3 tedne, preverite, če je citopenija povezana z levkemijo (aspiracija ali biopsija kostnega mozga). 2. Če citopenija ni povezana z levkemijo, prekinite zdravljenje, dokler absolutno število nevtrofilcev ne doseže $\geq 1,0 \times 10^9/l$ in trombocitov $\geq 75 \times 10^9/l$, in nato ponovno uvedite zdravljenje z običajnim začetnim odmerkom ali zmanjšanim odmerkom. 3. Če se citopenija ponovi, ponovite aspiracijo/biopsijo kostnega mozga in nato ponovno uvedite zdravljenje z zmanjšanim odmerkom. | Odmerek (največji odmerek na dan) | | |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Običajni začetni odmerek | Odmerek, zmanjšán za eno stopnjo | Odmerek, zmanjšán za dve stopnji |
| | Tablete | 40 mg | 20 mg |
| | | 60 mg | 40 mg |
| | | 70 mg | 60 mg |
| | | 100 mg | 80 mg |
| | | | * |

*manjši odmerek v obliki tablet ni na voljo

Če se pri pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO med popolnim hematološkim odzivom (CHR) nevtropenija ali trombocitopenija stopnje ≥ 3 ponovi, je treba zdravljenje z dasatinibom prekiniti, nato pa se ga lahko uvede v zmanjšanem odmerku. Pri zmernih stopnjah citopenije in odzivnosti bolezní je treba odmerke po potrebi začasno zmanjšati.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Pri pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL v primeru pojava hematoloških toksičnosti stopnje 1 do 4 odmerka ni priporočljivo prilagajati. Če zaradi nevtropenije in/ali trombocitopenije pride do odložitve naslednjega bloka zdravljenja za več kot 14 dni, je treba zdravljenje z zdravilom Dasatinib Krka prekiniti in ga nato znova uvesti v enakem odmerku, ko se začne naslednji blok zdravljenja. Če nevtropenija in/ali trombocitopenija vztrajata in se naslednji blok zdravljenja odloži še za dodatnih 7 dni, je treba ovrednotiti kostni mozeg in določiti celularnost in odstotek blastov. Če je celularnost kostnega mozga < 10 %, je treba zdravljenje z zdravilom Dasatinib Krka prekiniti, dokler absolutno število nevtrofilcev ne doseže > 500/μl ($0,5 \times 10^9/l$), v tem trenutku pa se zdravljenje lahko nadaljuje v celotnem odmerku. Če je celularnost kostnega mozga > 10 %, se lahko razmisli o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Dasatinib Krka.

Nehematološki neželeni učinki

Če se med zdravljenjem z dasatinibom pojavi zmerni nehematološki neželeni učinek (stopnje 2), je treba zdravljenje prekiniti, dokler neželeni učinek ne mine oziroma se vrednosti ne vrnejo na izhodiščne vrednosti. Če se je neželeni učinek pojavil prvič, se lahko zdravljenje nadaljuje z istim odmerkom, če pa se je neželeni učinek pred tem že pojavil, je treba zdravljenje nadaljevati z zmanjšanim odmerkom. Če se med zdravljenjem z dasatinibom pojavi resen nehematološki neželeni učinek (stopnje 3 ali 4), je treba zdravljenje prekiniti, dokler neželeni učinek ne mine. Nato se lahko z zdravljenjem nadaljuje, in sicer s primerno zmanjšanim odmerkom, odvisno od resnosti prvega pojava neželenega učinka. Pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju, ki so prejeli odmerek 100 mg enkrat na dan, se priporoča zmanjšanje odmerka na 80 mg enkrat na dan in nato po potrebi nadaljnje zmanjšanje z odmerka 80 mg enkrat na dan na odmerek 50 mg enkrat na dan. Pri bolnikih s KML v napredovalnem obdobju in bolnikih s Ph+ ALL, ki so prejeli odmerek 140 mg enkrat na dan, se priporoča zmanjšanje odmerka na 100 mg enkrat na dan in nato po potrebi nadaljnje zmanjšanje z odmerka 100 mg enkrat na dan na odmerek 50 mg enkrat na dan. Pri pediatričnih bolnikih s KML-KO z nehematološkimi neželenimi učinki je treba upoštevati priporočila za zmanjšanje odmerka v primeru pojava hematoloških neželenih učinkov, opisanih zgoraj. Pri pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL z nehematološkimi neželenimi učinki se po potrebi odmerek lahko zmanjša za eno stopnjo v skladu s priporočili za zmanjšanje odmerka pri hematoloških neželenih učinkih, ki so opisana zgoraj.

Plevralni izliv

Če pri bolniku ugotovite plevralni izliv, je treba zdravljenje z dasatinibom prekiniti, dokler se simptomi ne raziščejo, minejo ali se vrnejo na izhodiščno stanje. Če se stanje v približno enem tednu ne izboljša, je treba razmisliti o zdravljenju z diuretiki ali s kortikosteroidi ali s kombinacijo obeh sočasno (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Ko bolnik okreva po prvi epizodi, je treba razmisliti o ponovni uvedbi zdravljenja z dasatinibom v istem odmerku. Ko bolnik okreva po nadaljnji epizodi, je treba ponovno uvesti zdravljenje z dasatinibom v zmanjšanem odmerku za eno stopnjo. Ko bolnik okreva po hudi epizodi (stopnja 3 ali 4), se zdravljenje lahko nadaljuje z ustrežno zmanjšanim odmerkom, odvisno od začetne jakosti neželenega učinka.

Zmanjšanje odmerka pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4

Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 in soka grenivke skupaj z zdravilom Dasatinib Krka se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5). Če je mogoče, je treba izbrati drugo sočasno zdravilo, ki nima ali ima minimalen potencial za zaviranje encima. Če je treba zdravilo Dasatinib Krka uporabljati skupaj z močnim zaviralcem CYP3A4, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka na:

- 40 mg na dan pri bolnikih, ki jemljejo eno 140 mg tableto zdravila Dasatinib Krka na dan.
- 20 mg na dan pri bolnikih, ki jemljejo eno 100 mg tableto zdravila Dasatinib Krka na dan.
- 20 mg na dan pri bolnikih, ki jemljejo eno 70 mg tableto zdravila Dasatinib Krka na dan.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Dasatinib Krka v odmerku 60 mg ali 40 mg na dan, razmislite o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Dasatinib Krka, dokler se zdravljenje z zaviralcem CYP3A4 ne ukine, ali preidite na zdravljenje z manjšim odmerkom zdravila v obliki praška za peroralno suspenzijo.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Pred ponovno uvedbo zdravljenja z zdravilom Dasatinib Krka naj obdobje izpiranja po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem traja približno 1 teden.

Predvidevamo, da se bo s temi zmanjšani odmerka dasatiniba območje pod krivuljo (AUC) prilagodilo na obseg, opažen v odsotnosti zaviralcev CYP3A4, vendar pa pri bolnikih, ki prejemajo močne zaviralce CYP3A4, klinični podatki s temi prilagoditvami odmerka niso na voljo. Če bolnik dasatiniba po zmanjšanju odmerka ne prenaša, ukinite močan zaviralec CYP3A4 ali pa prekinite zdravljenje z dasatinibom, dokler se zaviralec ne ukine. Pred povečanjem odmerka dasatiniba naj obdobje izpiranja po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem traja približno 1 teden.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri teh bolnikih niso zasledili klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih lastnostih, povezanih s starostjo. Posebna priporočila za odmerjanje pri starejših niso potrebna.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago, zmerno ali s hudo okvaro jeter se zdravljenje lahko uvede s priporočenim začetnim odmerkom, vendar pa je pri bolnikih z okvaro jeter kljub temu potrebna previdnost pri uporabi zdravila Dasatinib Krka (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic klinične študije z dasatinibom niso bile izvedene (študija, izvedena pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju, ni vključevala bolnikov, ki so imeli koncentracijo kreatinina v serumu > 3-krat večjo od zgornje meje referenčne vrednosti, študije, izvedene pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali, pa niso vključevale bolnikov, ki so imeli koncentracijo kreatinina v serumu > 1,5-krat večjo od zgornje meje referenčne vrednosti). Ker je ledvični očistek dasatiniba in njegovih presnovkov manjši od 4 %, pri bolnikih z insuficienco ledvic zmanjšanja skupnega telesnega očistka ne pričakujemo.

Način uporabe

Zdravilo Dasatinib Krka je namenjeno za peroralno uporabo.

Za ohranitev doslednosti odmerjanja in da bi se tveganje za izpostavljenost kože učinkovini kar se da zmanjšalo, bolnik filmsko obloženih tablet ne sme drobiti, razpolavljati ali žvečiti. Bolnik mora tablete pogoltniti cele. Filmsko obložene tablete se ne smejo dispergirati, saj je izpostavljenost pri bolnikih, ki prejmejo dispergirano tableto, manjša kot pri tistih, ki pogoltnjejo celo tableto. Dasatinib je na voljo tudi v obliki praška za peroralno suspenzijo za uporabo pri pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO in Ph+ ALL ter odraslih bolnikih s KML-KO, ki ne morejo pogoltniti tablet..

Zdravilo Dasatinib Krka se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje. Bolnik mora zdravilo dosledno jemati zjutraj ali zvečer (glejte poglavje 5.2). Zdravilo Dasatinib Krka se ne sme jemati skupaj z grenivko ali s sokom grenivke (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Klinično pomembne interakcije

Dasatinib je substrat in zaviralec citokroma P450 (CYP) 3A4. Pri sočasnem zdravljenju z drugimi zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP3A4 ali spreminjajo njegovo aktivnost, torej obstaja možnost medsebojnega delovanja (glejte poglavje 4.5).

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Pri sočasnem zdravljenju z dasatinibom in zdravili ali snovmi, ki močno zavirajo CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, eritromicin, klaritromicin, ritonavir, telitromicin, sok grenivke), se lahko poveča izpostavljenost dasatinibu. Pri bolnikih, ki se zdravijo z dasatinibom, sočasnega zdravljenja z močnimi zaviralci CYP3A4 ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi dasatiniba in zdravil, ki inducirajo CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital ali zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*)), se lahko izpostavljenost dasatinibu bistveno zmanjša, kar lahko poveča tveganje za neuspešnost zdravljenja. Pri bolnikih, ki se zdravijo z dasatinibom, je torej v primeru sočasnega zdravljenja treba izbrati alternativna zdravila, pri katerih je tveganje za indukcijo CYP3A4 manjše (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi dasatiniba in substratov za CYP3A4 se lahko poveča izpostavljenost substratu za CYP3A4. Pri sočasnem zdravljenju z dasatinibom in substrati za CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom, kot so astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil ali alkaloidi ergot (ergotamin, dihidroergotamin) je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi dasatiniba in antagonistov histaminskih receptorjev H₂ (npr. famotidin), zaviralcev protonske črpalke (npr. omeprazol) ali aluminijevega hidroksida/magnezijevega hidroksida se lahko izpostavljenost dasatinibu zmanjša. Uporabe antagonistov histaminskih receptorjev H₂ in zaviralcev protonske črpalke ne priporočamo. Zdravila z aluminijevim hidroksidom/magnezijevim hidroksidom mora bolnik vzeti najmanj 2 uri pred ali 2 uri po jemanju dasatiniba (glejte poglavje 4.5).

Posebne skupine bolnikov

Glede na ugotovitve farmakokinetične študije z enkratnim odmerkom se pri bolnikih z blago, zmerno ali s hudo okvaro jeter zdravljenje lahko uvede s priporočenim začetnim odmerkom (glejte poglavje 5.2). Zaradi omejenosti te klinične študije pa se pri predpisovanju dasatiniba bolnikom z okvaro jeter svetuje previdnost.

Pomembni neželeni učinki

Mielosupresija

Zdravljenje z dasatinibom je povezano z anemijo, nevtropenijo in trombocitopenijo. Njihova pojavnost je zgodnja in večja pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju ali s Ph⁺ ALL kot pa pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju. Pri odraslih bolnikih s KML v napredovalem obdobju ali s Ph⁺ ALL, ki se z dasatinibom zdravijo v monoterapiji, je preiskavo celotne krvne slike prva 2 meseca zdravljenja treba izvajati enkrat na teden, nato pa enkrat na mesec, oziroma kot je to klinično indicirano. Pri odraslih in pediatričnih bolnikih s KML v kroničnem obdobju je treba preiskavo celotne krvne slike prvih 12 tednov zdravljenja izvajati na vsaka 2 tedna, nato pa na vsake 3 mesece, oziroma kot je to klinično indicirano. Pri pediatričnih bolnikih s Ph⁺ ALL, ki se zdravijo z dasatinibom v kombinaciji s kemoterapijo, je treba preiskavo celotne krvne slike izvesti pred začetkom vsakega bloka kemoterapije in kot je to klinično indicirano. Med bloki konsolidacijske kemoterapije je treba preiskavo celotne krvne slike izvajati vsaka 2 dni do izboljšanja (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Mielosupresija je v splošnem reverzibilna in običajno nadzirana z začasno prekinitvijo zdravljenja z dasatinibom ali z zmanjšanjem odmerka.

Krvavitve

Pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju (n=548) so se krvavitve stopnje 3 ali 4 pojavile pri 5 bolnikih (1%), ki so prejeli dasatinib. V kliničnih študijah pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju, ki so prejeli priporočen odmerek dasatiniba (n=304), so se hujše krvavitve v osrednjem živčevju pojavile pri 1% bolnikov. En primer se je končal smrtno in je bil povezan s trombocitopenijo stopnje 4 po lestvici toksičnosti CTC ("Common Toxicity Criteria"). Krvavitve v prebavilih stopnje 3 ali 4 so se pojavile pri 6% bolnikov s KML v napredovalem obdobju in so običajno terjale prekinitve zdravljenja in dajanje transfuzij. Druge krvavitve stopnje 3 ali 4 so se pojavile pri 2% bolnikov s KML v

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

napredovalnem obdobju. Pri teh bolnikih je bila večina neželenih učinkov, povezanih s krvavitvami, značilno povezanih s trombocitopenijo stopnje 3 ali 4 (glejte poglavje 4.8). Poleg tega pa *in vitro* ter *in vivo* testi funkcije trombocitov kažejo, da ima zdravljenje z dasatinibom tudi reverzibilen vpliv na aktivacijo trombocitov.

Pri bolnikih, ki potrebujejo zdravljenje z zdravili, ki zavirajo funkcijo trombocitov, ali z antikoagulanti, je potrebna previdnost.

Zastajanje tekočin

Dasatinib je bil povezan z zastajanjem tekočin. V klinični študiji III. faze pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju so po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja o zastajanju tekočin stopnje 3 ali 4 poročali pri 13 bolnikih (5%) iz skupine, ki se je zdravila z dasatinibom, in 2 bolnikih (1%) iz skupine, ki se je zdravila z imatinibom (glejte poglavje 4.8). Od vseh bolnikov s KML v kroničnem obdobju, ki so se zdravili z dasatinibom, se je hudo zastajanje tekočin pojavilo pri 32 bolnikih (6%), ki so zdravilo dasatinib prejeli v priporočenem odmerku (n=548). V kliničnih študijah pri bolnikih s KML v napredovalnem obdobju ali Ph+ ALL, ki so zdravilo dasatinib prejeli v priporočenem odmerku (n=304), so o zastajanju tekočin stopnje 3 ali 4 poročali pri 8% bolnikov, vključno s plevralnim izlivom stopnje 3 ali 4, o katerem so poročali pri 7% bolnikov, in perikardialnim izlivom stopnje 3 ali 4, o katerem so poročali pri 1% bolnikov. Pri teh bolnikih so tako o pljučnem edemu kot pljučni hipertenziji stopnje 3 ali 4 poročali pri 1% bolnikov.

Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo simptomi, ki kažejo na plevralni izliv, npr. dispneja ali suh kašelj, je treba opraviti rentgensko slikanje prsnega koša. V primeru plevralnega izliva stopnje 3 ali 4 bo morda treba izvesti torakocentezo in uvesti zdravljenje s kisikom. Neželene učinke, povezane z zastajanjem tekočin, so običajno zdravili s podpornimi ukrepi, ki so obsegali dajanje diuretikov in kratkotrajno zdravljenje s kortikosteroidi (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Pri bolnikih, starih 65 let ali več, je pojav plevralnega izliva, dispneje, kašlja, perikardialnega izliva in kongestivnega srčnega popuščanja verjetnejši kot pri mlajših bolnikih, zato je treba te bolnike skrbno spremljati. Pri bolnikih s plevralnim izlivom so poročali tudi o primerih hiltoraksa (glejte poglavje 4.8).

Pljučna arterijska hipertenzija (PAH)

V povezavi z uporabo dasatiniba so poročali o pojavu PAH (prekapilarne pljučne arterijske hipertenzije, potrjene s kateterizacijo desne strani srca) (glejte poglavje 4.8). O pojavu PAH so poročali po uvedbi zdravljenja z dasatinibom, in sicer tudi več kot eno leto po uvedbi zdravljenja.

Pred uvedbo zdravljenja z dasatinibom je pri bolniku treba ovrednotiti znake in simptome že prisotne kardiopulmonalne bolezni. Pri vsakem bolniku s simptomi bolezni srca je pred uvedbo zdravljenja z dasatinibom treba izvesti elektrokardiografijo. O elektrokardiografiji je treba razmisliti tudi pri bolnikih z dejavniki tveganja za srčno ali pljučno bolezen. Če se po uvedbi zdravljenja pri bolniku pojavita dispneja in utrujenost, je treba opraviti preiskave, da se preveri, ali so pri bolniku prisotni običajni vzroki teh stanj, kot so plevralni izliv, pljučni edem, anemija ali pljučni infiltrati. V skladu s priporočili za ukrepanje v primeru pojava nehematoloških neželenih učinkov (glejte poglavje 4.2) je treba v času trajanja teh preiskav odmerke dasatiniba zmanjšati ali zdravljenje prekiniti. Če za pojav stanja ni ustreznega pojasnila, ali če po prekinitvi zdravljenja ali zmanjšanju odmerka ne pride do izboljšanja, je treba razmisliti o diagnozi PAH. Diagnostiko PAH je treba izvesti v skladu z običajnimi smernicami. Če je PAH potrjena, je treba zdravljenje z dasatinibom trajno prekiniti.

Bolnike z ugotovljeno PAH je treba spremljati v skladu z običajnimi smernicami. Pri bolnikih, pri katerih se je med zdravljenjem z dasatinibom pojavila PAH, so po prekinitvi zdravljenja z dasatinibom poročali o izboljšanju hemodinamskih in kliničnih parametrov.

Podaljšanje intervala QT

Podatki, pridobljeni *in vitro*, kažejo, da je uporaba dasatiniba lahko povezana s podaljšanjem repolarizacije ventriklov (interval QT) (glejte poglavje 5.3). V skupini 258 bolnikov, ki so prejeli

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

dasatinib in v skupini 258 bolnikov, ki so prejeli imatinib v študiji III. faze pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju, so po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja o podaljšanju intervala QTc kot neželenem učinku poročali pri 1 bolniku (< 1%) iz vsake skupine. Pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom, je srednja vrednost spremembe vrednosti QTcF od izhodišča znašala 3,0 milisekunde, pri bolnikih, ki so se zdravili z imatinibom, pa 8,2 milisekund. Pri enem bolniku (< 1%) iz vsake skupine je bila vrednost QTcF > 500 milisekund. Med kliničnimi študijami II. faze so bile pri 865 bolnikih z levkemijo, zdravljenih z dasatinibom, srednje vrednosti sprememb intervala QTc (z metodo po Fridericiju; QTcF) v primerjavi z izhodiščem 4–6 milisekund; zgornja meja 95 % intervala zaupanja je bila pri vseh srednjih vrednostih sprememb v primerjavi z izhodiščem manjša od 7 milisekund (glejte poglavje 4.8).

Pri 15 (1 %) od 2.182 bolnikov, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali in so v kliničnih študijah prejeli dasatinib, so o podaljšanju intervala QTc poročali kot o neželenem učinku. Pri 21 od teh bolnikov (1 %) je bila vrednost QTcF > 500 milisekund.

Pri bolnikih s podaljšanim intervalom QTc oziroma bolnikih, pri katerih bi se podaljšanje intervala QTc lahko pojavilo, je potrebna previdnost pri predpisovanju dasatiniba. Sem so vključeni bolniki s hipokaliemijo ali hipomagneziemijo, bolniki s kongenitalnim sindromom podaljšanega intervala QT, bolniki, ki se zdravijo z antiaritmiki ali drugimi zdravili, ki lahko povzročijo podaljšanje intervala QT, in bolniki, ki se zdravijo z visokimi kumulativnimi odmerki antraciklina. Pred začetkom zdravljenja z dasatinibom je treba popraviti hipokaliemijo ali hipomagneziemijo.

Neželeni učinki na srce

Uporabo dasatiniba so raziskovali v randomizirani klinični študiji pri 519 bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju, vključno z bolniki, ki so že predhodno imeli znano bolezen srca. Pri bolnikih, ki so prejeli dasatinib, so poročali o pojavu neželenih učinkov na srce, kot so kongestivno srčno popuščanje/srčna disfunkcija, perikardialni izliv, aritmije, palpitacije, podaljšanje intervala QT in miokardni infarkt (vključno z usodnimi izidi). Neželeni učinki na srce so bili pogostejši pri bolnikih, ki so imeli dejavnike tveganja za bolezen srca ali pa so že kdaj imeli bolezen srca. Bolnike z dejavniki tveganja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen) in bolnike s predhodno boleznijo srca (npr. predhodna perkutana koronarna intervencija, dokumentirana bolezen koronarnih arterij) je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov srčne disfunkcije, kot so bolečina v prsnem košu, kratka sapa in čezmerno znojenje.

V primeru pojava teh kliničnih znakov ali simptomov je priporočljivo, da se zdravljenje z dasatinibom prekine in presodi o potrebi po alternativnem specifičnem zdravljenju KML. Po okrevanju je treba izvesti testiranje delovanja srca, preden se zdravljenje z dasatinibom nadaljuje. Pri blagih/zmernih neželenih učinkih (\leq stopnje 2) se zdravljenje z dasatinibom lahko nadaljuje v predhodnem odmerku, pri hujših neželenih učinkih (\geq stopnje 3) pa z zmanjšanim odmerkom (glejte poglavje 4.2). Bolnike, pri katerih se zdravljenje nadaljuje, je treba redno spremljati.

Bolniki z nenadzorovanim ali pomembnejšim kardiovaskularnim obolenjem niso bili vključeni v klinične študije.

Trombotična mikroangiopatija (TMA)

Ugotovljena je bila povezava med zaviralci BCR-ABL tirozin-kinaze in trombotično mikroangiopatijo (TMA), o kateri so poročali tudi v posameznih primerih zdravljenja z dasatinibom (glejte poglavje 4.8). V primeru s TMA povezanih rezultatov laboratorijskih ali kliničnih preiskav med zdravljenjem z dasatinibom je treba zdravljenje prekiniti in opraviti temeljito oceno za potrditev TMA, vključno z določanjem aktivnosti ADAMTS13 in prisotnosti protiteles anti-ADAMTS13. V primeru zvišanja vrednosti protiteles anti-ADAMTS13 s sočasno nizko aktivnostjo ADAMTS13 se zdravljenje z dasatinibom ne sme ponovno uvesti.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacija hepatitisa B pri bolnikih, ki so kronični prenašalci tega virusa, se je pojavila, potem ko so ti bolniki prejeli zaviralce BCR-ABL tirozin-kinaze. V nekaterih primerih je prišlo do akutne odpovedi jeter ali fulminantnega hepatitisa in posledično do presaditve jeter ali smrtnega izida.

Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Dasatinib Krka testirati glede okužbe z virusom hepatitisa B. Pri bolnikih s pozitivno serologijo na hepatitis B (vključno z bolniki z aktivno boleznijo) in bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem test glede okužbe z virusom hepatitisa B izkaže za pozitivnega, se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s strokovnjaki za obolenja jeter in zdravljenje hepatitisa B. Pri prenašalcih virusa hepatitisa B, pri katerih je potrebno zdravljenje z zdravilom Dasatinib Krka, je treba med zdravljenjem in nekaj mesecev po njegovem zaključku skrbno spremljati pojav znakov in simptomov aktivne okužbe z virusom hepatitisa B (glejte poglavje 4.8).

Učinki na rast in razvoj pri pediatričnih bolnikih

V pediatričnih preskušanih dasatiniba so pri pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali in pri predhodno nezdravljenih pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO po najmanj 2 letih zdravljenja poročali o z zdravljenjem povezanih neželenih učinkih na rast in razvoj kosti pri 6 (4,6 %) bolnikih, pri enem hude intenzitete (zaostanek v rasti stopnje 3). Teh 6 primerov vključuje primere zapoznelega zaprtja epifiz, osteopenije, zaostanka v rasti in ginekomastije (glejte poglavje 5.1). Te rezultate je težko interpretirati v okviru kroničnih bolezni, kot je KML, in zahtevajo dolgoročno spremljanje.

V pediatričnih preskušanih uporabe dasatiniba v kombinaciji s kemoterapijo so pri pediatričnih bolnikih z na novo diagnosticirano Ph+ ALL po največ 2 letih zdravljenja pri 1 (0,6 %) bolniku poročali o z zdravljenjem povezanim neželenem učinku na rast in razvoj kosti. Ta primer je bila osteopenija stopnje 1.

V kliničnih preskušanih so pri pediatričnih bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom, opazili zastoj rasti (glejte poglavje 4.8). Po največ 2 letih zdravljenja je bil opažen trend padanja pričakovane višine v enaki meri kot pri uporabi kemoterapije same, brez vpliva na pričakovano telesno maso in ITM ter brez povezave s hormonskimi nenormalnostmi ali drugimi laboratorijskimi parametri. Priporočeno je spremljanje rasti kosti in razvoja pri pediatričnih bolnikih.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinkovine, ki lahko povečajo plazemske koncentracije dasatiniba

Študije *in vitro* kažejo, da je dasatinib substrat za CYP3A4. Pri sočasni uporabi dasatiniba in zdravil ali snovi, ki močno zavirajo CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, eritromicin, klaritromicin, ritonavir, telitromicin, sok grenivke), se lahko poveča izpostavljenost dasatinibu. Pri bolnikih, ki jemljejo dasatinib, sočasna sistemska uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

Na osnovi poskusov *in vitro* je pri klinično pomembnih koncentracijah vezava dasatiniba na plazemske proteine približno 96 %. Študije, ki bi ovrednotile medsebojno delovanje med dasatinibom in drugimi zdravili, ki se vežejo na proteine, niso bile izvedene. Potencial za izpodrivanje z vezavnih mest in njegov klinični pomen nista znana.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Učinkovine, ki lahko zmanjšajo plazemske koncentracije dasatiniba

Pri bolnikih, ki so dasatinib prejeli po 8-dnevnem dajanju rifampicina (močan induktor CYP3A4) v odmerku 600 mg zvečer, se je vrednost AUC dasatiniba zmanjšala za 82 %. Druga zdravila, ki inducirajo aktivnost CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ali zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*)) lahko prav tako povečajo presnovo in zmanjšajo plazemske koncentracije dasatiniba. Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4 in dasatiniba torej ni priporočljiva. Pri bolnikih, pri katerih je indicirana uporaba rifampicina ali drugih induktorjev CYP3A4, je treba uporabljati alternativna zdravila z manjšim potencialom za indukcijo encima. Sočasna uporaba deksametazona, šibkega induktorja CYP3A4, skupaj z dasatinibom je dovoljena. Pri sočasni uporabi deksametazona je pričakovati, da se bo vrednost AUC dasatiniba zmanjšala za približno 25 %, za kar pa ni verjetno, da bi imelo klinični pomen.

Antagonisti histaminskih receptorjev H₂ in zaviralci protonske črpalke

Verjetno je, da bo dolgotrajno zavrtje izločanja želodčne kisline z antagonisti histaminskih receptorjev H₂ ali zaviralci protonske črpalke (npr. famotidin in omeprazol) zmanjšalo izpostavljenost dasatinibu. V študiji pri zdravih osebah je enkratni odmerek famotidina, dan 10 ur pred enkratnim odmerkom dasatiniba, zmanjšal izpostavljenost dasatinibu za 61 %. V študiji pri 14 zdravih osebah je uporaba enkratnega 100 mg odmerka dasatiniba 22 ur po 4-dnevnem odmerjanju omeprazola v odmerku 40 mg v stanju dinamičnega ravnovesja zmanjšala AUC dasatiniba za 43 % in C_{max} za 42 %. Pri bolnikih, ki se zdravijo z dasatinibom, je treba namesto antagonistov histaminskih receptorjev H₂ ali zaviralcev protonske črpalke uporabljati antacide (glejte poglavje 4.4).

Antacidi

Predklinični podatki kažejo, da je topnost dasatiniba odvisna od vrednosti pH. Pri zdravih osebah se je pri sočasni uporabi aluminijevega hidroksida/magnezijevega hidroksida in dasatiniba AUC enkratnega odmerka dasatiniba zmanjšala za 55 %, C_{max} pa za 58 %. Če so osebe antacid prejele 2 uri pred enkratnim odmerkom dasatiniba, pomembnih sprememb koncentracije ali izpostavljenosti dasatinibu niso opazili. Bolnik lahko antacid vzame do 2 uri pred jemanjem ali 2 uri po jemanju dasatiniba (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine, katerih plazemske koncentracije se lahko spremenijo zaradi dasatiniba

Pri sočasni uporabi dasatiniba in substratov za CYP3A4 se lahko poveča izpostavljenost substratu za CYP3A4. V študiji pri zdravih osebah je enkratni 100 mg odmerek dasatiniba povečal AUC in C_{max} izpostavljenosti simvastatinu (znan substrat za CYP3A4), in sicer AUC za 20 %, C_{max} pa za 37 %. Večjega učinka po večkratnih odmerkih dasatiniba ni možno izključiti. Pri bolnikih, ki se zdravijo z dasatinibom, je potrebna previdnost pri predpisovanju substratov za CYP3A4 z znano ozkim terapevtskim indeksom (npr. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoizid, kinidin, bepridil ali alkaloidi ergot [ergotamin, dihidroergotamin]) (glejte poglavje 4.4).

Podatki, pridobljeni *in vitro*, kažejo na možno tveganje za interakcije s substrati za CYP2C8, kot so glitazoni.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Med zdravljenjem morajo spolno aktivni moški in ženske v rodni dobi uporabljati učinkovito kontracepcijo.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Nosečnost

Na podlagi izkušenj pri ljudeh se sumi, da dasatinib povzroča kongenitalne malformacije, vključno z okvarami nevralne cevi, in škodljive farmakološke učinke na plod, če ga jemljejo nosečnice. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Dasatinib Krka ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z dasatinibom. V primeru uporabe zdravila Dasatinib Krka med nosečnostjo morate bolnici pojasniti možno tveganje za plod.

Dojenje

Podatki o izločanju dasatiniba s človeškim ali z živalskim mlekom so nezadostni/omejeni.

Fizikalno-kemijski in razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki kažejo, da bi se dasatinib lahko izločal z materinim mlekom. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti.

Med zdravljenjem z zdravilom Dasatinib Krka je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

V študijah na živalih uporaba dasatiniba ni vplivala na plodnost samcev in samic podgan (glejte poglavje 5.3). Zdravniki in drugi zdravstveni delavci morajo bolnikom moškega spola ustrezne starosti pojasniti možne učinke zdravila Dasatinib Krka na plodnost, vključno z morebitno shranitvijo semen.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Dasatinib Krka ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba pojasniti, da se med zdravljenjem z dasatinibom lahko pojavijo neželeni učinki, kot sta omotica in zamegljen vid, in da morajo biti zato pri vožnji in upravljanju strojev previdni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V nadaljevanju navedeni podatki odražajo izpostavljenost dasatinibu pri samostojnem zdravljenju pri vseh odmerkih, ki so jih preskusili v kliničnih študijah (n=2.900), vključno s 324 odraslimi bolniki z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju, 2.388 odraslimi bolniki s KML v kroničnem obdobju ali obdobju pospešenega poteka, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali ali s Ph+ ALL in 188 pediatričnimi bolniki.

Pri 2.712 odraslih bolnikih s KML v kroničnem obdobju, KML v obdobju pospešenega poteka ali Ph+ ALL je mediana trajanja zdravljenja znašala 19,2 meseca (razpon od 0 do 93,2 meseca). V randomiziranem preskušanju pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju je mediana trajanja zdravljenja znašala približno 60 mesecev. Pri 1.618 odraslih bolnikih s KML v kroničnem obdobju je mediana trajanja zdravljenja znašala 29 mesecev (razpon 0 do 92,9 meseca). Pri 1.094 odraslih bolnikih s KML v obdobju pospešenega poteka ali Ph+ ALL je mediana trajanja zdravljenja znašala 6,2 meseca (razpon 0 do 93,2 meseca). Pri 188 bolnikih v pediatričnih študijah je mediana trajanja zdravljenja znašala 26,3 meseca (razpon 0 do 99,6 meseca). V podskupini 130 pediatričnih bolnikov s KML v kroničnem obdobju, ki so se zdravili z dasatinibom, je mediana trajanja zdravljenja znašala 42,3 meseca (razpon 0,1 do 99,6 meseca).

V določenem času so se neželeni učinki pojavili pri večini z dasatinibom zdravljenih bolnikov. V celotni populaciji 2.712 odraslih bolnikov, ki so se zdravili z dasatinibom, je bilo zaradi pojava neželenih učinkov zdravljenje treba prekiniti pri 520 (19 %) bolnikih.

Pri pediatrični populaciji s Ph+ KML-KO je bil celokupen varnostni profil dasatiniba podoben tistemu pri odraslih, ne glede na farmacevtsko obliko, z izjemo perikardialnega izliva, plevralnega izliva, pljučnega edema ali pljučne hipertenzije, o katerih pri pediatrični populaciji niso poročali. Od 130

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

pediatričnih bolnikov s KML-KO, ki so se zdravili z dasatinibom, je bilo zaradi pojava neželenih učinkov zdravljenje treba prekiniti pri 2 (1,5%) bolnikih.

Seznam neželenih učinkov

V kliničnih študijah in po pridobitvi dovoljenja za promet so pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom kot samostojnim zdravilom, poročali o pojavu naslednjih neželenih učinkov (preglednica 5). Tu navedeni neželeni učinki ne vključujejo podatkov o odstopanjih od normalnih vrednosti laboratorijskih preiskav. Neželeni učinki so navedeni glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnost je definirana kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov po pridobitvi dovoljenja za promet ni mogoče oceniti).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 5: Seznam neželenih učinkov

| Infekcijske in parazitske bolezni | |
|--|--|
| <i>Zelo pogosti</i> | okužbe (vključno z bakterijskimi, virusnimi, glivičnimi in nespecifičnimi okužbami) |
| <i>Pogosti</i> | pljučnica (vključno z bakterijsko, virusno in mikotično pljučnico), okužba/vnetje zgornjih dihal, okužba z virusi herpesa (vključno s citomegalovirusom - CMV), enterokolitis, sepsa (tudi občasni primeri s smrtnimi izidi) |
| <i>Neznana pogostnost</i> | reaktivacija hepatitisa B |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | |
| <i>Zelo pogosti</i> | mielosupresija (vključno z anemijo, nevtropenijo in trombocitopenijo) |
| <i>Pogosti</i> | febrilna nevtropenija |
| <i>Občasni</i> | limfadenopatija, limfopenija |
| <i>Redki</i> | čista aplastična anemija |
| Bolezni imunskega sistema | |
| <i>Občasni</i> | preobčutljivost (vključno z nodoznim eritemom) |
| <i>Redki</i> | anafilaktični šok |
| Bolezni endokrinega sistema | |
| <i>Občasni</i> | hipotiroidizem |
| <i>Redki</i> | hipertiroidizem, tiroiditis |
| Presnovne in prehranske motnje | |
| <i>Pogosti</i> | motnje apetita ^a , hiperurikemija |
| <i>Občasni</i> | sindrom tumorske lize, dehidracija, hipoalbuminemija, hiperholesterolemija |
| <i>Redki</i> | sladkorna bolezen |
| Psihiatrične motnje | |
| <i>Pogosti</i> | depresija, nespečnost |
| <i>Občasni</i> | anksioznost, zmedenost, čustvena labilnost, zmanjšan libido |
| Bolezni živčevja | |
| <i>Zelo pogosti</i> | glavobol |
| <i>Pogosti</i> | nevropatija (vključno s periferno nevropatijo), omotica, paragevzija, somnolenca |
| <i>Občasni</i> | krvavitve v osrednjem živčevju ^{*b} , sinkopa, tremor, amnezija, motnje ravnotežja |
| <i>Redki</i> | cerebrovaskularni akcident, tranzitorna ishemična ataka, konvulzije, vnetje vidnega živca, paraliza sedmega možganskega živca, demenca, ataksija |
| Očesne bolezni | |
| <i>Pogosti</i> | motnje vida (vključno z okvaro vida, zamegljenim vidom in zmanjšano ostrino vida), suhe oči |
| <i>Občasni</i> | okvara vida, konjunktivitis, fotofobija, povečano solzenje |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | |

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

| | |
|--|---|
| <i>Pogosti</i> | tinitus |
| <i>Občasni</i> | izguba sluha, vrtoglavica |
| Srčne bolezni | |
| <i>Pogosti</i> | kongestivno srčno popuščanje/srčna disfunkcija* ^c , perikardialni izliv*, aritmije (vključno s tahikardijo), palpitacije |
| <i>Občasni</i> | miokardni infarkt (tudi s smrtnim izidom)*, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu*, perikarditis, ventrikularna aritmija (vključno z ventrikularno tahikardijo), angina pectoris, kardiomegalija, nenormalni val T na elektrokardiogramu, zvišana vrednost troponina |
| <i>Redki</i> | pljučno srce, miokarditis, akutni koronarni sindrom, srčni zastoj, podaljšanje intervala PR na elektrokardiogramu, koronarna arterijska bolezen, plevroperikarditis |
| <i>Neznana pogostnost</i> | atrijska fibrilacija/atrijsko plapolanje |
| Žilne bolezni | |
| <i>Zelo pogosti</i> | krvavitve* ^d |
| <i>Pogosti</i> | hipertenzija, vročinski oblivi |
| <i>Občasni</i> | hipotenzija, tromboflebitis, tromboza |
| <i>Redki</i> | globoka venska tromboza, embolija, livedo reticularis |
| <i>Neznana pogostnost</i> | trombotična mikroangiopatija |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | |
| <i>Zelo pogosti</i> | plevralni izliv*, dispneja |
| <i>Pogosti</i> | pljučni edem*, pljučna hipertenzija*, pljučni infiltrati, pnevmonitis, kašelj |
| <i>Občasni</i> | pljučna arterijska hipertenzija, bronhospazem, astma, hilotoraks* |
| <i>Redki</i> | pljučna embolija, akutni respiratorni distressni sindrom |
| <i>Neznana pogostnost</i> | intersticijska pljučna bolezen |
| Bolezni prebavil | |
| <i>Zelo pogosti</i> | driska, bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu |
| <i>Pogosti</i> | krvavitve v prebavilih*, kolitis (vključno z nevtropeničnim kolitisom), gastritis, vnetje sluznic (vključno z mukozitisom/stomatitisom), dispepsija, napihnjenost trebuha, obstipacija, spremembe na mehkih tkivih ust |
| <i>Občasni</i> | vnetje trebušne slinavke (vključno z akutnim vnetjem trebušne slinavke), razjeda zgornjih prebavil, vnetje požiralnika, ascites*, analna fisura, disfagija, gastroezofagealna refluksna bolezen |
| <i>Redki</i> | eksudativna gastroenteropatija, ileus, analna fistula |
| <i>Neznana pogostnost</i> | usodna gastrointestinalna krvavitev* |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | |
| <i>Občasni</i> | hepatitis, vnetje žolčnika, holestaza |
| Bolezni kože in podkožja | |
| <i>Zelo pogosti</i> | kožni izpuščaj ^e |
| <i>Pogosti</i> | alopecija, dermatitis (vključno z ekcemom), pruritus, akne, suha koža, urtikarija, čezmerno znojenje |
| <i>Občasni</i> | nevtrofilna dermatitoza, fotosenzitivnost, motnje pigmentacije, vnetje podkožnega maščevja, kožna razjeda, bulozna stanja, spremembe na nohtih, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije, bolezen las |
| <i>Redki</i> | levkocitoklastični vaskulitis, kožna fibroza |
| <i>Neznana pogostnost</i> | Stevens-Johnsonov sindrom ^f |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | |

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

| | |
|---|---|
| <i>Zelo pogosti</i> | mišično-skeletne bolečine ^g |
| <i>Pogosti</i> | artralgija, mialgija, mišična oslabeledost, okorelost mišic in sklepov, mišični krči |
| <i>Občasni</i> | rabdomioliza, osteonekroza, vnetje mišic, tendinitis, artritis |
| <i>Redki</i> | zaprta epifiza ^h , zaostanek v rasti ^h |
| Bolezni sečil | |
| <i>Občasni</i> | ledvična okvara (vključno z ledvično odpovedjo), pogosto uriniranje, proteinurija |
| <i>Neznana pogostnost</i> | nefrotski sindrom |
| Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju | |
| <i>Redki</i> | splav |
| Motnje reprodukcije in dojk | |
| <i>Občasni</i> | ginekomastija, motnje menstruacije |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | |
| <i>Zelo pogosti</i> | periferni edem ⁱ , utrujenost, zvišana telesna temperatura, edem obraza ⁱ |
| <i>Pogosti</i> | astenija, bolečina, bolečina v prsih, generalizirani edem ^{*k} , mrzlica |
| <i>Občasni</i> | splošno slabo počutje, drugi površinski edemi ^l |
| <i>Redki</i> | motnje pri hoji |
| Preiskave | |
| <i>Pogosti</i> | zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase |
| <i>Občasni</i> | zvišana vrednost kreatin-fosfokinaze v krvi, zvišana vrednost gama-glutamyltransferaze |
| Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih | |
| <i>Pogosti</i> | kontuzije |

^a Vključuje zmanjšan apetit, zgodnji občutek sitosti in povečan apetit.

^b Vključuje krvavitve v osrednjem živčevju, cerebralni hematoma, cerebralno krvavitev, ekstraduralni hematoma, intrakranialno krvavitev, hemoragično kap, subarahnoidno krvavitev, subduralni hematoma in subduralno krvavitev.

^c Vključuje zvišano vrednost možganskega natriuretičnega peptida, ventrikularno disfunkcijo, disfunkcijo levega prekata, disfunkcijo desnega prekata, srčno popuščanje, akutno srčno popuščanje, kronično srčno popuščanje, kongestivno srčno popuščanje, kardiomiopatijo, kongestivno kardiomiopatijo, diastolno disfunkcijo, zmanjšanje iztisnega deleža in ventrikularno popuščanje, odpoved levega prekata, odpoved desnega prekata in ventrikularno hipokinezijo.

^d Krvavitve v prebavilih in osrednjem živčevju niso vključene. Ti neželeni učinki so navedeni kot bolezni prebavil oziroma bolezni živčevja.

^e Vključuje izpuščaj zaradi zdravil, eritem, multiformni eritem, eritrozo, eksfoliativni izpuščaj, generalizirani eritem, genitalni izpuščaj, vročinski izpuščaj, milium, miliario, pustulozno psoriaro, izpuščaj, eritemski izpuščaj, folikularni izpuščaj, generalizirani izpuščaj, makulozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, srbeči izpuščaj, pustulozni izpuščaj, vezikulozni izpuščaj, luščenje kože, draženje kože, toksične kožne erupcije, vezikulozno urtikarijo in vaskulitični izpuščaj.

^f Po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o posameznih primerih Stevens-Johnsonovega sindroma. Ni bilo mogoče ugotoviti, ali so bili ti mukokutani neželeni učinki neposredno povezani z dasatinibom ali s sočasno uporabljenimi zdravili.

^g Mišično-skeletne bolečine, o katerih so poročali med zdravljenjem ali po prekinitvi zdravljenja.

^h Pogostnost v pediatričnih študijah navedena kot pogosti.

ⁱ Gravitacijski edem, lokalizirani edem in periferni edem.

^j Edem veznic, očesni edem, oteklina oči, edem očesnih vek, edem obraza, edem ustnic, makularni edem, edem ust, orbitalni edem, periorbitalni edem in oteklina obraza.

^k Preobremenitev s tekočino, retencija tekočin, gastrointestinalni edem, generalizirani edem, periferno otekanje, edem, edem zaradi bolezni srca, perinefritični izliv, edem po posegu in visceralni edem.

^l Oteklina genitalij, edem na mestu kirurškega reza, genitalni edem, edem penisa, oteklina penisa, edem modnika, otekanje kože, otekanje mod, otekanje vulve in vagine.

* Za dodatne podrobnosti glejte poglavje »Opis izbranih neželenih učinkov«.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Opis izbranih neželenih učinkov

Mielosupresija

Zdravljenje z zdravilom Dasatinib Krka je bilo povezano z anemijo, nevtropenijo in trombocitopenijo. Njihova pojavnost je bila zgodnja in večja pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju ali s Ph+ ALL kot pa pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju (glejte poglavje 4.4).

Krvavitve

Pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom, so poročali o pojavu krvavitv, od petehij in epistakse do krvavitv v prebavilih in osrednjem živčevju stopnje 3 ali 4 (glejte poglavje 4.4).

Zastajanje tekočin

Raznovrstni neželeni učinki, kot so plevralni izliv, ascites, pljučni edem in perikardialni izliv s površinskimi edemi ali brez njih, se lahko enotno opredelijo kot »zastajanje tekočin«. V študiji pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju so po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja neželeni učinki zastajanja tekočin, povezani z uporabo dasatiniba, vključevali plevralni izliv (28 %), površinski edem (14 %), pljučno hipertenzijo (5 %), generalizirani edem (4 %) in perikardialni izliv (4 %). O kongestivnem srčnem popuščanju/srčni disfunkciji in pljučnem edemu so poročali pri < 2 % bolnikov.

Kumulativni delež plevralnega izliva (vseh stopenj), povezanega z uporabo dasatiniba, je po 12 mesecih znašal 10 %, po 24 mesecih 14 %, po 36 mesecih 19 %, po 48 mesecih 24 % in po 60 mesecih 28 %. Skupno je 46 bolnikov, ki so se zdravili z dasatinibom, imelo ponavljajoče se plevralne izlive. Sedemnajst bolnikov je imelo 2 ločena neželena učinka, 6 bolnikov 3 neželene učinke, 18 bolnikov od 4 do 8 neželenih učinkov, 5 bolnikov pa > 8 epizod plevralnega izliva.

Mediana časa do prvega z dasatinibom povezanega plevralnega izliva stopnje 1 ali 2 je znašala 114 tednov (razpon od 4 do 299 tednov). Manj kot 10 % bolnikov s plevralnim izlivom je imelo resne (stopnja 3 ali 4) z dasatinibom povezane plevralne izlive. Mediana časa do prvega pojava z dasatinibom povezanega plevralnega izliva stopnje ≥ 3 je znašala 175 tednov (razpon od 114 do 274 tednov). Mediana trajanja z dasatinibom povezanega plevralnega izliva (vse stopnje) je znašala 283 dni (~40 tednov).

Plevralni izliv je bil običajno reverzibilen, zdravili pa so ga s prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Dasatinib Krka in uporabo diuretikov ali drugih ustreznih podpornih ukrepov (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih s plevralnim izlivom zaradi zdravljenja z dasatinibom (n = 73) je bilo zdravljenje prekinjeno pri 45 (62 %) bolnikih, odmerek pa je bil zmanjšan pri 30 (41 %) bolnikih. Dodatno je 34 (47 %) bolnikov prejelo diuretike, 23 (32 %) bolnikov kortikosteroide, 20 (27 %) bolnikov pa je prejelo kortikosteroide in diuretike. Terapevtska torakocenteza je bila opravljena pri 9 (12 %) bolnikih.

Zaradi z zdravilom povezanega plevralnega izliva je bilo zdravljenje z dasatinibom prekinjeno pri 6 % bolnikov. Plevralni izliv ni zmanjšal sposobnosti bolnikov za doseg odziva. Med bolniki s plevralnim izlivom, ki so se zdravili z dasatinibom, je kljub prekinitvam zdravljenja ali prilagoditvi odmerka cCCyR doseglo 96 % bolnikov, MMR 82 % bolnikov, MR4.5 pa 50 % bolnikov.

Za nadaljnje informacije o bolnikih s KML v kroničnem obdobju in KML v napredovalem obdobju ali s Ph+ ALL glejte poglavje 4.4.

Pri bolnikih s plevralnim izlivom so poročali o primerih hilotoraksa. Nekateri primeri hilotoraksa so izzveneli po prenehanju ali prekinitvi zdravljenja z dasatinibom ali po zmanjšanju odmerka dasatiniba, vendar je bilo v večini primerov potrebno tudi dodatno zdravljenje.

Pljučna arterijska hipertenzija (PAH)

V povezavi z uporabo dasatiniba so poročali o pojavu PAH (prekapilarni pljučni arterijski hipertenziji, potrjeni s kateterizacijo desne strani srca). O pojavu PAH so poročali po uvedbi zdravljenja z dasatinibom in sicer tudi več kot eno leto po uvedbi zdravljenja. Bolniki, pri katerih so med zdravljenjem z dasatinibom poročali o pojavu PAH, so se pogosto sočasno zdravili z drugimi zdravili ali pa so poleg osnovne maligne bolezni sočasno imeli še druge bolezni. Pri bolnikih s PAH so po prekinitvi zdravljenja z dasatinibom poročali o izboljšanju hemodinamskih in kliničnih parametrov.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Podaljšanje intervala QT

V študiji III. faze pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju so po najmanj 12-mesečnem obdobju spremljanja pri enem bolniku (< 1%), ki se je zdravil z dasatinibom, poročali o vrednosti QTcF > 500 milisekund (glejte poglavje 4.4). Po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja o pojavu vrednosti QTcF > 500 milisekund pri dodatnih bolnikih niso poročali.

V 5 kliničnih študijah II. faze pri bolnikih, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali, so bili pri 865 bolnikih, ki so prejeli dasatinib v odmerku 70 mg dvakrat na dan, v izhodišču in vnaprej določenih časovnih točkah med zdravljenjem pridobljeni elektrokardiogrami, ki so bili nato ovrednoteni centralno. Interval QT je bil glede na srčno frekvenco prilagojen z metodo po Fridericiju. V vseh časovnih točkah po odmerku na 8. dan so bile srednje spremembe od izhodišča v intervalu QTcF 4–6 milisekund, s pridruženimi zgornjimi 95-odstotnimi intervali zaupanja < 7 milisekund. Pri 15 (1 %) od 2.182 bolnikov, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali, in so v kliničnih študijah prejeli dasatinib, so o podaljšanju intervala QTc poročali kot o neželenem učinku. Pri 21 bolnikih (1 %) je bila vrednost QTcF > 500 milisekund (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki na srce

Bolnike z dejavniki tveganja ali s predhodno boleznijo srca je treba skrbno spremljati glede pojava znakov in simptomov srčne disfunkcije in jih ustrezno ovrednotiti ter zdraviti (glejte poglavje 4.4).

Reaktivacija hepatitisa B

V zvezi z zaviralci BCR-ABL tirozin-kinaze so poročali o reaktivaciji hepatitisa B. V nekaterih primerih je prišlo do akutne odpovedi jeter ali fulminantnega hepatitisa in posledično do presaditve jeter ali smrtne izida (glej poglavje 4.4).

V študiji III. faze za določitev optimalnega odmerka pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali (zdravljenje je v povprečju trajalo 30 mesecev), je bila pojavnost plevralnega izliva in kongestivnega srčnega popuščanja/srčne disfunkcije pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom v odmerku 100 mg enkrat na dan manjša kot pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom v odmerku 70 mg dvakrat na dan. Pri uporabi odmerka 100 mg enkrat na dan so manj pogosto poročali tudi o pojavu mielosupresije (glejte Odstopanja od normalnih vrednosti laboratorijskih preiskav v nadaljevanju). V skupini z odmerkom 100 mg enkrat na dan je srednja vrednost časa trajanja zdravljenja znašala 37 mesecev (razpon 1-91 mesecev). Kumulativni deleži izbranih neželenih učinkov, o katerih so poročali pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 100 mg enkrat na dan, so prikazani v preglednici 6a.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Preglednica 6a: Izbrani neželeni učinki, o katerih so poročali v študiji 3. faze za določitev optimalnega odmerka (bolniki s KML v kroničnem obdobju, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali)^a

| | Najmanj 2-letno spremljanje | | Najmanj 5-letno spremljanje | | Najmanj 7-letno spremljanje | |
|------------------------------|-----------------------------|-------------|-----------------------------|-------------|-----------------------------|-------------|
| | Vse stopnje | Stopnja 3/4 | Vse stopnje | Stopnja 3/4 | Vse stopnje | Stopnja 3/4 |
| Priporočeni izraz | Odstotek (%) bolnikov | | | | | |
| Driska | 27 | 2 | 28 | 2 | 28 | 2 |
| Zastajanje tekočin | 34 | 4 | 42 | 6 | 48 | 7 |
| Površinski edem | 18 | 0 | 21 | 0 | 22 | 0 |
| Plevralni izliv | 18 | 2 | 24 | 4 | 28 | 5 |
| Generalizirani edem | 3 | 0 | 4 | 0 | 4 | 0 |
| Perikardialni izliv | 2 | 1 | 2 | 1 | 3 | 1 |
| Pljučna hipertenzija | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| Krvavitve | 11 | 1 | 11 | 1 | 12 | 1 |
| Gastrointestinalne krvavitve | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 |

^a Rezultati študije 3. faze za določitev optimalnega odmerka pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 100 mg enkrat na dan (n=165).

V študiji III. faze za določitev optimalnega odmerka pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju ali Ph+ ALL so bile srednje vrednosti trajanja zdravljenja naslednje: 14 mesecev pri KML v obdobju pospešenega poteka, 3 mesece pri KML v obdobju mieloblastne preobrazbe, 4 mesece pri KML v obdobju limfoblastne preobrazbe in 3 mesece pri Ph+ ALL. Izbrani neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 140 mg enkrat na dan, so prikazani v preglednici 6b. Raziskali so tudi režim odmerjanja 70 mg dvakrat na dan. Profil učinkovitosti režima odmerjanja 140 mg enkrat na dan je bil primerljiv s profilom učinkovitosti odmerjanja 70 mg dvakrat na dan, vendar pa je bil profil varnosti pri režimu odmerjanja 140 mg enkrat na dan ugodnejši.

Preglednica 6b: Izbrani neželeni učinki, o katerih so poročali v študiji III. faze za določitev optimalnega odmerka: KML v napredovalem obdobju in Ph+ ALL^a

| Priporočeni izraz | 140 mg enkrat na dan n = 304 | |
|---|---------------------------------|-------------|
| | Vse stopnje | Stopnja 3/4 |
| | Odstotek (%) bolnikov | |
| Driska | 28 | 3 |
| Zastajanje tekočin | 33 | 7 |
| Površinski edem | 15 | < 1 |
| Plevralni izliv | 20 | 6 |
| Generalizirani edem | 2 | 0 |
| Kongestivno srčno popuščanje/srčna disfunkcija ^b | 1 | 0 |
| Perikardialni izliv | 2 | 1 |
| Pljučni edem | 1 | 1 |
| Krvavitve | 23 | 8 |
| Gastrointestinalne krvavitve | 8 | 6 |

^a Rezultati študije 3. faze za določitev optimalnega odmerka pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 140 mg enkrat na dan (n = 304) po končanem 2-letnem obdobju spremljanja.

^b Vključuje ventrikularno disfunkcijo, srčno popuščanje, kongestivno srčno popuščanje, kardiomiopatijo, kongestivno kardiomiopatijo, diastolno disfunkcijo, zmanjšanje iztisnega deleža in ventrikularno popuščanje.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Poleg tega pa sta bili izvedeni še dve študiji pri skupno 161 pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL, v katerih so bolniki dasatinib prejemali v kombinaciji s kemoterapijo. V ključni študiji je 106 pediatričnih bolnikov prejelo dasatinib v kombinaciji s kemoterapijo po režimu neprekinjenega odmerjanja. V podporni študiji s 55 pediatričnimi bolniki je 35 bolnikov prejelo dasatinib v kombinaciji s kemoterapijo po režimu prekinjenega odmerjanja (dva tedna zdravljenja, nato pa eden do dva tedna brez zdravljenja), 20 bolnikov pa je prejelo dasatinib v kombinaciji s kemoterapijo po režimu neprekinjenega odmerjanja. Pri 126 pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL, ki so se zdravili z dasatinibom po režimu neprekinjenega odmerjanja, je mediana trajanja zdravljenja znašala 23,6 meseca (razpon od 1,4 do 33 mesecev).

Od 126 pediatričnih bolnikov s Ph+ ALL, ki so se zdravili po režimu neprekinjenega odmerjanja, so se pri 2 (1,6 %) bolnikih pojavili neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje prekiniti. Neželeni učinki, o katerih so poročali v teh dveh pediatričnih študijah s pogostnostjo > 10 % pri bolnikih z neprekinjenim režimom odmerjanja, so prikazani v preglednici 7. Opomnimo naj, da so o plevralnem izlivu poročali pri 7 (5,6 %) bolnikih iz te skupine in zato ni vključen v to preglednico.

Preglednica 7: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri ≥ 10 % pediatričnih bolnikov s Ph+ ALL, ki so se zdravili z dasatinibom po režimu neprekinjenega odmerjanja v kombinaciji s kemoterapijo (N = 126)^a

| Neželeni učinek | Odstotek (%) bolnikov | |
|-----------------------------|-----------------------|-------------|
| | Vse stopnje | Stopnja 3/4 |
| Febrilna nevtropenija | 27,0 | 26,2 |
| Navzea | 20,6 | 5,6 |
| Bruhanje | 20,6 | 4,8 |
| Bolečina v trebuhu | 14,3 | 3,2 |
| Driska | 12,7 | 4,8 |
| Zvišana telesna temperatura | 12,7 | 5,6 |
| Glavobol | 11,1 | 4,8 |
| Zmanjšanje apetita | 10,3 | 4,8 |
| Utrujenost | 10,3 | 0 |

^a V ključni študiji je od skupno 106 bolnikov 24 bolnikov vsaj enkrat prejelo prašek za peroralno suspenzijo, 8 od teh bolnikov pa je zdravilo prejelo le v obliki praška za peroralno suspenzijo.

Odstopanja od normalnih vrednosti laboratorijskih preiskav

Hematologija

V študiji III. faze pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju so po najmanj 12-mesečnem obdobju spremljanja pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom, poročali o naslednjih odstopanjih stopnje 3 ali 4 od normalnih vrednosti laboratorijskih preiskav: nevtropenija (21%), trombocitopenija (19%) in anemija (10%). Po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja je kumulativni delež nevtropenije znašal 29%, kumulativni delež trombocitopenije 22%, kumulativni delež anemije pa 13%.

Pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju, pri katerih se je med zdravljenjem z dasatinibom pojavila mielosupresija stopnje 3 ali 4, je običajno prišlo do izboljšanja že po kratkotrajni prekinitvi zdravljenja in/ali zmanjšanju odmerka. Po najmanj 12-mesečnem obdobju spremljanja je bilo zdravljenje trajno prekinjeno pri 1,6% bolnikov. Po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja je kumulativni delež trajne prekinitve zdravljenja zaradi pojava mielosupresije stopnje 3 ali 4 znašal 2,3%.

Pri bolnikih s KML, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali, so praviloma poročali o pojavu citopenij (trombocitopenija, nevtropenija in anemija), vendar pa je bil pojav citopenij tudi jasno povezan s stadijem bolezni. Pogostnost hematoloških nepravilnosti stopnje 3 in 4 je prikazana v preglednici 8.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Preglednica 8: Odstopanja od normalnih hematoloških vrednosti laboratorijskih preiskav stopnje 3/4 po CTC v kliničnih študijah pri bolnikih, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali^a

| | Kronično obdobje (n=165) ^b | Obdobje pospešenega poteka (n=157) ^c | Obdobje mieloblastne preobrazbe (n=74) ^c | Obdobje limfoblastne preobrazbe in Ph+ ALL (n=168) ^c |
|-------------------------------|---------------------------------------|---|---|---|
| Odstotek (%) bolnikov | | | | |
| Haematološki parametri | | | | |
| Nevtropenija | 36 | 58 | 77 | 76 |
| Trombocitopenija | 23 | 63 | 78 | 74 |
| Anemija | 13 | 47 | 74 | 44 |

^a Rezultati študije 3. faze za določitev optimalnega odmerka po 2-letnem obdobju spremljanja.

^b Rezultati študije CA180-034 pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 100 mg enkrat na dan.

^c Rezultati študije CA180-035 pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 140 mg enkrat na dan.

Stopnje po CTC: nevtropenija (stopnja 3 $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$, stopnja 4 $< 0,5 \times 10^9/l$); trombocitopenija (stopnja 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, stopnja 4 $< 25 \times 10^9/l$); anemija (hemoglobin; stopnja 3 $\geq 65 - < 80$ g/l, stopnja 4 < 65 g/l).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z odmerkom 100 mg enkrat na dan, je bila kumulativna pojavnost citopenij stopnje 3 ali 4 po 2 in 5 letih zdravljenja podobna, in sicer: nevtropenija (35% v primerjavi s 36%), trombocitopenija (23% v primerjavi s 24%) in anemija (13% v primerjavi s 13%).

Bolniki z mielosupresijo stopnje 3 ali 4 so običajno okrevali po kratki prekinitvi zdravljenja in/ali zmanjšanju odmerka. Zdravljenje je bilo trajno prekinjeno pri 5 % bolnikov. Pri večini bolnikov se je zdravljenje nadaljevalo brez nadaljnjih znakov mielosupresije.

Biokemija

V študiji pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju so po najmanj 12-mesečnem obdobju spremljanja pri 4 % bolnikov, ki so se zdravili z dasatinibom, poročali o hipofosfatemiji stopnje 3 ali 4, o zvišanju vrednosti transaminaz, kreatinina in bilirubina stopnje 3 ali 4 pa pri ≤ 1 % bolnikov. Po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja je kumulativni delež hipofosfatemije stopnje 3 ali 4 znašal 7 %, kumulativni delež zvišanja vrednosti kreatinina in bilirubina stopnje 3 ali 4 je znašal 1 %, kumulativni delež zvišanja transaminaz stopnje 3 ali 4 pa je ostal 1 %. Zaradi teh biokemijskih parametrov zdravljenje z dasatinibom pri nobenem bolniku ni bilo prekinjeno.

2-letno obdobje spremljanja

O stopnji 3 ali 4 povišanja vrednosti transaminaz ali bilirubina so poročali pri 1% bolnikov s KML v kroničnem obdobju, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali. Pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju in bolnikih s Ph+ ALL so bila poročila o povišanju vrednosti pogostejša (od 1 do 7%). Povišanja so običajno nadzirali s prilagoditvijo odmerka ali prekinitvijo zdravljenja. V študiji III. faze za določitev optimalnega odmerka pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju so o povišanju vrednosti transaminaz ali bilirubina stopnje 3 ali 4 poročali pri ≤ 1 % bolnikov. Podobna nizka pojavnost je bila opažena v vseh štirih skupinah bolnikov, ki so prejeli zdravljenje. V študiji III. faze za določitev optimalnega odmerka pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju ali s Ph+ ALL so o povišanju vrednosti transaminaz ali bilirubina stopnje 3 ali 4 poročali pri od 1% do 5% bolnikov v vseh zdravljenih skupinah.

Pri približno 5% z dasatinibom zdravljenih bolnikov z normalnimi izhodiščnimi vrednostmi se je v določenem času med potekom študije pojavila prehodna hipokalcemija stopnje 3 ali 4. Zmanjšane vrednosti kalcija na splošno niso bile povezane s kliničnimi simptomi. Bolniki, pri katerih se je pojavila hipokalcemija stopnje 3 ali 4, so pogosto okrevali po peroralnem nadomeščanju kalcija.

O hipokalcemiji, hipokaliemiji in hipofosfatemiji stopnje 3 ali 4 so poročali pri bolnikih s KML v vseh obdobjih, vendar pa so bila poročila pogostejša pri bolnikih s KML v obdobju mieloblastne ali

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

limfoblastne preobrazbe in bolnikov s Ph+ ALL. O zvišanju vrednosti kreatinina stopnje 3 ali 4 so poročali pri < 1% bolnikov s KML v kroničnem obdobju. Poročila so bila pri bolnikih s KML v napredovalnem obdobju pogostejša (1 do 4% bolnikov).

Pediatrična populacija

Varnostni profil dasatiniba pri samostojnem zdravljenju pri pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO je bil primerljiv z varnostnim profilom pri odraslih. Varnostni profil dasatiniba v kombinaciji s kemoterapijo je bil pri pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL skladen z znanim varnostnim profilom dasatiniba pri odraslih in pričakovanimi učinki kemoterapije, z izjemo manjšega deleža plevralnega izliva pri pediatričnih bolnikih v primerjavi z odraslimi.

V pediatričnih študijah KML so bili deleži laboratorijskih odstopanj skladni z znanim profilom za laboratorijske parametre pri odraslih.

V pediatričnih študijah ALL so bili deleži laboratorijskih odstopanj skladni z znanim profilom za laboratorijske parametre pri odraslih, v kontekstu bolnikov z akutno levkemijo, ki prejemajo režim osnovne kemoterapije.

Posebne skupine bolnikov

Varnostni profil dasatiniba je pri starejših sicer podoben kot pri mlajših osebah, vendar pa pri bolnikih, starih 65 let ali več, obstaja večja verjetnost za pojav pogostejših neželenih učinkov, kot so utrujenost, plevralni izliv, dispneja, kašelj, krvavitve v spodnjih prebavilih in motnje apetita, pa tudi manj pogostih neželenih učinkov, kot so distenzija abdominalna, omotica, perikardialni izliv, kongestivno srčno popuščanje in zmanjšanje telesne mase, zato je treba te bolnike skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0) 8 2000 500

Faks: +386 (0) 8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem dasatiniba v kliničnih študijah so omejene na posamezne primere. O največjem prevelikem odmerjanju (280 mg na dan v trajanju enega tedna) so poročali pri dveh bolnikih. Pri obeh se je število trombocitov pomembno zmanjšalo. Ker je uporaba dasatiniba povezana s pojavom mielosupresije stopnje 3 ali 4 (glejte poglavje 4.4), je treba bolnike v primeru prevelikega odmerka skrbno spremljati glede pojava mielosupresije in uvesti ustrezno podporno zdravljenje.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01EA02

Farmakodinamika

Dasatinib zavira aktivnost BCR-ABL kinaze in kinaz iz družine SRC skupaj s številnimi drugimi izbranimi onkogenimi kinazami, vključno s c-KIT, kinazami efrinskih (EPH) receptorjev in PDGFR β receptorjev. Dasatinib je močan subnanomolaren zaviralec BCR-ABL kinaze, učinkovit pri koncentraciji od 0,6 do 0,8 nM. Dasatinib se veže tako na neaktivno kot na aktivno konformacijo encima BCR-ABL.

Mehanizem delovanja

In vitro dasatinib učinkuje na linijah levkemičnih celic, ki predstavljajo različici za imatinib občutljive in na imatinib odporne bolezni. Te predklinične študije kažejo, da lahko dasatinib premaga odpornost na imatinib, kar je posledica čezmerne ekspresije BCR-ABL, mutacij domene BCR-ABL kinaze, aktivacije alternativnih signalnih poti z vključitvijo kinaz iz družine SRC (LYN, HCK) in čezmerno ekspresijo gena za multiplo odpornost (*multidrug resistance gene*). Dasatinib pri subnanomolarnih koncentracijah zavira tudi kinaze iz družine SRC.

Pri ločenem *in vivo* preizkusu na mišjem modelu KML je dasatinib preprečil napredovanje KML iz kroničnega obdobja v obdobje blastne preobrazbe in podaljshal dobo preživetja miši z vnesenimi humanimi celičnimi linijami KML, ki so rasle na različnih mestih, tudi v centralnem živčevju.

Klinična učinkovitost in varnost

V študiji I. faze pri prvih 84 zdravljenih bolnikih, ki so jih spremljali do 27 mesecev, so hematološke in citogenetske odzive opazili v vseh obdobjih KML in Ph+ ALL. Odzivi so se ohranili v vseh obdobjih KML in Ph+ ALL.

Za določitev varnosti in učinkovitosti dasatiniba pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju, obdobju pospešenega poteka ali obdobju mieloblastne preobrazbe, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali, so bile izvedene štiri enoskupinske ("single-arm"), nenadzorovane, odprte klinične študije II. faze. Pri bolnikih v kroničnem obdobju, ki se na začetno zdravljenje z imatinibom v odmerku 400 mg ali 600 mg niso odzvali, je bila izvedena ena randomizirana neprimerjalna študija. Začetni odmerek je bil 70 mg dasatiniba dvakrat na dan. Dovoljene so bile prilagoditve odmerka, in sicer zaradi izboljšanja učinkovitosti ali ukrepanja v primeru toksičnosti (glejte poglavje 4.2).

Izvedeni sta bili dve randomizirani odprti študiji III. faze, ki sta vrednotili učinkovitost uporabe dasatiniba enkrat na dan v primerjavi z uporabo dasatiniba dvakrat na dan. Poleg tega pa je bila pri odraslih bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju izvedena tudi ena odprta randomizirana primerjalna študija III. faze.

Učinkovitost dasatiniba temelji na odstotkih hematološkega in citogenetskega odziva.

Trajanje odziva in ocene deležev preživetja bolnikov dodatno potrjujejo klinično korist dasatiniba.

V kliničnih študijah je bilo vsega skupaj ovrednotenih 2.712 bolnikov, od katerih je bilo 23% bolnikov starih 65 let ali več, 5% bolnikov pa 75 let ali več.

KML v kroničnem obdobju - bolniki z na novo diagnosticirano boleznijo

Pri odraslih bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju je bila izvedena mednarodna, odprta, multicentrična, randomizirana primerjalna študija III. faze. Bolniki so bili

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

randomizirani tako, da so prejeli bodisi dasatinib v odmerku 100 mg enkrat na dan ali imatinib v odmerku 400 mg enkrat na dan. Primarni opazovani dogodek je bil delež potrjenega popolnega citogenetskega odziva (cCCyR; "confirmed complete cytogenetic response") v 12 mesecih. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali čas trajanja cCCyR (merilo trajanja odziva), čas do dosega cCCyR, delež dobrega molekularnega odziva (MMR; "major molecular response"), čas do dosega MMR, preživetje brez napredovanja bolezni (PFS; "progression free survival") in celokupno preživetje (OS; "overall survival"). Drugi relevantni rezultati učinkovitosti so vključevali CCyR in deleže popolnega molekularnega odziva (CMR; "complete molecular response"). Študija še poteka.

V skupine zdravljenja je bilo randomiziranih skupaj 519 bolnikov: 259 bolnikov na dasatinib in 260 bolnikov na imatinib. Osnovne karakteristike bolnikov glede na starost, spol in raso so bile med obema skupinama zdravljenja dobro uravnotežene. V skupini, ki se je zdravila z dasatinibom, je bila srednja starost bolnikov 46 let, 10% bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših, 44% vključenih oseb je bilo ženskega spola, 51% bolnikov je bilo belcev in 42% bolnikov aziatov. V skupini, ki se je zdravila z imatinibom, je bila srednja starost bolnikov 49 let, 11% bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših, 37% vključenih oseb je bilo ženskega spola, 55% bolnikov je bilo belcev in 37% bolnikov aziatov. Izhodiščna porazdelitev ocene po Hasfordu je bila v skupini, ki je prejela dasatinib podobna kot v skupini, ki je prejela imatinib (nizko tveganje: 33% oziroma 34%; srednje tveganje 48% oziroma 47%; visoko tveganje: 19% oziroma 19%).

Po najmanj 12-mesečnem spremljanju je 85% bolnikov, ki so bili randomizirani v skupino z dasatinibom, in 81% bolnikov, ki so bili randomizirani v skupino z imatinibom, še vedno prejelo zdravilo prve izbire. Zaradi napredovanja bolezni je bilo v 12 mesecih izključenih 3% bolnikov, ki so se zdravili z dasatinibom in 5% bolnikov, ki so se zdravili z imatinibom.

Po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja je 60% bolnikov, ki so bili randomizirani v skupino z dasatinibom, in 63% bolnikov, ki so bili randomizirani v skupino z imatinibom, še vedno prejelo zdravilo prve izbire. Zaradi napredovanja bolezni je bilo v 60 mesecih izključenih 11% bolnikov, ki so se zdravili z dasatinibom in 14% bolnikov, ki so se zdravili z imatinibom.

Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 9. V prvih 12 mesecih zdravljenja je bil cCCyR dosežen pri statistično pomembno večjem deležu bolnikov v skupini, ki je prejela dasatinib, kot pa v skupini, ki je prejela imatinib. Učinkovitost dasatiniba je bila konsistentna in dokazana v različnih podskupinah glede na starost, spol in izhodiščno oceno po Hasfordu.

Preglednica 9: Rezultati učinkovitosti iz študije 3. faze pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju

| | dasatinib n=259 | imatinib n=260 | p-vrednost |
|--|--------------------|-------------------|------------|
| Delež odziva (95% IZ) | | | |
| Citogenetski odziv v 12 mesecih | | | |
| cCCyR ^a | 76,8% (71,2–81,8) | 66,2% (60,1–71,9) | p< 0.007* |
| CCyR ^b | 85,3% (80,4–89,4) | 73,5% (67,7–78,7) | — |
| v 24 mesecih | | | |
| cCCyR ^a | 80,3% | 74,2% | — |
| CCyR ^b | 87,3% | 82,3% | — |
| v 36 mesecih | | | |
| cCCyR ^a | 82,6% | 77,3% | — |
| CCyR ^b | 88,0% | 83,5% | — |

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

| | | | |
|--|-------------------|-------------------|-------------|
| v 48 mesecih | | | |
| cCCyR ^a | 82,6% | 78,5% | — |
| CCyR ^b | 87,6% | 83,8% | — |
| v 60 mesecih | | | |
| cCCyR ^a | 83,0% | 78,5% | — |
| | 88,0% | 83,8% | — |
| Dober molekularni odziv^c | | | |
| 12 mesecev | 52,1% (45,9–58,3) | 33,8% (28,1–39,9) | p< 0,00003* |
| 24 mesecev | 64,5% (58,3-70,3) | 50% (43,8-56,2) | — |
| 36 mesecev | 69,1% (63,1-74,7) | 56,2% (49,9-62,3) | — |
| 48 mesecev | 75,7% (70,0-80,8) | 62,7% (56,5-68,6) | — |
| 60 mesecev | 76,4% (70,8-81,5) | 64,2% (58,1-70,1) | p=0,0021 |
| Razmerje ogroženosti (HR) | | | |
| v 12 mesecih (99,99% IZ) | | | |
| Čas do cCCyR | 1,55 (1,0-2,3) | | p< 0,0001* |
| Čas do MMR | 2,01 (1,2-3,4) | | p< 0,0001* |
| Trajanje cCCyR | 0,7 (0,4-1,4) | | p< 0,035 |
| v 24 mesecih (95% IZ) | | | |
| Čas do cCCyR | 1,49 (1,22-1,82) | | — |
| Čas do MMR | 1,69 (1,34-2,12) | | — |
| Trajanje cCCyR | 0,77 (0,55-1,10) | | — |
| v 36 mesecih (95% IZ) | | | |
| Čas do cCCyR | 1,48 (1,22-1,80) | | — |
| Čas do MMR | 1,59 (1,28-1,99) | | — |
| Trajanje cCCyR | 0,77 (0,53-1,11) | | — |
| v 48 mesecih (95% IZ) | | | |
| Čas do cCCyR | 1,45 (1,20-1,77) | | — |
| Čas do MMR | 1,55 (1,26-1,91) | | — |
| Trajanje cCCyR | 0,81 (0,56-1,17) | | — |
| v 60 mesecih (95% IZ) | | | |
| Čas do cCCyR | 1,46 (1,20-1,77) | | p=0,0001 |
| Čas do MMR | 1,54 (1,25-1,89) | | p<0,0001 |
| Trajanje cCCyR | 0,79 (0,55-1,13) | | p=0,1983 |

^a Potrjen popolni citogenetski odziv (cCCyR) je opredeljen kot odziv, opažen pri dveh zaporednih vrednotenjih (z vsaj 28-dnevnim razmikom).

^b Popolni citogenetski odziv (CCyR) temelji na enem citogenetskem vrednotenju kostnega mozga.

^c Dober molekularni odziv (ob katerem koli času) je bil opredeljen kot razmerje BCR-ABL ≤ 0,1% z RQ-PCR v vzorcu periferne krvi, standardiziranem po mednarodni lestvici. To so kumulativni deleži, ki predstavljajo najmanjše obdobje spremljanja za določeno časovno obdobje.

* Prilagojeno glede na oceno po Hasfordu in kaže statistični pomen po vnaprej določeni nominalni vrednosti pomena.

IZ = interval zaupanja

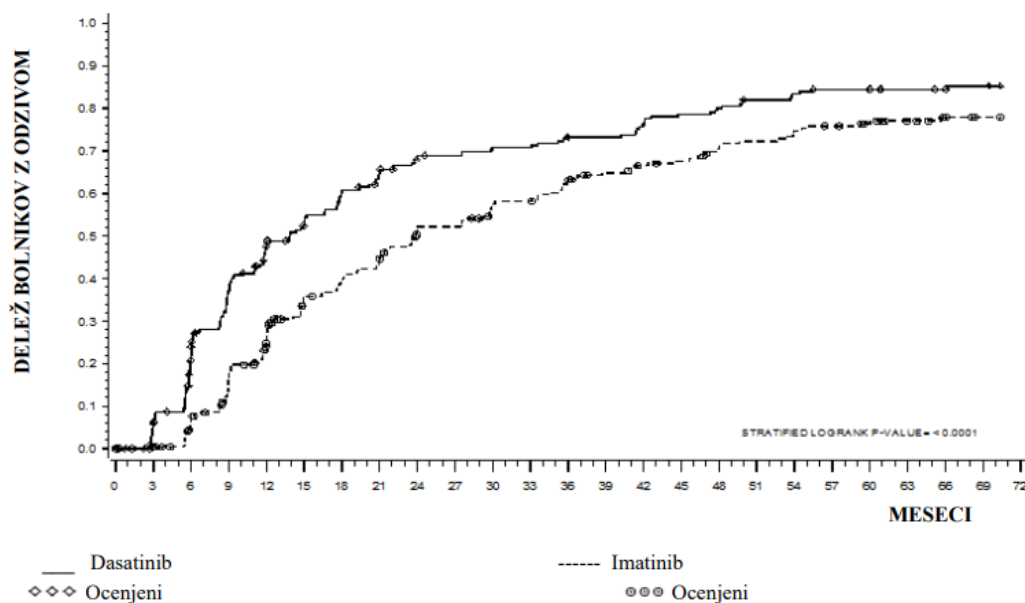
Po 60 mesecih spremljanja je pri bolnikih s potrjenim CCyR mediana vrednost časa do cCCyR v skupini, ki je prejela dasatinib znašala 3,1 meseca, v skupini, ki je prejela imatinib pa 5,8 meseca. Po 60 mesecih spremljanja je pri bolnikih z MMR mediana vrednost časa do MMR v skupini,

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

ki je prejela dasatinib, znašala 9,3 meseca, v skupini, ki je prejela imatinib pa 15,0 meseca. Ti rezultati se skladajo z rezultati po 12, 24 in 36 mesecih.

Čas do MMR je grafično prikazan na sliki 1. Pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom, je bil čas do MMR konsistentno krajši kot pri bolnikih, ki so se zdravili z imatinibom.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva ocena časa do dobrega molekularnega odziva (MMR)



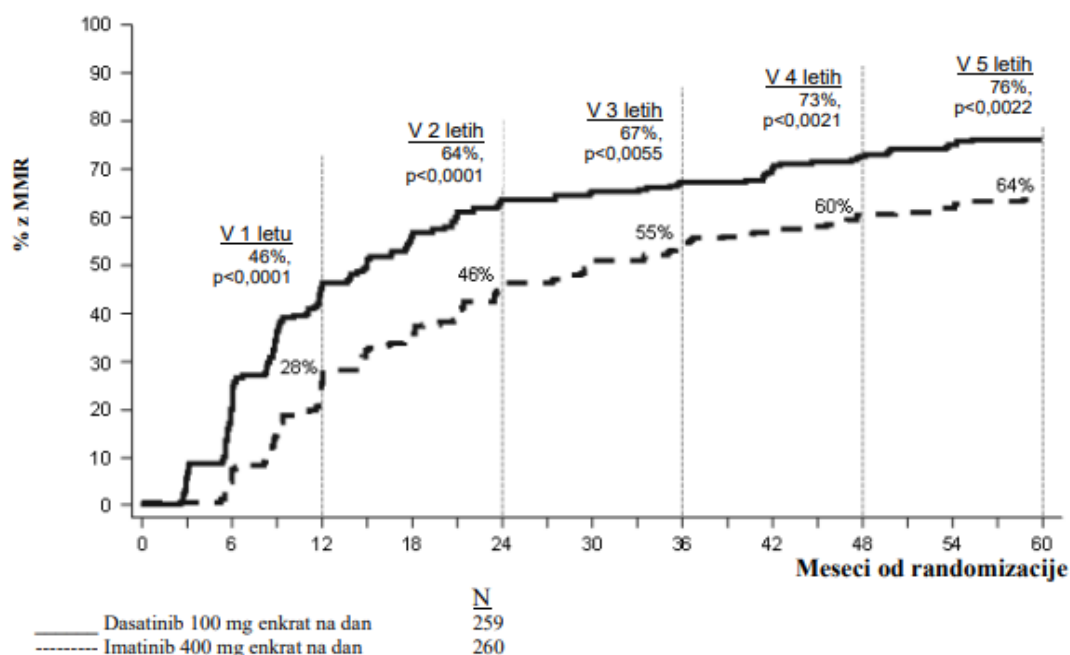
| SKUPINA | ŠT. ODZIVNIH / ŠT. RANDOMIZIRANIH | RAZMERJE OGROŽENOSTI (95% IZ) |
|---------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Dasatinib | 198/259 | |
| Imatinib | 167/260 | |
| Dasatinib proti imatinibu | | 1,54 (1,25 - 1,89) |

Deleži cCCyR v skupini, ki je prejela dasatinib in v skupini, ki je prejela imatinib, so bili v 3 mesecih (54% oziroma 30%), 6 mesecih (70% oziroma 56%), 9 mesecih (75% oziroma 63%), 24 mesecih (80% oziroma 74%), 36 mesecih (83% in 77%), 48 mesecih (83% in 79%) ter 60 mesecih (83% in 79%) konsistentni s primarnim opazovanim dogodkom. Deleži MMR v skupini, ki je prejela dasatinib in v skupini, ki je prejela imatinib, so bili v 3 mesecih (8% oziroma 0,4%), 6 mesecih (27% oziroma 8%), 9 mesecih (39% oziroma 18%), 12 mesecih (46% oziroma 28%), 24 mesecih (64% oziroma 46%), 36 mesecih (67% in 55%), 48 mesecih (73% in 60%) in 60 mesecih (76% in 64%) prav tako konsistentni s primarnim opazovanim dogodkom.

Deleži MMR po specifičnih časovnih točkah so grafično prikazani na sliki 2. Pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom, so bili deleži MMR konsistentno višji kot pri bolnikih, ki so se zdravili z imatinibom.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Slika 2: Deleži MMR glede na čas - vsi randomizirani bolniki v študiji 3. faze, izvedeni pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju

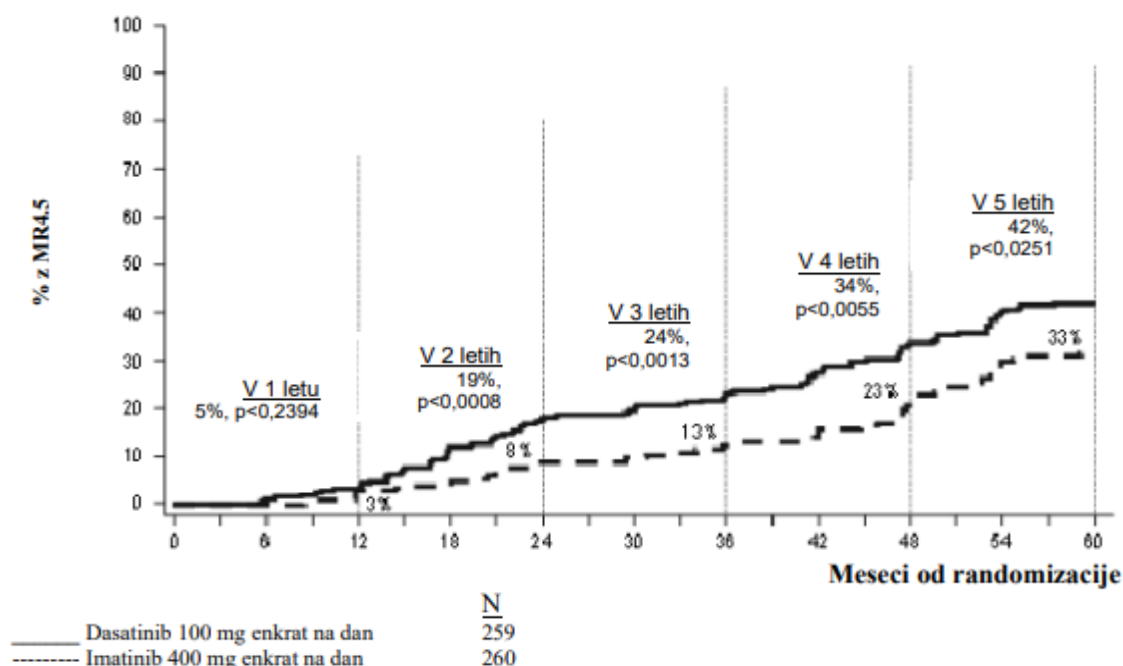


Delež bolnikov z doseženim razmerjem BCR-ABL $\leq 0,01\%$ (zmanjšanje za 4-log vrednosti) v katerem koli času je bil večji v skupini, ki je prejela dasatinib, kot v skupini, ki je prejela imatinib (54,1% v primerjavi s 45%). Delež bolnikov z doseženim razmerjem BCR-ABL $\leq 0,0032\%$ (zmanjšanje za 4,5-log vrednosti) v katerem koli času je bil večji v skupini, ki je prejela dasatinib, kot v skupini, ki je prejela imatinib (44% v primerjavi s 34%).

Deleži MR4.5 glede na čas so grafično prikazani na sliki 3. Pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom, so bili deleži MR4.5 glede na čas konsistentno višji kot pri bolnikih, ki so se zdravili z imatinibom.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Slika 3: Deleži MR4.5 glede na čas - vsi randomizirani bolniki v študiji 3. faze, izvedeni pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju



Delež MMR v katerem koli času v vsaki skupini tveganja, opredeljeni z oceno po Hasfordu, je bil večji v skupini, ki je prejela dasatinib, kot v skupini, ki je prejela imatinib (nizko tveganje: 90% oziroma 69%; srednje tveganje: 71% oziroma 65%; visoko tveganje: 67% oziroma 54%).

V dodatni analizi je zgodnji molekularni odziv (opredeljen kot vrednosti BCR-ABL $\leq 10\%$ v 3. mesecu) doseglo več bolnikov, ki so se zdravili z dasatinibom (84%), v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili z imatinibom (64%). Bolniki, ki so dosegli zgodnji molekularni odziv, so imeli manjše tveganje za transformacijo, višji delež preživetja brez napredovanja bolezni in višji delež celokupnega preživetja, kot je prikazano v preglednici 10.

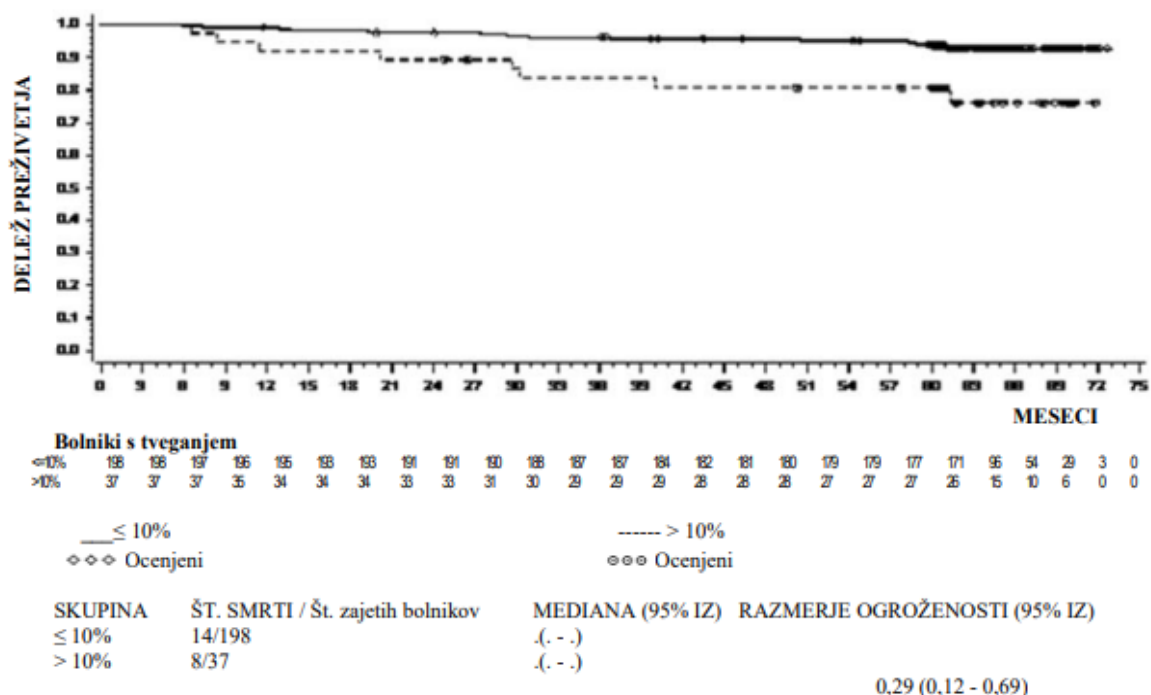
Preglednica 10: Bolniki, ki so se zdravili z dasatinibom, in so imeli v 3. mesecu vrednost BCR-ABL $\leq 10\%$ in $> 10\%$

| Dasatinib N = 235 | Bolniki z vrednostjo BCR-ABL $\leq 10\%$ v 3. mesecu | Bolniki z vrednostjo BCR-ABL $> 10\%$ v 3. mesecu |
|--|--|---|
| Število bolnikov (%) | 198 (84,3) | 37 (15,7) |
| Transformacija v 60. mesecu, n/N (%) | 6/198 (3,0) | 5/37 (13,5) |
| Delež preživetja brez napredovanja bolezni v 60. mesecu (95% IZ) | 92,0% (89,6; 95,2) | 73,8% (52,0; 86,8) |
| Delež celokupnega preživetja v 60. mesecu (95% IZ) | 93,8% (89,3; 96,4) | 80,6% (63,5; 90,2) |

Delež celokupnega preživetja v specifični časovni točki je grafično prikazan na sliki 4. Pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom, in so v 3. mesecu dosegli vrednost BCR-ABL $\leq 10\%$, je bil delež celokupnega preživetja konsistentno višji kot pri bolnikih, ki te vrednosti niso dosegli.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Slika 4: Grafični prikaz (“Landmark plot”) celokupnega preživetja pri uporabi dasatiniba pri vrednosti BCR-ABL ($\leq 10\%$ ali $> 10\%$) v 3. mesecu v študiji 3. faze pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju



Napredovanje bolezni je bilo opredeljeno kot naraščanje števila belih krvnih celic kljub primernemu zdravljenju, izguba CHR, delni CyR ali CCyR, napredovanje do faze pospešenega poteka ali blastne preobrazbe ali smrt. Ocenjeni delež 60-mesečnega preživetja brez napredovanja bolezni je bil tako v skupini, ki je prejela dasatinib, kot v skupini, ki je prejela imatinib, 88,9% (IZ: 84% - 92,4%). Po 60 mesecih je bila transformacija do faze pospešenega poteka ali blastne preobrazbe zabeležena pri manjšem številu bolnikov, ki so se zdravili z dasatinibom ($n = 8$; 3%), v primerjavi s številom bolnikov, ki so se zdravili z imatinibom ($n = 15$; 5,8%). Ocenjeni delež 60-mesečnega preživetja je bil v skupini, ki je prejela dasatinib 90,9% (IZ: 86,6% - 93,8%), v skupini, ki je prejela imatinib, pa 89,6% (IZ: 85,2% - 92,8%). Pri celokupnem preživetju (razmerje ogroženosti 1,01; 95% IZ: 0,58-1,73; $p = 0,9800$) in preživetju brez napredovanja bolezni (razmerje ogroženosti 1,00; 95% IZ: 0,58-1,72; $p = 0,9998$) med dasatinibom in imatinibom ni bilo razlike.

Pri bolnikih, pri katerih je bolezen pri zdravljenju z dasatinibom ali imatinibom napredovala ali pa je bilo zdravljenje z dasatinibom ali imatinibom prekinjeno, so na krvnih vzorcih bolnikov, ki so bili na voljo, izvedli sekvenciranje BCR-ABL. V obeh skupinah zdravljenja so poročali o podobnih deležih mutacij. Pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom, so poročali o pojavu mutacij T315I, F317I/L in V299L. Pri bolnikih, ki so se zdravili z imatinibom, pa so poročali o drugačnem spektru mutacij. Podatki, pridobljeni in vitro kažejo, da dasatinib ni aktiven proti mutaciji T315I.

KML v kroničnem obdobju - bolniki, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali

Pri bolnikih z odpornostjo ali intoleranco za imatinib sta bili izvedeni dve klinični študiji. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v teh dveh študijah je bil dober (major) citogenetski odziv:

Študija 1

Odprta, randomizirana, neprimerjalna, multicentrična študija je bila izvedena pri bolnikih, pri katerih je bilo začetno zdravljenje z imatinibom v odmerku 400 mg ali 600 mg neuspešno. Bolniki so bili randomizirani (2:1) tako, da so bodisi prejeli dasatinib (70 mg dvakrat na dan) ali imatinib (400 mg

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

dvakrat na dan). Če so se pri bolnikih pokazali znaki napredovanja bolezni ali intolerance, ki jih s prilagoditvijo odmerka ni bilo mogoče nadzirati, jim je bil omogočen prehod v skupino z alternativnim zdravljenjem. Primarni opazovani dogodek je bil dober citogenetski odziv po 12 tednih. Rezultati so na voljo za 150 bolnikov: 101 bolnik je bil randomiziran na dasatinib, 49 bolnikov pa na imatinib (vsi odporni na imatinib). V skupini, ki je prejela dasatinib je od diagnoze do randomizacije minilo v povprečju 64 mesecev, v skupini, ki je prejela imatinib, pa 52 mesecev. Vsi bolniki so bili predhodno intenzivno zdravljeni. Predhodni popolni hematološki odziv na imatinib je bil dosežen pri 93% vseh bolnikov. Predhodni dober citogenetski odziv na imatinib je bil dosežen pri 28% bolnikov v skupini, ki je prejela dasatinib, in 29% bolnikov v skupini, ki je prejela imatinib. Zdravljenje z dasatinibom je v povprečju trajalo 23 mesecev (pri 44% bolnikov je zdravljenje do danes trajalo dlje kot 24 mesecev), zdravljenje z imatinibom pa 3 mesece (pri 10% bolnikov je zdravljenje do danes trajalo dlje kot 24 mesecev). V skupini, ki je prejela dasatinib, je bil pred prehodom v skupino z alternativnim zdravljenjem popolni hematološki odziv dosežen pri 93% bolnikov, v skupini, ki je prejela imatinib, pa pri 82% bolnikov.

Po 3 mesecih je bil dober citogenetski odziv pogostejši v skupini, ki je prejela dasatinib (36%) kot pa v skupini, ki je prejela imatinib (29%). O popolnem citogenetskem odzivu so poročali pri 22% bolnikov v skupini, ki je prejela dasatinib in le pri 8% bolnikov v skupini, ki je prejela imatinib. Pri daljšem zdravljenju in spremljanju (v povprečju 24 mesecev) je bil dober citogenetski odziv dosežen pri 53% bolnikov, ki so se zdravili z dasatinibom (popoln citogenetski odziv pri 44%), in 33% bolnikov, ki so se zdravili z imatinibom (popoln citogenetski odziv pri 18%) pred zamenjavo zdravljenja. Pri bolnikih, ki so se pred vključitvijo v študijo zdravili z imatinibom v odmerku 400 mg, je bil v skupini, ki je prejela dasatinib dober citogenetski odziv dosežen pri 61% bolnikov, v skupini, ki je prejela imatinib, pa pri 50% bolnikov. Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene se je pri zdravljenju z dasatinibom dober citogenetski odziv ohranil 1 leto pri 92% bolnikov (95% interval zaupanja: [85% - 100%]) (popoln citogenetski odziv pri 97% bolnikov, 95% interval zaupanja: [92% - 100%]), pri zdravljenju z imatinibom pa pri 74% bolnikov (95% interval zaupanja: [49% - 100%]) (popoln citogenetski odziv pri 100% bolnikov). Pri zdravljenju z dasatinibom se je dober citogenetski odziv ohranil 18 mesecev pri 90% bolnikov (95% interval zaupanja: [82% - 98%]) (popoln citogenetski odziv pri 94% bolnikov, 95% interval zaupanja: [87% - 100%]), pri zdravljenju z imatinibom pa pri 74% bolnikov (95% interval zaupanja: [49% - 100%]) (popoln citogenetski odziv pri 100% bolnikov).

Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene je bil pri zdravljenju z dasatinibom delež bolnikov z 1-letnim preživetjem brez progresije bolezni 91% (95% interval zaupanja: [85% - 97%]), pri zdravljenju z imatinibom pa 73% (95% interval zaupanja: [54%-91%]). Delež bolnikov z 2-letnim preživetjem brez progresije bolezni je bil pri zdravljenju z dasatinibom 86% (95% interval zaupanja: [78% - 93%]), pri zdravljenju z imatinibom pa 65% (95% interval zaupanja: [43%-87%]).

V skupini, ki je prejela dasatinib, je bilo zdravljenje neuspešno pri skupno 43% bolnikov, v skupini, ki je prejela imatinib, pa pri skupno 82% bolnikov. Neuspeh zdravljenja je bil definiran kot napredovanje bolezni ali prehod na drugo obliko zdravljenja (pomanjkanje odziva, neprenašanje študijskega zdravila, itd.).

Delež dobrega molekularnega odziva (definiran z vrednostjo prepisa BCR-ABL/kontrola $\leq 0,1\%$ pri kvantitativni polimerazni verižni reakciji v realnem času (RQ-PCR) v vzorcu periferne krvi) pred zamenjavo zdravljenja je bil pri uporabi dasatiniba 29%, pri uporabi imatiniba pa 12%.

Študija 2

Pri bolnikih, ki so bili odporni na imatinib ali ga niso prenašali (to je pri bolnikih, pri katerih se je med zdravljenjem z imatinibom pojavila znatnejša toksičnost, ki je preprečila nadaljnje zdravljenje), je bila izvedena odprta, enoskupinska ("single-arm"), multicentrična študija.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Dasatinib v odmerku 70 mg dvakrat na dan je skupaj prejelo 387 bolnikov (288 rezistentnih in 99 intolerantnih). Od diagnoze do začetka zdravljenja je v povprečju minilo 61 mesecev. Večina bolnikov (53%) se je pred tem več kot 3 leta zdravila z imatinibom. Bolniki z največjo rezistenco (72%) so prejeli > 600 mg imatiniba. Razen z imatinibom se je 35% bolnikov predhodno zdravilo tudi s citotoksično kemoterapijo, 65% bolnikov z interferonom, pri 10% bolnikov pa je bila predhodno opravljena presaditev krvotvornih matičnih celic. Pri 38% bolnikov so bile v izhodišču prisotne mutacije, povezane z odpornostjo na imatinib. Zdravljenje z dasatinibom je v povprečju trajalo 24 mesecev, pri 51% bolnikov je zdravljenje do danes trajalo dlje kot 24 mesecev. Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 11. Dober citogenetski odziv je bil dosežen pri 55% bolnikov, ki so bili odporni na imatinib, in 82% bolnikov, ki zdravljenja z imatinibom niso prenašali. Pri spremljanju, ki je trajalo najmanj 24 mesecev, je do napredovanja bolezni prišlo pri 21 od 240 bolnikov, pri katerih je bil dosežen dober citogenetski odziv. Pri teh 21 bolnikih srednji čas trajanja dobrega citogenetskega odziva ni bil dosežen.

Na osnovi Kaplan Meierjeve ocene se je dober citogenetski odziv 1 leto ohranil pri 95% bolnikov (95% interval zaupanja: [92%-98%]). Dober citogenetski odziv se je 2 leti ohranil pri 88% bolnikov (95% interval zaupanja: [83%-93%]). Popoln citogenetski odziv se je 1 leto ohranil pri 97% bolnikov (95% interval zaupanja: [94% - 99%]), 2 leti pa pri 90% bolnikov (95% interval zaupanja: [86% - 95%]). Pri uporabi dasatiniba je bil dober citogenetski odziv dosežen pri 42% bolnikov, odpornih na imatinib, pri katerih dober citogenetski odziv na zdravljenje z imatinibom (n = 188) ni bil dosežen. Pri 38% bolnikov, vključenih v to študijo, je bilo ugotovljenih 45 različnih mutacij BCR-ABL. Popoln hematološki odziv ali dober citogenetski odziv je bil dosežen pri bolnikih, pri katerih so bile prisotne različne mutacije BCR-ABL, povezane z odpornostjo na imatinib, razen mutacije T315I. Po 2 letih so bili deleži dobrega citološkega odziva podobni ne glede na to, če je bila v izhodišču prisotna katera koli mutacija BCR-ABL, P-loop mutacija ali pa mutacija ni bila prisotna (63%, 61% oziroma 62%).

Pri na imatinib odpornih bolnikih je bil ocenjen delež preživetja brez progresije bolezni po 1 letu 88% (95% interval zaupanja: [84% - 92%]), po 2 letih pa 75% (95% interval zaupanja: [69%-81%]). Pri bolnikih, ki imatiniba niso prenašali, je bil ocenjen delež preživetja brez progresije bolezni po 1 letu 98% (95% interval zaupanja: [95% - 100%]), po 2 letih pa 94% (95% interval zaupanja: [88%-99%]).

Delež dobrega molekularnega odziva po 24 mesecih je bil 45% (35% pri bolnikih, odpornih na imatinib, in 74% pri bolnikih, ki imatiniba niso prenašali).

KML v obdobju pospešenega poteka

Pri bolnikih, ki imatiniba niso prenašali ali so bili nanj odporni, je bila izvedena odprta, enoskupinska ("single-arm"), multicentrična študija. Dasatinib v odmerku 70 mg dvakrat na dan je skupaj prejelo 174 bolnikov (161 rezistentnih in 13 intolerantnih na imatinib). Od diagnoze do začetka zdravljenja je v povprečju minilo 82 mesecev. Zdravljenje z dasatinibom je v povprečju trajalo 14 mesecev, pri 31% bolnikov je zdravljenje do danes trajalo dlje kot 24 mesecev. Delež dobrega molekularnega odziva (ovrednoten pri 41 bolnikih s popolnim citogenetskim odzivom) je bil po 24 mesecih 46%. Nadaljnji rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 11.

KML v obdobju mieloblastne preobrazbe

Pri bolnikih, ki imatiniba niso prenašali ali so bili nanj odporni, je bila izvedena odprta, enoskupinska ("single-arm"), multicentrična študija. Dasatinib v odmerku 70 mg dvakrat na dan je skupaj prejelo 109 bolnikov (99 rezistentnih in 10 intolerantnih na imatinib). Od diagnoze do začetka zdravljenja je v povprečju minilo 48 mesecev. Zdravljenje z dasatinibom je v povprečju trajalo 3,5 mesece, pri 12% bolnikov je zdravljenje do danes trajalo dlje kot 24 mesecev. Delež dobrega molekularnega odziva (ovrednoten pri 19 bolnikih s popolnim citogenetskim odzivom) je bil po 24 mesecih 68%. Nadaljnji rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 11.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

KML v obdobju limfoblastne preobrazbe in Ph+ ALL

Pri bolnikih s KML v obdobju limfoblastne preobrazbe ali s Ph+ ALL, ki imatiniba niso prenašali ali pa so bili na predhodno zdravljenje z imatinibom odporni, je bila izvedena odprta, enoskupinska ("single-arm"), multicentrična študija. Dasatinib v odmerku 70 mg dvakrat na dan je skupaj prejelo 48 bolnikov s KML v obdobju limfoblastne preobrazbe (42 rezistentnih in 6 intolerantnih na imatinib). Od diagnoze do začetka zdravljenja je v povprečju minilo 28 mesecev. Zdravljenje z dasatinibom je v povprečju trajalo 3 mesece, pri 2% bolnikov je zdravljenje do danes trajalo dlje kot 24 mesecev. Delež dobrega molekularnega odziva (vseh 22 zdravljenih bolnikov s popolnim citogenetskim odzivom) je bil po 24 mesecih 50%. Dasatinib v odmerku 70 mg dvakrat na dan je skupaj prejelo tudi 46 bolnikov s Ph+ ALL (44 rezistentnih in 2 intolerantna na imatinib). Od diagnoze do začetka zdravljenja je v povprečju minilo 18 mesecev. Zdravljenje z dasatinibom je v povprečju trajalo 3 mesece, pri 7% bolnikov je zdravljenje do danes trajalo dlje kot 24 mesecev. Delež dobrega molekularnega odziva (vseh 25 zdravljenih bolnikov s popolnim citogenetskim odzivom) je bil po 24 mesecih 52%. Nadaljnji rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 11. Izpostaviti velja, da je bil dober hematološki odziv dosežen hitro (pri bolnikih s KML v obdobju limfoblastne preobrazbe večinoma v 35 dneh po prejemu prvega odmerka dasatiniba, pri bolnikih s Ph+ ALL pa v 55 dneh).

Preglednica 11: Učinkovitost dasatiniba v enoskupinskih (single-arm) kliničnih preskušanjih II. faze^a

| | Kronično obdobje (n = 387) | Obdobje pospešenega poteka (n = 174) | Obdobje mieloblastne preobrazbe (n = 109) | Obdobje limfoblastne preobrazbe (n = 48) | Ph+ ALL (n = 46) |
|---|-----------------------------------|---|--|---|-------------------------|
| Delež hematološkega odziva^b (%) | | | | | |
| Dober hematološki odziv (95% IZ) | n/a | 64% (57-72) | 33% (24-43) | 35% (22-51) | 41 % (27-57) |
| Popoln hematološki odziv (95% IZ) | 91% (88-94) | 50% (42-58) | 26% (18-35) | 29% (17-44) | 35 % (21-50) |
| Brez znakov levkemije (95% IZ) | n/a | 14% (10-21) | 7% (3-14) | 6% (1-17) | 7 % (1-18) |
| Trajanje dobrega hematološkega odziva (%; Kaplan-Meierjeva ocena) | | | | | |
| 1 leto | n/a | 79% (71-87) | 71% (55-87) | 29% (3-56) | 32 % (8-56) |
| 2 leti | n/a | 60% (50-70) | 41% (21-60) | 10% (0-28) | 24 % (2-47) |
| Citogenetski odziv^c (%) | | | | | |
| Dober citogenetski odziv (95 % IZ) | 62% (57-67) | 40% (33-48) | 34% (25-44) | 52% (37-67) | 57 % (41-71) |
| Popoln citogenetski odziv (95 % IZ) | 54% (48-59) | 33% (26-41) | 27% (19-36) | 46% (31-61) | 54 % (39-69) |
| Preživetje (%; Kaplan-Meierjeva ocena) | | | | | |
| Brez napredovanja bolezni | | | | | |
| 1 leto | 91% (88-94) | 64% (57-72) | 35% (25-45) | 14% (3-25) | 21 % (9-34) |
| 2 leti | 80% (75-84) | 46% (38-54) | 20% (11-29) | 5% (0-13) | 12 % (2-23) |
| Skupno | | | | | |
| 1 leto | 97% (95-99) | 83% (77-89) | 48% (38-59) | 30% (14-47) | 35 % (20-51) |
| 2 leti | 94% (91-97) | 72% (64-79) | 38% (27-50) | 26% (10-42) | 31 % (16-47) |

Podatki, predstavljeni v tej preglednici, izhajajo iz študij z uporabo začetnega odmerka 70 mg dvakrat na dan. Za priporočene začetne odmerke glejte poglavje 4.2.

^a Številke v krepkem tisku so rezultati primarnih opazovanih dogodkov.

^b Kriteriji hematološkega odziva (vsi odzivi potrjeni po 4 tednih): dober hematološki odziv (MaHR) = popoln hematološki odziv (CHR) + brez znakov levkemije (NEL).

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Popoln hematološki odziv (KML v kroničnem obdobju): število belih krvnih celic \leq zgornje meje referenčnih vrednosti, trombociti $< 450.000/\text{mm}^3$, brez blastov ali promielocitov v periferni krvi, $< 5\%$ mielocitov in metamielocitov v periferni krvi, $< 20\%$ bazofilcev v periferni krvi in brez ekstramedularne vpletenosti.

Popoln hematološki odziv (KML v napredovalnem obdobju/Ph+ ALL): število belih krvnih celic \leq zgornje meje referenčnih vrednosti, absolutno število nevtrofilcev $\geq 1.000/\text{mm}^3$, trombociti $\geq 100.000/\text{mm}^3$, brez blastov ali promielocitov v periferni krvi, blasti v kostnem mozgu $\leq 5\%$, $< 5\%$ mielocitov in metamielocitov v periferni krvi, $< 20\%$ bazofilcev v periferni krvi in brez ekstramedularne vpletenosti.

Brez znakov levkemije: isti kriteriji kot za popoln hematološki odziv, vendar absolutno število nevtrofilcev $\geq 500/\text{mm}^3$ in $< 1.000/\text{mm}^3$ in/ali trombocitov $\geq 20.000/\text{mm}^3$ in $\leq 100.000/\text{mm}^3$.

^c Kriteriji citogenetskega odziva: popolni (0 % Ph+ metafaze) ali delni ($> 0\% - 35\%$). Dober citogenetski odziv (0%–35%) je kombinacija obeh, popolnega in delnega odziva.

n/a = ni na voljo; IZ = interval zaupanja

Izid presaditve kostnega mozga po zdravljenju z dasatinibom ni bil popolnoma ovrednoten.

Klinične študije III. faze pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju, obdobju pospešenega poteka ali mieloblastne preobrazbe in pri bolnikih s Ph+ ALL, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali

Izvedeni sta bili dve randomizirani, odprti študiji, ki sta vrednotili učinkovitost uporabe dasatiniba enkrat na dan v primerjavi z uporabo dasatiniba dvakrat na dan. Rezultati, navedeni v nadaljevanju, temeljijo na najmanj 2-letnem in 7-letnem obdobju spremljanja bolnikov po uvedbi zdravljenja z dasatinibom.

Študija 1

V študiji KML v kroničnem obdobju je bil primarni opazovani dogodek dober citogenetski odziv pri bolnikih z odpornostjo na imatinib. Glavni sekundarni opazovani dogodek je bil dober citogenetski odziv glede na skupni dnevni odmerek pri bolnikih z odpornostjo na imatinib. Drugi sekundarni opazovani dogodki so vključevali trajanje dobrega citogenetskega odziva, preživetje brez progresije bolezni (PFS – “progression-free survival”) in skupno preživetje. Na dasatinib v odmerku 100 mg enkrat na dan, 140 mg enkrat na dan, 50 mg dvakrat na dan ali 70 mg dvakrat na dan je bilo skupaj randomiziranih 670 bolnikov, od katerih jih je bilo 497 odpornih na imatinib. Srednja vrednost trajanja zdravljenja vseh bolnikov, ki so se zdravili z najmanj 5-letnim obdobjem spremljanja (n=205), je bila 59 mesecev (razpon 28-66 mesecev). Srednja vrednost trajanja zdravljenja vseh bolnikov pri 7-letnem obdobju spremljanja je bila 29,8 meseca (razpon $< 1 - 92,9$ meseca).

Učinkovitost je bila dosežena v vseh skupinah bolnikov, ki so prejeli dasatinib. Pri režimu odmerjanja enkrat na dan je bila učinkovitost pri primarnem opazovanem dogodku primerljiva (enakovredna) z učinkovitostjo pri režimu odmerjanja dvakrat na dan (razlika pri dobrem citogenetskem odzivu 1,9%; 95% interval zaupanja [-6,8% - 10,6%]), vendar pa je bil režim odmerjanja 100 mg enkrat na dan povezan z boljšo varnostjo in prenašanjem. Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 12 in preglednici 13.

Preglednica 12: Učinkovitost dasatiniba v študiji III. faze za določitev optimalnega odmerka: bolniki s KML v kroničnem obdobju, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali (rezultati po 2 letih)^a

| | |
|--|-------------|
| Vsi bolniki | n=167 |
| Bolniki, odporni na imatinib | n=124 |
| Delež hematološkega odziva^b (%) (95% IZ) | |
| Popoln hematološki odziv (CHR) | 92% (86–95) |
| Citogenetski odziv^c (%) (95% IZ) | |

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Pomemben citogenetski odziv
(MCyR)

Vsi bolniki **63% (56–71)**
Bolniki, odporni na imatinib **59% (50–68)**

Popoln citogenetski odziv
(CCyR)

Vsi bolniki **50% (42–58)**
Bolniki, odporni na imatinib **44% (35–53)**

Dober molekularni odziv pri bolnikih, ki so dosegli CCyRd (%) (95% IZ)

Vsi bolniki **69% (58–79)**
Bolniki, odporni na imatinib **72% (58–83)**

- ^a Rezultati pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 100 mg enkrat na dan.
- ^b Kriteriji hematološkega odziva (vsi odzivi potrjeni po 4 tednih): Popoln hematološki odziv (CHR) (KML v kroničnem obdobju): število belih krvnih celic \leq zgornje meje referenčnih vrednosti, trombociti $< 450.000/\text{mm}^3$, brez blastov ali promielocitov v periferni krvi, $< 5\%$ mielocitov in metamielocitov v periferni krvi, $< 20\%$ bazofilcev v periferni krvi in brez ekstramedularne vpletenosti.
- ^c Kriteriji citogenetskega odziva: popolni (0% Ph+ metafaze) ali delni ($> 0\%$ –35%). Dober citogenetski odziv (0%–35%) je kombinacija obeh, popolnega in delnega odziva.
- ^d Kriteriji dobrega molekularnega odziva: definiran z vrednostjo prepisa BCR-ABL/kontrola $\leq 0,1\%$ pri kvantitativni polimerazni verižni reakciji v realnem času (RQ-PCR) v vzorcu periferne krvi.

Preglednica 13: Dolgoročna učinkovitost dasatiniba v študiji 3. faze za določitev optimalnega odmerka: bolniki s KML v kroničnem obdobju, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali^a

| | Minimalno obdobje spremljanja | | | |
|---|-------------------------------|---------------|--------------|--------------|
| | 1 leto | 2 leti | 5 let | 7 let |
| Dober molekularni odziv | | | | |
| Vsi bolniki | NA | 37% (57/154) | 44% (71/160) | 46% (73/160) |
| Bolniki, odporni na imatinib | NA | 35% (41/117) | 42% (50/120) | 43% (51/120) |
| Bolniki, ki imatiniba niso prenašali | NA | 43% (16/37) | 53% (21/40) | 55% (22/40) |
| Preživetje brez napredovanja bolezni^b | | | | |
| Vsi bolniki | 90% (86, 95) | 80% (73, 87) | 51% (41, 60) | 42% (33, 51) |
| Bolniki, odporni na imatinib | 88% (82, 94) | 77% (68, 85) | 49% (39, 59) | 39% (29, 49) |
| Bolniki, ki imatiniba niso prenašali | 97% (92, 100) | 87% (76, 99) | 56% (37, 76) | 51% (32, 67) |
| Celokupno preživetje | | | | |
| Vsi bolniki | 96% (93, 99) | 91% (86, 96) | 78% (72, 85) | 65% (56, 72) |
| Bolniki, odporni na imatinib | 94% (90, 98) | 89% (84, 95) | 77% (69, 85) | 63% (53, 71) |
| Bolniki, ki imatiniba niso prenašali | 100% (100, 100) | 95% (88, 100) | 82% (70, 94) | 70% (52, 82) |

^a Rezultati pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 100 mg enkrat na dan.

^b Napredovanje bolezni je bilo opredeljeno kot naraščanje števila belih krvnih celic, izguba CHR ali MCyR, povečanje Ph+ metafaz za $\geq 30\%$, potrjena AP/BP bolezen ali smrt. Preživetje brez napredovanja bolezni je bilo analizirano po principu vseh vključenih bolnikov ("intent-to-treat"), bolnike pa so spremljali do pojava dogodkov, vključno s kasnejšim zdravljenjem.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene se je dober citogenetski odziv ohranil 18 mesecev pri 93% bolnikov (95% IZ: [88% - 98%]), ki so dasatinib prejeli v odmerku 100 mg enkrat na dan.

Učinkovitost je bila ovrednotena tudi pri bolnikih, ki niso prenašali imatiniba. V tej skupini bolnikov je bil dober citogenetski odziv dosežen pri 77% bolnikov, popoln citogenetski odziv pa pri 67% bolnikov, ki so zdravilo prejeli v odmerku 100 mg enkrat na dan.

Študija 2

V študiji KML v napredovalem obdobju in Ph+ ALL je bil primarni opazovani dogodek dober hematološki odziv. Na dasatinib v odmerku 140 mg enkrat na dan ali 70 mg dvakrat na dan je bilo skupaj randomiziranih 611 bolnikov. Mediana trajanja zdravljenja je znašala približno 6 mesecev (razpon od 0,03 do 31 mesecev).

Pri primarnem opazovanem dogodku učinkovitosti se je izkazalo, da je učinkovitost režima zdravljenja enkrat na dan primerljiva (enakovredna) z režimom zdravljenja dvakrat na dan (razlika v dobrem hematološkem odzivu 0,8 %; 95 % interval zaupanja [-7,1 %–8,7 %]), vendar pa je bil režim odmerjanja 140 mg enkrat na dan povezan z boljšo varnostjo in prenašanjem. Deleži odziva so predstavljeni v preglednici 14.

Preglednica 14: Učinkovitost dasatiniba v študiji III. faze za določitev optimalnega odmerka: KML v napredovalem obdobju in Ph+ ALL (rezultati po 2 letih)^a

| | Obdobje pospešenega poteka (n= 158) | Obdobje mieloblastne preobrazbe (n= 75) | Obdobje limfoblastne preobrazbe (n= 33) | Ph+ALL (n= 40) |
|-------------------------|--|--|--|-------------------|
| MaHR^b | 66% | 28% | 42% | 38% |
| (95% IZ) | (59-74) | (18-40) | (26-61) | (23-54) |
| CHR^b | 47% | 17% | 21% | 33% |
| (95% IZ) | (40-56) | (10-28) | (9-39) | (19-49) |
| NEL^b | 19% | 11% | 21% | 5% |
| (95% IZ) | (13-26) | (5-20) | (9-39) | (1-17) |
| MCyR^c | 39% | 28% | 52% | 70% |
| (95% IZ) | (31-47) | 18-40) | (34-69) | (54-83) |
| CCyR | 32% | 17% | 39% | 50% |
| (95% IZ) | (25-40) | (10-28) | (23-58) | (34-66) |

^a Rezultati pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 140 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

^b Kriteriji hematološkega odziva (vsi odzivi potrjeni po 4 tednih): Dober hematološki odziv (MaHR) = popoln hematološki odziv (CHR) + brez znakov levkemije (NEL).

Popoln hematološki odziv (CHR): število belih krvnih celic \leq zgornje meje referenčnih vrednosti, absolutno število nevtrofilcev $\geq 1.000/\text{mm}^3$, trombociti $\geq 100.000/\text{mm}^3$, brez blastov ali promielocitov v periferni krvi, blasti v kostnem mozgu $\leq 5\%$, $< 5\%$ mielocitov in metamielocitov v periferni krvi, $< 20\%$ bazofilcev v periferni krvi in brez ekstrapredularne vpletenosti.

Brez znakov levkemije (NEL): isti kriteriji kot za popoln hematološki odziv (CHR), vendar absolutno število nevtrofilcev $\geq 500/\text{mm}^3$ in $< 1.000/\text{mm}^3$ ali trombocitov $\geq 20.000/\text{mm}^3$ in $\leq 100.000/\text{mm}^3$.

^c Pomemben citogenetski odziv (MCyR) je kombinacija popolnega (0 % Ph+ metafaze) in delnega ($> 0\%$ - 35 %) odziva.

IZ = interval zaupanja.

Pri bolnikih s KML v obdobju pospešenega poteka, ki so se zdravili z odmerkom 140 mg enkrat na dan, srednja vrednost trajanja dobrega hematološkega odziva in srednja vrednost celokupnega preživetja nista bili doseženi, srednja vrednost preživetja brez napredovanja bolezni pa je znašala 25 mesecev.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Pri bolnikih s KML v obdobju mieloblastne preobrazbe, ki so se zdravili z odmerkom 140 mg enkrat na dan, je srednja vrednost trajanja dobrega hematološkega odziva znašala 8 mesecev, srednja vrednost preživetja brez napredovanja bolezni 4 mesece, srednja vrednost celokupnega preživetja pa 8 mesecev. Pri bolnikih s KML v obdobju limfoblastne preobrazbe, ki so se zdravili z odmerkom 140 mg enkrat na dan, je srednja vrednost trajanja dobrega hematološkega odziva znašala 5 mesecev, srednja vrednost preživetja brez napredovanja bolezni 5 mesecev, srednja vrednost celokupnega preživetja pa 11 mesecev.

Pri bolnikih s Ph+ ALL, ki so se zdravili z odmerkom 140 mg enkrat na dan, je mediana trajanja dobrega hematološkega odziva znašala 5 mesecev, srednja vrednost preživetja brez napredovanja bolezni 4 mesece, srednja vrednost celokupnega preživetja pa 7 mesecev.

Pediatrična populacija

Pediatrični bolniki s KML

Od 130 bolnikov s KML v kroničnem obdobju (KML-KO), ki so se zdravili v dveh pediatričnih študijah, odprtem, nerandomiziranem preskušanju I. faze za določitev odmerka in odprtem, nerandomiziranem preskušanju II. faze, je 84 bolnikov (izključno iz preskušanja II. faze) imelo na novo diagnosticirano KML-KO, 46 bolnikov (17 iz preskušanja I. faze in 29 iz preskušanja II. faze) pa se na predhodno zdravljenje z imatinibom ni odzvalo ali pa ga niso prenašali. Sedemindeset od 130 pediatričnih bolnikov s KML-KO se je zdravilo z dasatinibom v obliki tablet v odmerku 60 mg/m² enkrat na dan (največji odmerek 100 mg enkrat na dan pri bolnikih z veliko telesno površino). Bolnike so zdravili do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljive toksičnosti.

Ključni opazovani dogodki učinkovitosti so: popoln citogenetski odziv (CCyR - complete cytogenetic response), pomemben citogenetski odziv (MCyR - major cytogenetic response) in pomemben molekularni odziv (MMR - major molecular response). Rezultati so prikazani v preglednici 15.

Preglednica 15: Učinkovitost dasatiniba pri pediatričnih bolnikih s KML-KO
Kumulativni odziv glede na čas po najmanjšem obdobju spremljanja

| | 3 mesece | 6 mesecev | 12 mesecev | 24 mesecev |
|-------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| CCyR | | | | |
| (95% IZ) | | | | |
| Na novo diagnosticirana | 43,1% | 66,7% | 96,1% | 96,1% |
| (N = 51) ^a | (29,3; 57,8) | (52,1; 79,2) | (86,5; 99,5) | (86,5; 99,5) |
| Predhodno imatinib | 45,7% | 71,7% | 78,3% | 82,6% |
| (N = 46) ^b | (30,9; 61,0) | (56,5; 84,0) | (63,6; 89,1) | (68,6; 92,2) |
| MCyR | | | | |
| (95% IZ) | | | | |
| Na novo diagnosticirana | 60,8% | 90,2% | 98,0% | 98,0% |
| (N = 51) ^a | (46,1; 74,2) | (78,6; 96,7) | (89,6; 100) | (89,6; 100) |
| Predhodno imatinib | 60,9% | 82,6% | 89,1% | 89,1% |
| (N = 46) ^b | (45,4; 74,9) | (68,6; 92,2) | (76,4; 96,4) | (76,4; 96,4) |
| MMR | | | | |
| (95% IZ) | | | | |
| Na novo diagnosticirana | 7,8% | 31,4% | 56,9% | 74,5% |
| (N = 51) ^a | (2,2; 18,9) | (19,1; 45,9) | (42,2; 70,7) | (60,4; 85,7) |
| Predhodno imatinib | 15,2% | 26,1% | 39,1% | 52,2% |
| (N = 46) ^b | (6,3; 28,9) | (14,3; 41,1) | (25,1; 54,6) | (36,9; 67,1) |

^a Bolniki iz pediatričnih študij II. faze z na novo diagnosticirano KML-KO so zdravilo prejeli peroralno v obliki tablete

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

^b Bolniki iz pediatričnih študij I. faze in II. faze s KML-KO, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali so zdravilo prejeli peroralno v obliki tablete

V pediatrični študiji I. faze je po najmanj 7 letih spremljanja pri 17 bolnikih s KML-KO, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali, mediana trajanja preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) znašala 53,6 meseca, delež celokupnega preživetja (OS) pa 82,4%.

V pediatrični študiji II. faze pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo v obliki tablet, je ocenjeni delež 24-mesečnega preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) pri 51 bolnikih z na novo diagnosticirano KML-KO znašal 94,0% (82,6; 98,0), pri 29 bolnikih s KML-KO, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali pa 81,7% (61,4; 92,0). Po 24 mesecih spremljanja je delež celokupnega preživetja (OS) pri bolnikih z na novo diagnosticirano boleznijo znašal 100%, pri bolnikih, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali pa 96,6%. V pediatrični študiji II. faze je pri 1 bolniku z na novo diagnosticirano boleznijo in 2 bolnikih, ki se na zdravljenje z imatinibom nista odzvala ali ga nista prenašala, KML napredovala v blastno preobrazbo.

Vključenih je bilo 33 pediatričnih bolnikov z na novo diagnosticirano KML-KO, ki so prejeli zdravilo dasatinib prašek za peroralno suspenzijo v odmerku 72 mg/m². Ta odmerek predstavlja 30% manjšo izpostavljenost v primerjavi s priporočenim odmerkom. Pri teh bolnikih so bile vrednosti CCyR in MMR po 12 mesecih naslednje: CCyR: 87,9% [95% IZ: (71,8-96,6)] in MMR: 45,5% [95% IZ: (28,1-63,6)].

Pri pediatričnih bolnikih s KML-KO, ki so se zdravili z dasatinibom, in so bili predhodno izpostavljeni imatinibu, so ob koncu zdravljenja odkrili naslednje mutacije: T315A, E255K in F317L. Vendar pa so pred zdravljenjem odkrili tudi E255K in F317L. Pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML-KO ob koncu zdravljenja mutacij niso odkrili.

Pediatrični bolniki z ALL

Učinkovitost dasatiniba v kombinaciji s kemoterapijo so vrednotili v ključni študiji pri pediatričnih bolnikih, starejših od enega leta, z na novo diagnosticirano Ph+ ALL.

V tej multicentrični, historično nadzorovani študiji II. faze uporabe dasatiniba kot dodatka k standardni kemoterapiji je 106 pediatričnih bolnikov z na novo diagnosticirano Ph+ ALL, od katerih so 104 bolniki imeli potrjeno Ph+ ALL, prejelo dasatinib v dnevnom odmerku 60 mg/m² po režimu neprekinjenega odmerjanja do 24 mesecev v kombinaciji s kemoterapijo. Dvainosemdeset bolnikov je prejelo dasatinib le v obliki tablet, 24 bolnikov je dasatinib vsaj enkrat prejelo v obliki praška za peroralno suspenzijo, 8 od teh pa je dasatinib prejelo le v obliki praška za peroralno suspenzijo. Režim osnovne kemoterapije je bil enak kot v preskušanju AIEOP-BFM ALL 2000 (standardni protokol kemoterapije z več kemoterapevtiki). Ključni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo 3-letno preživetje brez dogodkov (EFS – *event-free survival*), katerega delež je znašal 65,5% (55,5; 73,7).

Tudi v študiji 2 je negativni delež minimalne rezidualne bolezni (MRD – *minimal residual disease*), ocenjen s preureditvijo Ig/TCR do konca konsolidacije pri vseh zdravljenih bolnikih znašal 71,7%. Če ta delež temelji na 85 bolnikih z ovrednotenimi ocenami Ig/TCR, ocena znaša 89,4%. Negativni delež MRD, merjen s pretočno citometrijo, je na koncu indukcije znašal 66,0%, na koncu konsolidacije pa 84,0%.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti dasatiniba so bile ovrednotene pri 229 zdravih odraslih osebah in 84 bolnikih.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Absorpcija

Pri bolnikih je absorpcija dasatiniba po peroralnem dajanju hitra. Največje koncentracije so dosežene v 0,5 do 3 urah. Po peroralnem dajanju se srednja izpostavljenost (AUC_t) povečuje približno sorazmerno s povečevanjem odmerka v razponu odmerkov od 25 mg do 120 mg dvakrat na dan. Celotni srednji končni razpolovni čas dasatiniba je pri bolnikih približno 5 do 6 ur.

Podatki pri zdravih osebah, ki so prejele enkratno 100 mg odmerka dasatiniba 30 minut po obroku z visoko vsebnostjo maščob, kažejo, da se je srednja vrednost AUC povečala za 14 %. Zaužitje obroka z nizko vsebnostjo maščob 30 minut pred prejemom dasatiniba je povečalo srednjo vrednost AUC za 21 %. Opaženi vpliv hrane ne predstavlja klinično pomembnih sprememb pri izpostavljenosti. Variabilnost izpostavljenosti dasatinibu je večja pri uporabi zdravila na tešče (KV 47 %) v primerjavi z uporabo zdravila skupaj z obrokom z nizko vsebnostjo maščob (KV 39 %) in obrokom z visoko vsebnostjo maščob (KV 32 %).

Na osnovi podatkov populacijske farmakokinetične analize pri bolnikih je bilo ocenjeno, da je variabilnost izpostavljenosti dasatinibu predvsem posledica variabilnosti med različnimi situacijami (*inter-occasion variability*) biološke uporabnosti (KV 44 %) in le v manjši meri variabilnosti biološke uporabnosti in variabilnosti očistka med posameznimi bolniki (KV 30 % oziroma KV 32 %). Pričakuje se, da naključna variabilnost med različnimi situacijami v primeru izpostavljenosti ne vpliva na kumulativno izpostavljenost in učinkovitost ali varnost.

Porazdelitev

Dasatinib ima pri bolnikih velik navidezni volumen porazdelitve (2.505 l), koeficient variacije (KV % 93 %), kar kaže na obsežno porazdelitev zdravila v ekstravaskularni prostor. Na osnovi *in vitro* preskušanj je bilo ugotovljeno, da je pri klinično pomembnih koncentracijah dasatiniba vezava na plazemske proteine približno 96 %.

Biotransformacija

Dasatinib se pri ljudeh obsežno presnavlja. Pri nastanku presnovkov so vključeni številni encimi. Pri zdravih osebah, ki so prejele s [^{14}C] označeni dasatinib v odmerku 100 mg, je nespremenjeni dasatinib predstavljal 29 % cirkulirajoče radioaktivnosti v plazmi. Plazemska koncentracija in izmerjena aktivnost *in vitro* kažeta na majhno verjetnost, da bi lahko presnovki dasatiniba imeli pomembnejšo vlogo pri opazovanih farmakoloških učinkih zdravila. CYP3A4 je glavni encim, ki je odgovoren za presnovo dasatiniba.

Izločanje

Srednji končni razpolovni čas dasatiniba znaša 3 ure do 5 ur. Srednji navidezni peroralni očistek znaša 363,8 l/uro (KV % 81,3 %).

Izločanje v glavnem poteka z blatom, večinoma v obliki presnovkov. Po enem samem peroralnem odmerku s [^{14}C] označenega dasatiniba se je približno 89 % odmerka izločilo v 10 dneh. 4 % radioaktivnosti so zasledili v urinu, 85 % pa v blatu. Nespremenjeni dasatinib predstavlja 0,1 % z urinom izločenega odmerka in 19 % z blatom izločenega odmerka; preostali del odmerka predstavljajo presnovki.

Okvara jeter in ledvic

Vpliv okvare jeter na farmakokinetiko enkratnega odmerka dasatiniba so ovrednotili pri osmih osebah z zmerno okvaro jeter, ki so prejele 50 mg odmerka, in petih osebah s hudo okvaro jeter, ki so prejele 20 mg odmerka, in jo primerjali s primerljivimi zdravimi osebami, ki so prejele 70 mg odmerka dasatiniba. V primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter sta bili pri osebah z zmerno okvaro jeter srednji vrednosti C_{max} in AUC dasatiniba, prilagojeni na 70 mg odmerka dasatiniba, manjši, in sicer C_{max} za 47 %, AUC pa za 8 %. Srednji vrednosti C_{max} in AUC, prilagojeni na 70 mg odmerka

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

dasatiniba, sta bili v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter manjši tudi pri osebah s hudo okvaro jeter, in sicer C_{max} za 43 %, AUC pa za 28 % (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Izločanje dasatiniba in njegovih presnovkov preko ledvic je minimalno.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko dasatiniba so ovrednotili pri 104 pediatričnih bolnikih z levkemijo ali s solidnimi tumorji (72 jih je prejelo zdravlilo v obliki tablet, 32 pa v obliki praška za peroralno suspenzijo).

V pediatrični farmakokinetični študiji je bila izpostavljenost dasatinibu (C_{avg} , C_{min} in C_{max}), normalizirana glede na odmerek, pri 21 bolnikih s KO-KML videti podobna kot pri 16 bolnikih s Ph+ ALL.

Farmakokinetiko dasatiniba v obliki tablet so ovrednotili pri 72 pediatričnih bolnikih s ponovljeno ali neodzivno levkemijo ali solidnimi tumorji pri peroralnih odmerkih v razponu od 60 do 120 mg/m² enkrat na dan in od 50 do 110 mg/m² dvakrat na dan. Združeni podatki iz obeh študij kažejo, da se dasatinib hitro absorbira. Srednja vrednost T_{max} je bila opažena med 0,5 in 6 urami, srednji razpolovni čas pa se je gibal v razponu od 2 do 5 ur pri vseh odmerkih in starostnih skupinah. Farmakokinetika dasatiniba je pokazala sorazmernost z od odmerka odvisnim povečanjem izpostavljenosti pri pediatričnih bolnikih. Pri otrocih in mladostnikih ni bilo pomembne razlike v farmakokinetiki dasatiniba. Kaže, da so geometrijske srednje, na odmerek normalizirane vrednosti C_{max} , AUC (0–T) in AUC (INF) pri otrocih in mladostnikih pri različnih velikostih odmerka podobne. Simulacija na osnovi modeliranja populacijske farmakokinetike (PPK) kaže, da se s priporočenim odmerjanjem na osnovi telesne mase, opisanim za tablete v poglavju 4.2, lahko pričakuje podobno izpostavljenost kot pri uporabi tablet v odmerku 60 mg/m². Te podatke je treba upoštevati, če bolniki preidejo z zdravljenja s tabletami na zdravljenje s peroralno suspenzijo ali obratno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični varnostni profil dasatiniba je bil ovrednoten z vrsto *in vitro* ter *in vivo* študij na miših, podganah, opicah in kuncih.

Do primarne toksičnosti je prišlo v gastrointestinalnem, hematopoetskem in limfoidnem sistemu. Pri podganah in opicah je bila gastrointestinalna toksičnost omejena z odmerkom; črevo je bilo konsistentno ciljni organ. Pri podganah so minimalno do blago zmanjšane eritrocitne parametre spremljale spremembe v kostnem mozgu; podobne spremembe so se z manjšo pojavnostjo pojavile tudi pri opicah. Pri podganah se je limfoidna toksičnost kazala z izginjanjem limfatičnega tkiva bezgavk, vranice in timusa ter zmanjšano težo limfatičnih organov. Spremembe v gastrointestinalnem, hematopoetskem in limfoidnem sistemu so bile po prekinitvi dajanja zdravila reverzibilne.

Pri opicah, ki so zdravilo prejemale do 9 mesecev, so bile spremembe v ledvicah omejene na mineralizacijo. Pri opicah so pri akutni študiji z enim peroralnim odmerkom opazili kožne krvavitve, vendar pa pri študijah s ponavljajočimi se odmerki kožnih krvavitev pri opicah ali podganah niso opazili. Pri podganah je dasatinib *in vitro* zaviral agregacijo trombocitov ter *in vivo* podaljšal čas krvavitve iz kutikule kremplja, vendar pa ni povzročil spontanih krvavitev.

Aktivnost dasatiniba pri hERG testih in testih na Purkynjevih vlaknih *in vitro* kaže na možnost podaljšanja repolarizacije ventriklov (interval QT), vendar pa *in vivo* pri študiji z enkratnim odmerkom na zavestnih opicah, ki so jih spremljali s teletrijo, niso opazili sprememb intervala QT ali oblike zobcev na elektrokardiogramu.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Pri *in vitro* testih na bakterijskih celicah (Amesov test) dasatinib ni deloval mutageno in tudi ni bil genotoksičen pri *in vivo* študiji s podganjami mikronukleusi. *In vitro* na delečih se ovarijskih celicah kitajskega hrčka je dasatinib deloval klastogeno.

V klasični študiji plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah dasatinib ni vplival na plodnost samcev ali samic, je pa povzročal smrtnost zarodkov pri odmerkih, ki so bili podobni izpostavljenosti pri človeku. Prav tako je dasatinib pri študijah embriofetalnega razvoja pri podganah povzročal smrtnost zarodkov in s tem povezano manjše število mladičev. Pri podganah in kuncih so zasledili tudi spremembe na skeletu plodov. Ti učinki so se pojavili pri odmerkih, ki niso bili toksični za mater, kar kaže, da je dasatinib selektivno toksičen v obdobju reprodukcije, in sicer v obdobju od ugnjevitve do zaključka organogeneze.

Pri miših je dasatinib povzročil imunosupresijo, ki je bila odvisna od odmerka in se je lahko učinkovito nadzirala z zmanjšanjem odmerka in/ali spremembo odmerne sheme. Pri *in vitro* testu »neutral red uptake phototoxicity« na mišjih fibroblastih je imel dasatinib fototoksičen potencial. Ocenjeno je bilo, da dasatinib *in vivo*, po enkratnem peroralnem odmerku, ki so ga prejele samice brezdlakavih miši, ni bil fototoksičen. Izpostavljenost je ustrezala do 3-kratni izpostavljenosti človeka po prejetju priporočenega terapevtskega odmerka (na osnovi AUC).

V študiji kancerogenosti, ki je trajala dve leti, so podgane prejemale dnevne peroralne odmerke 0,3 mg/kg, 1 mg/kg in 3 mg/kg. Pri uporabi največjega odmerka je bil nivo plazemske izpostavljenosti (AUC) ekvivalenten izpostavljenosti pri človeku pri uporabi priporočenih začetnih odmerkov od 100 mg do 140 mg na dan. Opazili so statistično značilno povečanje v skupni pojavnosti ploščatoceličnega karcinoma in papiloma maternice in materničnega vratu pri samicah, ki so prejemale velike odmerke, in adenoma prostate pri samcih, ki so prejemali majhne odmerke. Pomen ugotovitev študije kancerogenosti pri podganah za ljudi ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat (200)
mikrokristalna celuloza (101 in 102)
premreženi natrijev karmelozat
hidroksipropilceluloza (MW 80.000)
magnezijev stearat

Filmska obloga

laktoza monohidrat
hipromeloza (15 mPas)
titanov dioksid (E171)
triacetin

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Dasatinib |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al folija): 30 ali 60 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanjem z zdravilom

Filmsko obložene tablete so sestavljene iz jedra, ki je obdano s filmsko oblogo. Slednja zdravstveno osebe varuje pred stikom z učinkovino, vendar pa je kljub temu pri rokovanju s tabletami priporočljiva uporaba rokavic iz lateksa ali nitrila za ustrezno odstranjevanje v primeru zdrobitve ali poškodbe tablete, da se tveganje za izpostavljenost kože kar najbolj zmanjša.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02649/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. 10. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 7. 2. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28. 10. 2024