

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nodriga 20 mg filmsko obložene tablete
Nodriga 50 mg filmsko obložene tablete
Nodriga 70 mg filmsko obložene tablete
Nodriga 100 mg filmsko obložene tablete
Nodriga 140 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Nodriga 20 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg dasatiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 28 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Nodriga 50 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dasatiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 69 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Nodriga 70 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 70 mg dasatiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 97 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Nodriga 100 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg dasatiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 138 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Nodriga 140 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 140 mg dasatiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 194 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Nodriga 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 strani in »20« na drugi strani tablete.

Nodriga 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 strani in »50« na drugi strani tablete.

Nodriga 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 strani in »70« na drugi strani tablete.

Nodriga 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 strani in »100« na drugi strani tablete.

Nodriga 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 strani in »140« na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Nodriga 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 pa jih niso prenašali.
- s Ph+ akutno limfoblastno levkemijo (ALL) in KML v obdobju limfoblastne preobrazbe, ki se na predhodna zdravljenja niso odzvali ali pa jih niso prenašali.

Zdravilo Nodriga 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 predhodna zdravljenja, vključno z imatinibom, niso odzvali ali pa jih 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 dan.

Priporočeni začetni odmerek za zdravljenje KML v obdobju pospešenega poteka in v obdobju mieloblastne ali limfoblastne preobrazbe (napredovalo obdobje) ter za 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. Priporoča 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 Nodriga.

Farmacevtski obliki filmsko obložene tablete z dasatinibom in prašek za peroralno suspenzijo z dasatinibom nista bioekvivalentni. Pri bolnikih, ki lahko pogoltnejo tablete in želijo preiti z zdravljenja s praškom za peroralno suspenzijo z dasatinibom na zdravljenje s tabletami z dasatinibom, 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 zdravila Nodriga pri pediatričnih bolnikih je prikazan v preglednici 1.

Preglednica 1: Odmerjanje tablet zdravila Nodriga 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 – *complete cytogenetic response*), dobrim molekularnim odzivom (MMR – *major molecular response*) 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 dosego priporočenega odmerka je zdravilo Nodriga filmsko obložene tablete na voljo v jakostih 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg in 140 mg. Odmerek je treba povečati ali zmanjšati v skladu z bolnikovim odzivom na zdravljenje in prenašanjem zdravila.

Povečevanje odmerka

V kliničnih študijah so pri odraslih bolnikih s KML ali Ph+ ALL, pri katerih hematološki ali citogenetski odziv z uporabo priporočenega začetnega odmerka ni bil dosežen, odmerek 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, se priporoča naslednje povečanje odmerka, ki je prikazano v preglednici 2.

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

Odmerek (največji dnevni odmerek)		
	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 kontrolirali s prekinitvijo zdravljenja, 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 preglednici.

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

Odrasli s KML v kroničnem obdobju (začetni odmerek 100 mg enkrat na dan)	Absolutno število nevtrofilcev (ANC – <i>absolute neutrophil count</i>) $< 0,5 \times 10^9/l$ in/ali trombocitov $< 50 \times 10^9/l$	- Prekinite zdravljenje, dokler absolutno število nevtrofilcev ne doseže $\geq 1,0 \times 10^9/l$ in trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$. - Ponovno uvedite zdravljenje, in sicer s prvotnim začetnim odmerkom. - 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 pa jih niso prenašali).
Odrasli s KML v obdobju pospešenega poteka in obdobju blastne preobrazbe ter s Ph+ ALL (začetni odmerek 140 mg enkrat na dan)	ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ in/ali trombocitov $< 10 \times 10^9/l$	- Preverite, če je citopenija povezana z levkemijo (aspiracija ali biopsija kostnega mozga). - Če citopenija ni povezana z levkemijo, prekinite zdravljenje, dokler ANC ne doseže $\geq 1,0 \times 10^9/l$ in trombocitov $\geq 20 \times 10^9/l$ in nato ponovno uvedite običajni začetni odmerek. - 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.

		dan (druga ponovitev) ali 80 mg enkrat na dan (tretja ponovitev).
		4. Če je citopenija povezana z levkemijo, presodite 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

1. Če citopenija traja več kot 3 tedne, preverite, če je citopenija povezana z levkemijo (aspiracija ali biopsija kostnega mozga).	Odmerek (največji dnevni odmerek)			
		Običajni začetni odmerek	Odmerek, zmanjšan za eno stopnjo	Odmerek, zmanjšan za dve stopnji
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.	Tablete	40 mg	20 mg	*
		60 mg	40 mg	20 mg
		70 mg	60 mg	50 mg
		100 mg	80 mg	70 mg
3. Če se citopenija ponovi, ponovite aspiracijo/biopsijo kostnega mozga in nato ponovno uvedite zdravljenje z zmanjšanim odmerkom.				

*manjši odmerek v obliki tablet ni na voljo

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

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 Nodriga prekiniti in ga nato znova uvesti v istem 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 Nodriga prekiniti, dokler ANC ne doseže $> 500/\mu l$ ($0,5 \times 10^9/l$), nato pa se zdravljenje lahko nadaljuje s celotnim odmerkom. Če je celularnost kostnega mozga $> 10\%$, se lahko razmisli o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Nodriga.

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 odmerka z 80 mg

enkrat na dan na odmerek 50 mg enkrat na dan. Pri bolnikih s KML v napredovalem 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 odmerka s 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 zgoraj opisana priporočila za zmanjšanje odmerka pri hematoloških neželenih učinkih. Pri pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL z nehematološkimi neželenimi učinki se po potrebi odmerek lahko zmanjša za eno stopnjo v skladu z zgoraj opisanimi priporočili za zmanjšanje odmerka pri hematoloških neželenih učinkih.

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 ustrezno zmanjšanim odmerkom, odvisno od začetne jakosti neželenega učinka.

Zmanjšanje odmerka pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4

Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 in grenivkinega soka skupaj z zdravilom Nodriga 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 Nodriga uporabljati skupaj z močnim zaviralcem CYP3A4, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka na:

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

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Nodriga v odmerku 60 mg ali 40 mg na dan, razmislite o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Nodriga, dokler se zdravljenje z zaviralcem CYP3A4 ne ukine, ali preidite na zdravljenje z manjšim odmerkom zdravila v obliki praška za peroralno suspenzijo. Pred ponovno uvedbo zdravljenja z zdravilom Nodriga naj obdobje izpiranja po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem traja približno 1 teden.

Predvideva se, da se bo s temi zmanjšanimi odmerki dasatiniba območje pod krivuljo (AUC) prilagodilo na obseg, opažen v odsotnosti zaviralcev CYP3A4, vendar pa pri bolnikih, ki prejema 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 bolnikih niso potrebna.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago, zmerno ali 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 Nodriga (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 s koncentracijo kreatinina v serumu > 3-krat večjo od zgornje meje referenčnih vrednosti, in študije, izvedene pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali pa ga niso prenašali, pa niso vključevale bolnikov, ki so imeli koncentracijo kreatinina v serumu > 1,5-krat večjo od zgornje meje referenčnih vrednosti). Ker je ledvični očistek dasatiniba in njegovih presnovkov manjši od 4 %, se pri bolnikih z insuficienco ledvic zmanjšanja skupnega telesnega očistka ne pričakuje.

Način uporabe

Zdravilo Nodriga je namenjeno za peroralno uporabo.

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

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

Pri sočasnem zdravljenju z dasatinibom in zdravili ali snovmi, ki močno zavirajo CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, eritromicin, klaritromicin, ritonavir, telitromicin, grenivkin sok), se lahko poveča izpostavljenost dasatinibu. Pri bolnikih, ki se zdravijo z dasatinibom, se sočasnega zdravljenja z močnimi zaviralci CYP3A4 ne priporoča (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 zato 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, pimoziid, kinidin, bepridil ali ergot alkaloidi (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 se zato ne priporoča, zdravila z aluminijevim hidroksidom/magnezijevim hidroksidom pa 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 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 zdravijo z dasatinibom 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 kontrolirana 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 živčnem sistemu pojavile pri 1 % bolnikov. En primer se je končal smrtno in je bil povezan s trombocitopenijo stopnje 4 po lestvici toksičnosti CTC (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 napredovalem obdobju. Pri teh bolnikih je bila večina neželenih učinkov, povezanih s krvavitvami, značilno povezana 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 antikoagulantmi, 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 dasatinib prejeli v priporočenem odmerku (n = 548). V kliničnih študijah pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju ali s Ph+ ALL, ki so 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 o 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 steroidi (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Pri bolnikih, starih 65 let in starejših, 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 hilotoraksa (glejte poglavje 4.8).

Pljučna arterijska hipertenzija (PAH)

V povezavi z uporabo dasatiniba so poročali o pojavu PAH (prekapilarni pljučni arterijski hipertenziji, potrjeni 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 ehokardiografijo. O ehokardiografiji 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, vključno s plevralnim izlivom, pljučnim edemom, anemijo ali pljučnimi 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 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 mediana vrednost spremembe 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 pa 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 podaljšane 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 s smrtnimi 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 koronarna arterijska bolezen) je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov srčne disfunkcije, kot so bolečine v prsih, 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 v času zdravljenja z dasatinibom je treba zdravljenje prekiniti in opraviti temeljito oceno za potrditev TMA, vključno z določanjem aktivnosti ADAMTS13 in določanjem prisotnosti protiteles anti-ADAMTS13. V primeru zvišanja vrednosti protiteles anti-ADAMTS13 s sočasno nizko aktivnostjo ADAMTS13 se zdravljenja z dasatinibom ne sme ponovno uvesti.

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 Nodriga 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 Nodriga, 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 preskušanjih dasatiniba so pri pediatričnih bolnikih s Ph⁺ KML-KO, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali pa 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. Te rezultate je težko interpretirati v okviru kroničnih bolezni, kot je KML, in zahtevajo dolgoročno spremljanje.

V pediatričnih preskušanjih 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 dogodku na rast in razvoj kosti. Ta primer je bila osteopenija

stopnje 1.

V kliničnih preskušanjih so pri pediatričnih bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom, opazali zastoj rasti (glejte poglavje 4.8). Priporočeno je spremljanje rasti kosti in razvoja pri pediatričnih bolnikih.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje laktozo monohidrat. 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.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinkovine, ki lahko zvečajo plazemske koncentracije dasatiniba

In vitro študije kažejo, da je dasatinib substrat za CYP3A4. Pri sočasni uporabi dasatiniba in zdravil ali snovi, ki močno zavirajo CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, eritromicin, klaritromicin, ritonavir, telitromicin, grenivkin sok), 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 beljakovine približno 96 %. Študije, ki bi ovrednotile medsebojno delovanje med dasatinibom in drugimi zdravili, ki se vežejo na beljakovine, niso bile izvedene. Potencial za izpodrivanje z vezavnih mest in njegov klinični pomen nista znana.

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 H_2 in zaviralci protonske črpalke

Verjetno je, da bo dolgotrajno zavrtje izločanja želodčne kisline z antagonisti histaminskih receptorjev H_2 ali zaviralci protonske črpalke (npr. famotidin in omeprazol) zmanjšalo izpostavljenost dasatinibu. V študiji z enkratnim odmerkom pri zdravih osebah je uporaba famotidina 10 ur pred enkratnim odmerkom dasatiniba zmanjšala izpostavljenost dasatinibu za 61 %. V študiji pri 14 zdravih osebah je uporaba enkratnega 100-miligramskega 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 H_2 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/magnezijskega 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 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-miligramski 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 znanim ozkim terapevtskim indeksom (npr. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoizid, kinidin, bepridil ali ergot alkaloidi [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.

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

Dojenje

Podatki o izločanju dasatiniba s človeškim ali 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 Nodriga 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 Nodriga na plodnost, vključno z možnostjo shranitve semena.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Nodriga 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 pa ga niso prenašali, ali s Ph^+ ALL in vključno s 188 pediatričnimi bolniki.

Pri 2.712 odraslih bolnikih s KML v kroničnem obdobju, KML v obdobju pospešenega poteka ali s Ph+ ALL je mediana vrednost trajanja zdravljenja znašala 19,2 meseca (razpon 0 do 93,2 meseca). V randomiziranem preskušanju pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju je mediana vrednost trajanja zdravljenja znašala približno 60 mesecev. Pri 1.618 odraslih bolnikih s KML v kroničnem obdobju je mediana vrednost trajanja zdravljenja znašala 29 mesecev (razpon 0 do 92,9 meseca). Pri 1.094 odraslih bolnikih s KML v obdobju pospešenega poteka ali s Ph+ ALL je mediana vrednost trajanja zdravljenja znašala 6,2 meseca (razpon 0 do 93,2 meseca). Pri 188 bolnikih v pediatričnih študijah je mediana vrednost 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 vrednost 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 celokupni 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 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 v monoterapiji, 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov iz obdobja trženja).

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, nespecifičnimi okužbami)
<i>Pogosti</i>	pljučnica (vključno z bakterijsko, virusno in glivično pljučnico), okužba/vnetje zgornjih dihal, okužba s herpes virusom (vključno s citomegalovirusom – CMV), enterokolitis, sepsa (tudi občasni primeri s smrtnimi izidi)
<i>Neznana</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>	aplazija rdečih krvnih celic
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, disgevizija, somnolenca
<i>Občasni</i>	krvavitve v centralnem živčnem sistemu ^{*b} , sinkopa, tremor, amnezija, motnje ravnotežja
<i>Redki</i>	cerebrovaskularni dogodek, 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	
<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 (<i>cor pulmonale</i>), miokarditis, akutni koronarni sindrom, srčni zastoj, podaljšanje intervala PR na elektrokardiogramu, koronarna arterijska bolezen, plevroperikarditis
<i>Neznana</i>	atrijska fibrilacija/atrijska undulacija
Žilne bolezni	
<i>Zelo pogosti</i>	krvavitve ^{*d}
<i>Pogosti</i>	hipertenzija, zardevanje
<i>Občasni</i>	hipotenzija, tromboflebitis, tromboza
<i>Redki</i>	globoka venska tromboza, embolija, <i>livedo reticularis</i>
<i>Neznana</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 distresni sindrom
<i>Neznana</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, zaprtje, spremembe na mehkih tkivih ust
<i>Občasni</i>	pankreatitis (vključno z akutnim pankreatitisom), razjeda zgornjih prebavil, ezofagitis, ascites*, analna fisura, disfagija, gastroezofagealna refluksna bolezen
<i>Redki</i>	eksudativna gastroenteropatija, ileus, analna fistula

<i>Neznana</i>	usodna gastrointestinalna krvavitev*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
<i>Občasni</i>	hepatitis, holecistitis, 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, hiperhidroza
<i>Občasni</i>	nevtrofilna dermatitoza, fotosenzitivnost, motnje pigmentacije, panikulitis, kožna razjeda, bulozna stanja, spremembe na nohtih, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezijske bolezni las
<i>Redki</i>	levkocitoklastični vaskulitis, kožna fibroza
<i>Neznana</i>	Stevens-Johnsonov sindrom ^f
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
<i>Zelo pogosti</i>	mišično-skeletne bolečine ^g
<i>Pogosti</i>	artralgijska, mialgijska, mišična oslabelelost, okorelost mišic in sklepov, mišični krči
<i>Občasni</i>	rabdomioliza, osteonekroza, vnetje mišic, tendinitis, artritis
<i>Redki</i>	zapoznelo zaprtje epifiz ^h , zaostanek v rasti ^h
Bolezni sečil	
<i>Občasni</i>	ledvična okvara (vključno z ledvično odpovedjo), pogosto uriniranje, proteinurija
<i>Neznana</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 ^j
<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-glutamilttransferaze
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	
<i>Pogosti</i>	kontuzija

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

^b Vključuje krvavitve v osrednjem živčnem sistemu, cerebralni hematom, cerebralno krvavitev, ekstraduralni hematom, intrakranialno krvavitev, hemoragično kap, subarahnoidno krvavitev, subduralni hematom 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 centralnem živčnem sistemu 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, eritematozni 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 prihodu na trg 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, periferni edem.

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

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Mielosupresija

Zdravljenje z zdravilom Nodriga je povezano z anemijo, nevtropenijo in trombocitopenijo. Njihova pojavnost je bolj 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 krvavitev, od petehij in epistakse do krvavitev v prebavilih in osrednjem živčnem sistemu 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, 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. 17 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 vrednost časa do prvega z dasatinibom povezanega plevralnega izliva stopnje 1 ali 2 je bila 114 tednov (razpon: 4 do 299 tednov). Manj kot 10 % bolnikov s plevralnim izlivom je imelo resne (stopnja 3 ali 4), z dasatinibom povezane plevralne izlive. Mediana vrednost časa do prvega pojava z dasatinibom povezanega plevralnega izliva stopnje ≥ 3 je bila 175 tednov (razpon: 114 do 274 tednov). Mediana vrednost časa trajanja z dasatinibom povezanega plevralnega izliva (vse stopnje) je bila 283 dni (~ 40 tednov).

Plevralni izliv je bil običajno reverzibilen, zdravili pa so ga s prekinitvijo zdravljenja z dasatinibom 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 potrjen popolni citogenetski odziv (cCCyR – *confirmed complete cytogenetic response*) 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.

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 pa 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 povprečne 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 pa 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 smrtnega 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 pa ga niso prenašali (zdravljenje je mediano 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 mediana 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.

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 pa 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
Priporočen 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 s Ph+ ALL so bile mediane 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

	140 mg enkrat na dan n = 304	
	Vse stopnje	Stopnja 3/4
Priporočen izraz	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.

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 prejemalo dasatinib v kombinaciji s kemoterapijo po režimu neprekinjenega odmerjanja. V podporni študiji s 55 pediatričnimi bolniki je 35 bolnikov prejemalo dasatinib v kombinaciji s kemoterapijo po režimu prekinjenega odmerjanja (dva tedna zdravljenja, nato pa eden do dva tedna brez zdravljenja), 20 bolnikov pa je prejemalo 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 vrednost trajanja zdravljenja znašala 23,6 mesece (razpon 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. Opomniti velja, 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
Bolečine 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 pa 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.

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 pa 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				

Hematološki 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 pa 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 kontrolirali 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 limfoblastne preobrazbe in pri bolnikih 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 napredovalem 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 in starejših, obstaja večja verjetnost za pojav pogosto poročenih neželenih učinkov, kot so utrujenost, plevralni izliv, dispneja, kašelj, krvavitve v spodnjih prebavilih in motnje apetita, pa tudi manj pogosto poročenih neželenih učinkov, kot so distenzija abdomna, 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.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki); zaviralci protein 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 PDGFβ 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 čezmerne ekspresije 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 podaljšal dobo preživetja miši z vnesenimi humanimi celičnimi linijami KML, ki so rasle na različnih mestih, tudi v centralnem živčnem sistemu.

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 pa 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 starejših, 5 % bolnikov pa starih 75 let ali starejših.

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 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 skupini 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 mediana 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 azijske rase. V skupini, ki se je zdravila z imatinibom, je bila mediana 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 azijske rase. 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	Vrednost p
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 %	-
v 48 mesecih			
cCCyR ^a	82,6 %	78,5 %	-
CCyR ^b	87,6 %	83,8 %	-
v 60 mesecih			
cCCyR ^a	83,0 %	78,5 %	-
CCyR ^b	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 – hazard ratio)			
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.

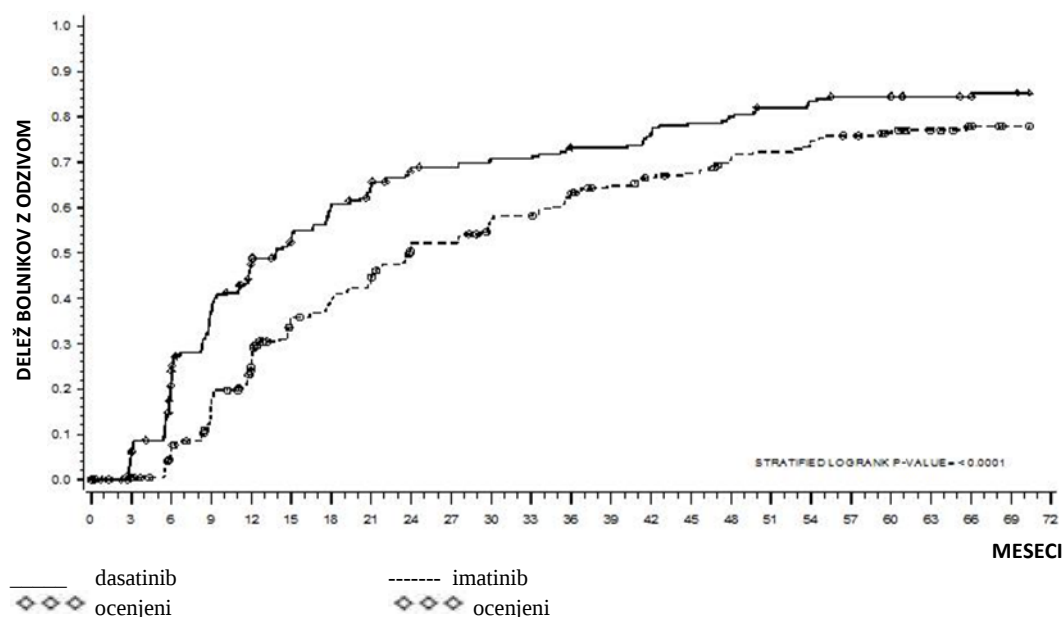
^c Dober molekularni odziv (ob katerem koli času) je bil opredeljen kot razmerje BCR-ABL $\leq 0,1$ % s kvantitativno polimerazno verižno reakcijo v realnem času (RQ-PCR – *real-time quantitative polymerase chain reaction*) v vzorcu periferne krvi, standardiziranem po mednarodni lestvici. To so kumulativni 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, 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)

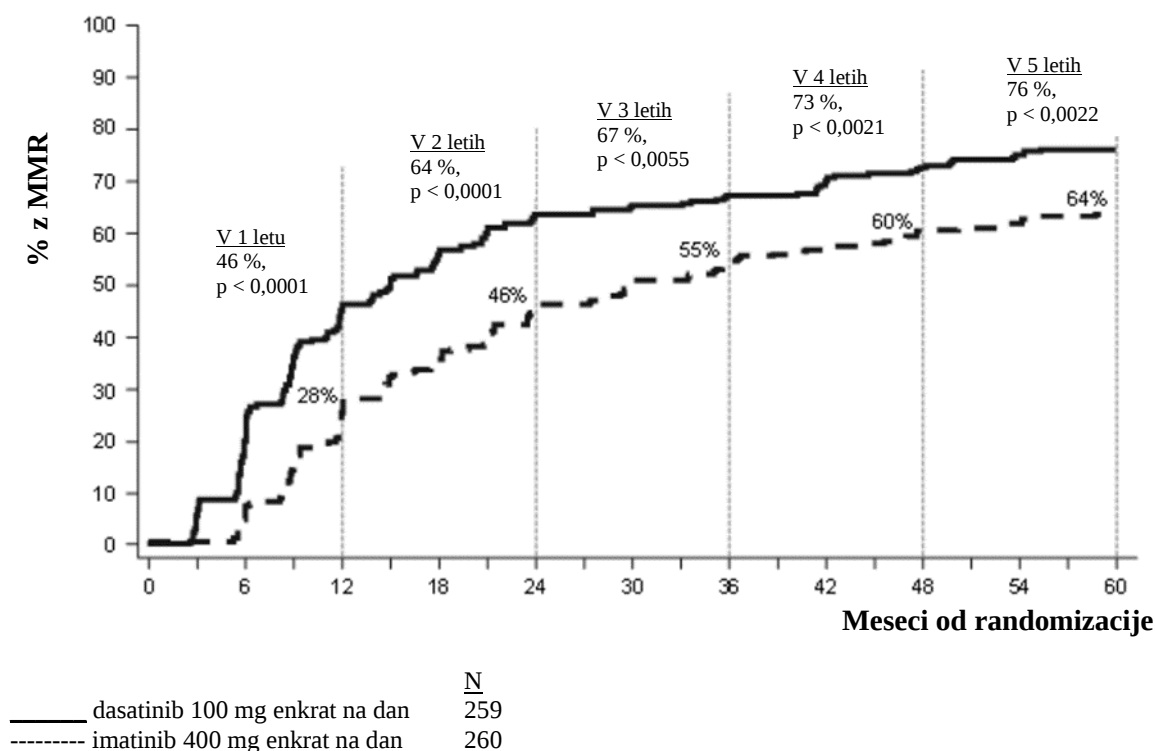


SKUPINA	ŠT. ODZIVNIH/ŠT. RANDOMIZIRANIH	RAZMERJE OGROŽENOSTI (95-% IZ)
dasatinib	198/259	
imatinib	167/260	
dasatinib proti imatinibu		1,54 (1,25–1,89)

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 % oziroma 77 %), 48 mesecih (83 % oziroma 79 %) ter 60 mesecih (83 % oziroma 79 %) konsistentni s primarnim opazovanjem 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 % oziroma 55 %), 48 mesecih (73 % oziroma 60 %) in 60 mesecih (76 % oziroma 64 %) prav tako konsistentni s primarnim opazovanjem 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.

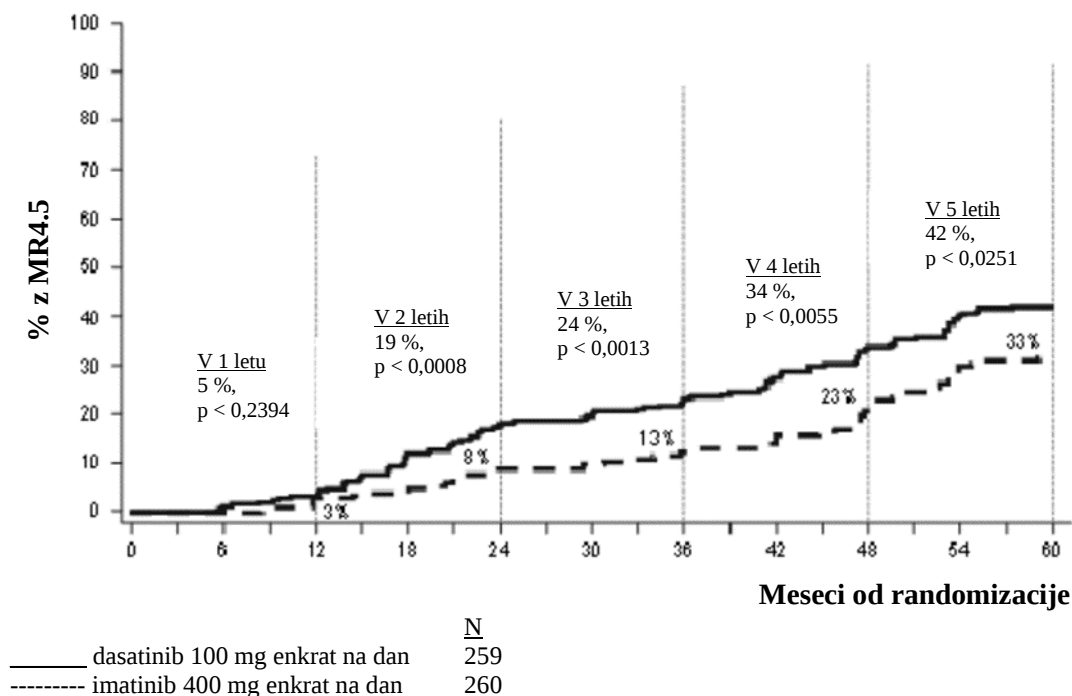
Slika 2: Deleži MMR glede na čas – vsi randomizirani bolniki v študiji 3. faze, izvedeni pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju



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.

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 %).

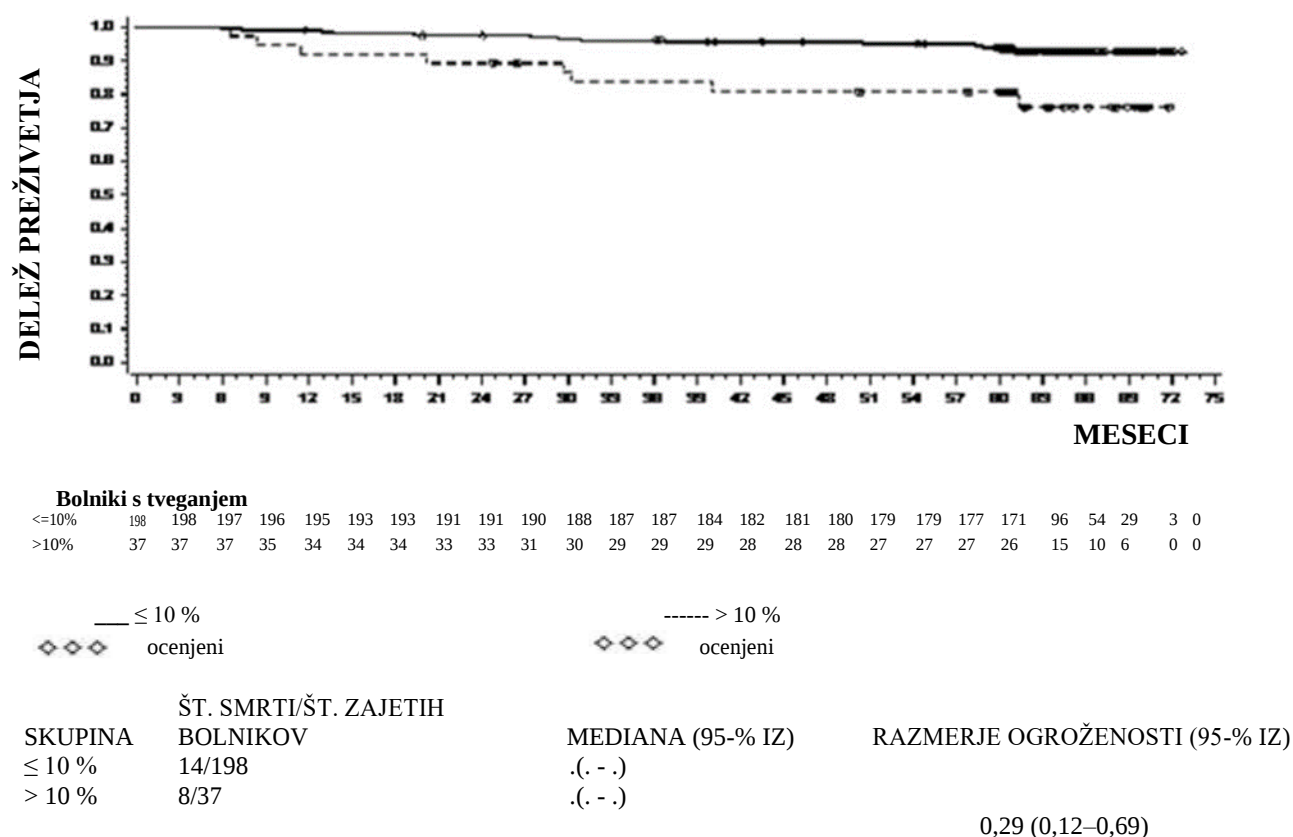
V dodatni analizi je zgodnji molekularni odziv (opredeljen kot vrednosti BCR-ABL $\leq 10\%$ v 3. mesecu) doseglo več bolnikov, ki so se zdravili z dasatinibom (84 %), v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili z imatinibom (64 %). Bolniki, ki so dosegli zgodnji molekularni odziv, so imeli manjše tveganje 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.

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 pa 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 citogenetski odziv (MCyR – *major cytogenetic response*).

Študija 1

Odperta, 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 dvakrat na dan). Če so se pri bolnikih pokazali znaki napredovanja bolezni ali intolerance, ki jih s prilagoditvijo odmerka ni bilo mogoče kontrolirati, 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). Mediana vrednost časa od diagnoze do randomizacije je bila v skupini, ki je prejela dasatinib, 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. Mediana vrednost trajanja zdravljenja z dasatinibom je bila 23 mesecev (pri 44 % bolnikov je zdravljenje do danes trajalo dlje kot 24 mesecev), pri zdravljenju 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 (mediano 24 mesecev) je bil dober citogenetski odziv dosežen pri 53 % bolnikov, ki so se zdravili z dasatinibom (popolni citogenetski odziv pri 44 %), in 33 % bolnikov, ki so se zdravili z imatinibom (popolni 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 %]) (popolni citogenetski odziv pri 97 % bolnikov, 95-% interval zaupanja: [92 %–100 %]), pri zdravljenju z imatinibom pa pri 74 % bolnikov (95-% interval zaupanja: [49 %–100 %]) (popolni 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 %]) (popolni citogenetski odziv pri 94 % bolnikov, 95-% interval zaupanja: [87 %–100 %]), pri zdravljenju z imatinibom pa pri 74 % bolnikov (95-% interval zaupanja: [49 %–100 %]) (popolni citogenetski odziv pri 100 % bolnikov).

Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene je bil pri zdravljenju z dasatinibom delež bolnikov z 1-letnim preživetjem brez napredovanja 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 napredovanja 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 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 pa 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.

Dasatinib v odmerku 70 mg dvakrat na dan je skupaj prejelo 387 bolnikov (288 rezistentnih in 99 intolerantnih). Mediana vrednost od diagnoze do začetka zdravljenja je bila 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. Mediana vrednost časa zdravljenja z dasatinibom je bila 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 mediani 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 %]). Popolni 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. Popolni 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 citogenetskega 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 ocenjeni delež preživetja brez napredovanja 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 ocenjeni delež preživetja brez napredovanja 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 pa 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). Mediana vrednost časa od diagnoze do začetka zdravljenja je bila 82 mesecev. Mediana vrednost časa zdravljenja z dasatinibom je bila 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 pa 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). Mediana vrednost časa od diagnoze do začetka zdravljenja je bila 48 mesecev. Mediana vrednost časa zdravljenja z dasatinibom je bila 3,5 meseca, 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.

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). Mediana časa od diagnoze do začetka zdravljenja je bila 28 mesecev. Mediana vrednost časa zdravljenja z dasatinibom je bila 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). Mediana vrednost časa od diagnoze do začetka zdravljenja je bila 18 mesecev. Mediana vrednost časa zdravljenja z dasatinibom je bila 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 (MaHR – *major haematologic response*) dosežen hitro (pri bolnikih s KML v obdobju limfoblastne preobrazbe večinoma v 35 dneh po prejemu prvega odmerka dasatiniba, pri bolnikih s Ph+ ALL večinoma 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 (%)					
MaHR	n/a	64 %	33 %	35 %	41 %
(95-% IZ)		(57–72)	(24–43)	(22–51)	(27–57)
CHR	91 %	50 %	26 %	29 %	35 %
(95-% IZ)	(88–94)	(42–58)	(18–35)	(17–44)	(21–50)
NEL	n/a	14 %	7 %	6 %	7 %
(95-% IZ)		(10–21)	(3–14)	(1–17)	(1–18)
Trajanje dobrega hematološkega odziva (%; Kaplan-Meierjeva ocena)					
1 leto	n/a	79 %	71 %	29 %	32 %
		(71–87)	(55–87)	(3–56)	(8–56)
2 leti	n/a	60 %	41 %	10 %	24 %
		(50–70)	(21–60)	(0–28)	(2–47)
Citogenetski odziv^c (%)					
MCyR	62 %	40 %	34 %	52 %	57 %
(95-% IZ)	(57–67)	(33–48)	(25–44)	(37–67)	(41–71)
CCyR	54 %	33 %	27 %	46 %	54 %
(95-% IZ)	(48–59)	(26–41)	(19–36)	(31–61)	(39–69)
Preživetje (%; Kaplan-Meierjeva ocena)					
Brez progresije					
1 leto	91 %	64 %	35 %	14 %	21 %
	(88–94)	(57–72)	(25–45)	(3–25)	(9–34)
2 leti	80 %	46 %	20 %	5 %	12 %
	(75–84)	(38–54)	(11–29)	(0–13)	(2–23)
Skupno					
1 leto	97 %	83 %	48 %	30 %	35 %
	(95–99)	(77–89)	(38–59)	(14–47)	(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) = popolni hematološki odziv (CHR – *complete haematologic response*) + brez znakov levkemije (NEL – *no evidence of leukaemia*).

Popolni 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.

Popolni hematološki odziv (CHR) (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 (NEL): isti kriteriji kot za popolni hematološki odziv, 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 Kriteriji citogenetskega odziva: popolni (0 % Ph+ metafaze) ali delni ($> 0\%$ –35 %). Dober citogenetski odziv (MCyR – *major cytogenetic response*) (0 %–35 %) je kombinacija obeh, popolnega in delnega odziva.

IZ = interval zaupanja; n/a = se ne nanaša

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 pa 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 napredovanja bolezni 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. Mediana 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). Mediana 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 pa ga niso prenašali (rezultati po 2 letih)^a

Vsi bolniki	n = 167
Bolniki, odporni na imatinib	n = 124
Delež hematološkega odziva^b (%) (95-% IZ)	

Popolni hematološki odziv (CHR)	92 % (86–95)
Citogenetski odziv^c (%) (95-% IZ)	
Dober citogenetski odziv	
Vsi bolniki	63 % (56–71)
Bolniki, odporni na imatinib	59 % (50–68)
Popolni citogenetski odziv	
Vsi bolniki	50 % (42–58)
Bolniki, odporni na imatinib	44 % (35–53)
Dober molekularni odziv pri bolnikih, ki so dosegli CCyR^d (%) (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): popolni 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 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 pa 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.

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, popolni citogenetski odziv pa pri 67 %

bolnikov, ki so zdravilo prejeli v odmerku 100 mg enkrat na dan.

Študija 2

V študiji KML v napredovalnem 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 bila 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 napredovalnem 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) = popolni hematološki odziv (CHR) + brez znakov levkemije (NEL).

Popolni 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 ekstramedularne vpletenosti.

Brez znakov levkemije (NEL): isti kriteriji kot za popolni 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 Dober citogenetski odziv (MCyR – *major cytogenetic response*) 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, mediana vrednost trajanja dobrega hematološkega odziva in mediana vrednost celokupnega preživetja nista bili doseženi, mediana vrednost preživetja brez napredovanja bolezni pa je bila 25 mesecev.

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

Pri bolnikih s Ph⁺ ALL, ki so se zdravili z odmerkom 140 mg enkrat na dan, je mediana vrednost trajanja dobrega hematološkega odziva znašala 5 mesecev, mediana vrednost preživetja brez napredovanja bolezni 4 mesece, mediana 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: popolni citogenetski odziv, dober citogenetski odziv in dober molekularni odziv. 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 % (29,3; 57,8)	66,7 % (52,1; 79,2)	96,1 % (86,5; 99,5)	96,1 % (86,5; 99,5)
(N = 51) ^a				
Predhodno imatinib	45,7 % (30,9; 61,0)	71,7 % (56,5; 84,0)	78,3 % (63,6; 89,1)	82,6 % (68,6; 92,2)
(N = 46) ^b				
MCyR				
(95-% IZ)				
Na novo diagnosticirana	60,8 % (46,1; 74,2)	90,2 % (78,6; 96,7)	98,0 % (89,6; 100)	98,0 % (89,6; 100)
(N = 51) ^a				
Predhodno imatinib	60,9 % (45,4; 74,9)	82,6 % (68,6; 92,2)	89,1 % (76,4; 96,4)	89,1 % (76,4; 96,4)
(N = 46) ^b				
MMR				
(95-% IZ)				
Na novo diagnosticirana	7,8 % (2,2; 18,9)	31,4 % (19,1; 45,9)	56,9 % (42,2; 70,7)	74,5 % (60,4; 85,7)
(N = 51) ^a				
Predhodno imatinib	15,2 % (6,3; 28,9)	26,1 % (14,3; 41,1)	39,1 % (25,1; 54,6)	52,2 % (36,9; 67,1)
(N = 46) ^b				

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

^b Bolniki iz pediatričnih študij I. faze in II. faze s KML-KO, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali pa 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 pa ga niso prenašali, mediana vrednost trajanja preživetja brez napredovanja bolezni znašala 53,6 meseca, delež celokupnega preživetja 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 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 pa ga niso prenašali, pa 81,7 % (61,4; 92,0). Po 24 mesecih spremljanja je delež celokupnega preživetja pri bolnikih z na novo diagnosticirano boleznijo znašal 100 %, pri bolnikih, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali pa ga niso prenašali, pa 96,6 %.

V pediatrični študiji II. faze je pri 1 bolniku z na novo diagnosticirano boleznijo in pri 2 bolnikih, ki se na zdravljenje z imatinibom nista odzvala ali pa ga nista prenašala, KML napredovala v blastno preobrazbo.

Vključenih je bilo 33 pediatričnih bolnikov z na novo diagnosticirano KML-KO, ki so prejeli dasatinib v obliki praška 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 dnevnem odmerku 60 mg/m² po režimu neprekinjenega odmerjanja do 24 mesecev v kombinaciji s kemoterapijo. 82 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 oseb in 84 bolnikih.

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_τ) povečuje približno sorazmerno s povečevanjem odmerka v razponu odmerkov od 25 mg do 120 mg dvakrat na dan. Celotna srednja

končna razpolovna doba dasatiniba je pri bolnikih približno 5 do 6 ur.

Podatki pri zdravih osebah, ki so prejele enkratni 100-miligramski odmerek 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 posledično povečalo srednjo vrednost AUC za 21 %. Opaženi vpliv hrane ne predstavlja klinično pomembnih sprememb v 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 očiščka 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 beljakovine približno 96 %.

Biotransformacija

Dasatinib se pri ljudeh obsežno presnavlja. Pri nastanku presnovkov so vključeni številni encimi. Pri zdravih osebah, ki so prejele s [¹⁴C] 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 očištek znaša 363,8 l/uro (KV % 81,3 %).

Izločanje v glavnem poteka z blatom, večinoma v obliki presnovkov. Po enem samem peroralnem odmerku s [¹⁴C] 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 8 osebah z zmerno okvaro jeter, ki so prejele 50-miligramski odmerek, in 5 osebah s hudo okvaro jeter, ki so prejele 20-miligramski odmerek, in jo primerjali s primerljivimi zdravimi osebami, ki so prejele 70-miligramski odmerek 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-miligramski odmerek dasatiniba, manjši, in sicer C_{max} za 47 %, AUC pa za 8 %. Srednji vrednosti C_{max} in AUC, prilagojeni na 70-miligramski odmerek 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 zdravilo 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 odmerke, pri 21 bolnikih s KO-KML videti podobna kot pri 16 bolnikih s Ph+ ALL.

Farmakokinetiko dasatiniba v formulaciji tablet so ovrednotili pri 72 pediatričnih bolnikih s ponovljeno ali neodzivno levkemijo ali s 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 odmerke 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 tableto 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 (QT interval), vendar pa *in vivo* pri študiji z enkratnim odmerkom na zavestnih opicah niso opazili sprememb QT intervala ali oblike zobcev na elektrokardiogramu.

Pri *in vitro* testih na bakterijskih celicah (Amesov test) dasatinib ni deloval mutageno in tudi ni bil genotoksičen pri *in vivo* študiji s podganjimi 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 embrionalnega 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 vgnezditev do zaključka organogeneze.

Pri miših je dasatinib povzročil imunosupresijo, ki je bila odvisna od odmerka in se je lahko učinkovito kontrolirala 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
mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat

Filmska obloga

laktoza monohidrat
hipromeloza
titanov dioksid (E171)
triacetin

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz oPA/Al/PVC/Al.

Nodriga 20 mg, 50 mg in 70 mg filmsko obložene tablete

Škatle vsebujejo 60 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih ali 60 x 1 filmsko obloženo tableto v

deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Nodriga 100 mg filmsko obložene tablete

Škatle vsebujejo 30 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih ali 30 x 1 filmsko obloženo tableto v deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Nodriga 140 mg filmsko obložene tablete

Škatle vsebujejo 30 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje 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

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

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

H/21/02867/001-009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. 11. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 11. 2022