

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Nodriga
20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 140 mg
film tablete
dasatinib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nodriga, 20 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 20 mg dasatiniba.
Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Svaka film tableta sadrži 28 mg laktoze monohidrat.

Nodriga, 50 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 50 mg dasatiniba.
Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Svaka film tableta sadrži 69 mg laktoze monohidrat.

Nodriga, 70 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 70 mg dasatiniba.
Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Svaka film tableta sadrži 97 mg laktoze monohidrat.

Nodriga, 100 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 100 mg dasatiniba.
Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Svaka film tableta sadrži 138 mg laktoze monohidrat.

Nodriga, 140 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 140 mg dasatiniba.
Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Svaka film tableta sadrži 194 mg laktoze monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Nodriga, 20 mg, film tablete
Bijele do skoro bijele, bikonveksne, okrugle film tablete, sa utisnutom oznakom „D7SB“ na jednoj strani i oznakom „20“ na drugoj strani.

Nodriga, 50 mg, film tablete
Bijele do skoro bijele, bikonveksne, ovalne film tablete, sa utisnutom oznakom „D7SB“ na jednoj strani i oznakom „50“ na drugoj strani.

Nodriga, 70 mg, film tablete

Bijele do skoro bijele, bikonveksne, okrugle film tablete, sa utisnutom oznakom „D7SB“ na jednoj strani i oznakom „70“ na drugoj strani.

Nodriga, 100 mg, film tablete

Bijele do skoro bijele, bikonveksne, ovalne film tablete, sa utisnutom oznakom „D7SB“ na jednoj strani i oznakom „100“ na drugoj strani.

Nodriga, 140 mg, film tablete

Bijele do skoro bijele, bikonveksne, okrugle film tablete, sa utisnutom oznakom „D7SB“ na jednoj strani i oznakom „140“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Nodriga je indikovano za liječenje odraslih pacijenata sa:

- novodijagnostikovanom hroničnom mijeloidnom leukemijom (HML) sa pozitivnim Filadelfija hromozomom (Ph+) u hroničnoj fazi,
- hroničnom fazom, fazom ubrzanja ili blastnom fazom HML koji su rezistentni ili nisu podnosili prethodnu terapiju, uključujući terapiju imatinibom,
- Ph+ akutnom limfoblastnom leukemijom (ALL) i limfoidnom blastnom HML koji su rezistentni ili nisu podnosili prethodnu terapiju.

Lijek Nodriga je indikovano za liječenje pedijatrijskih pacijenata sa:

- novodijagnostikovanom Ph+ HML u hroničnoj fazi (Ph+HML-HF) ili Ph+ HML u hroničnoj fazi koji su rezistentni ili nisu podnosili prethodnu terapiju, uključujući terapiju sa imatinibom,
- novodijagnostikovanom Ph+ ALL u kombinaciji sa hemioterapijom.

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti lječar sa iskustvom u dijagnostikovanju i liječenju pacijenata sa leukemijom.

Doziranje

Odrasli pacijenti

Preporučena početna doza dasatiniba kod u hroničnoj fazi HML iznosi 100 mg jednom dnevno (pogledati dio 4.4).

Preporučena početna doza dasatiniba u fazi ubrzanja, mijeloidnoj ili limfoidnoj blast fazi (uznapredovala faza) HML ili Ph+ ALL iznosi 140 mg jednom dnevno (pogledati dio 4.4).

Pedijatrijska populacija (Ph+ HML-HF i Ph+ ALL)

Doziranje kod djece i adolescenata bazira se na tjelesnoj masi (pogledati Tabelu 1). Dasatinib se primjenjuje oralno jednom dnevno u obliku dasatinib film tableta ili praška za oralnu suspenziju. Svaka 3 mjeseca, a po potrebi i češće, dozu treba ponovno izračunati na osnovu promjena u tjelesnoj masi. Tableta se ne preporučuje za pacijente čija je tjelesna masa ispod 10 kg; kod tih pacijenata treba koristiti prašak za oralnu suspenziju. Preporučuje se povećati ili smanjiti dozu na osnovu individualnog odgovora i podnošljivosti. Nema iskustva u liječenju lijekom Nodriga kod djece ispod godinu dana.

Dasatinib film tablete i dasatinib prašak za oralnu suspenziju nisu bioekvivalentni. Pacijenti koji mogu

progutati tablete i žele preći sa dasatinib praška za oralnu suspenziju na dasatinib tablete, odnosno pacijenti koji ne mogu progutati tablete i žele preći sa tableta na oralnu suspenziju, mogu to učiniti pod uslovom da se slijede tačne preporuke za doziranje za odgovarajući farmaceutski oblik.

Preporučena početna dnevna doza Nodriga tableta kod pedijatrijskih pacijenata prikazana je u Tabeli 1.

Tabela 1: Doza Nodriga tableta za pedijatrijske pacijente sa Ph+ HML-HF ili Ph+ ALL

Tjelesna masa (kg) ^a	Dnevna doza (mg)
Od 10 do manje od 20 kg	40 mg
Od 20 do manje od 30 kg	60 mg
Od 30 do manje od 45 kg	70 mg
najmanje 45 kg	100 mg

^a Tableta se ne preporučuje za pacijente tjelesne mase ispod 10 kg; kod tih pacijenata treba koristiti prašak za oralnu suspenziju.

Trajanje liječenja

U kliničkim ispitivanjima liječenje dasatinibom kod odraslih sa Ph+ HML-HF, u fazi ubrzanja, mijeloidnoj ili limfoidnoj blast fazi (uznapredovala faza) HML ili Ph+ ALL i pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ HML-HF nastavilo se do napredovanja bolesti ili do razvoja nepodnošljivosti lijeka kod pacijenata. Uticaj prekida liječenja na dugoročan ishod bolesti nakon postizanja citogenetskog ili molekularnog odgovora [uključujući potpun citogenetski odgovor (engl. *complete cytogenetic response (CCyR)*), značajan molekularni odgovor (engl. *major molecular response (MMR)*) i MR4,5] nije ispitivan.

U kliničkim ispitivanjima dasatinib se kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ ALL primjenjivao kontinuirano, kao dodatak uzastopnim blokovima osnovne hemioterapije, tokom najviše dvije godine. Kod pacijenata koji se zatim podvrgnu transplantiranju matičnih ćelija, dasatinib se može primjenjivati još godinu dana nakon transplantacije.

Da bi se postigla preporučena doza, lijek Nodriga je dostupan u obliku film tableta od 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg i 140 mg. Preporučuje se povećanje ili smanjenje doze na osnovu kliničkog odgovora pacijenata i podnošljivosti lijeka.

Povećanje doze

U kliničkim ispitivanjima kod odraslih pacijenata sa HML i Ph+ ALL povećanje doze na 140 mg jednom dnevno (hronična faza HML) ili na 180 mg jednom dnevno (uznapredovala faza HML ili Ph+ALL) bilo je dopušteno kod pacijenata koji nisu postigli hematološki ili citogenetski odgovor na preporučenu početnu dozu.

Sljedeća povećanja doza prikazana u Tabeli 2 preporučuje se za pedijatrijske pacijente sa Ph+ HML-HF koji ne postignu hematološki, citogenetski i molekularni odgovor u preporučenim vremenskim tačkama, prema trenutno važećim terapijskim smernicama, i koji podnose liječenje.

Tabela 2: Povećanje doze za pedijatrijsku populaciju sa Ph+ HML u hroničnoj fazi

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

Povećavanje doze za pedijatrijske pacijente sa Ph+ ALL se ne preporučuje jer se kod tih pacijenata

dasatinib primjenjuje u kombinaciji sa hemioterapijom.

Prilagođavanje doze lijeka zbog neželjenih reakcija

Mijelosupresija

U kliničkim ispitivanjima mijelosupresijom se upravljala prekidom doze, smanjenjem doze ili ukidanjem ispitivane terapije. Transfuzija trombocita i transfuzija eritrocita primjenjivane su po potrebi.

Hematopoetski faktor rasta primjenjivan je kod pacijenata sa rezistentnom mijelosupresijom.

Smjernice za prilagođavanje doze kod odraslih sumirane su u Tabeli 3, a kod pacijenata sa Ph+ HML-HF u Tabeli 4. Smjernice za pedijatrijske pacijente sa Ph+ ALL liječene u kombinaciji sa hemioterapijom navedene su u zasebnom odlomku ispod tabela.

Tabela 3: Prilagođavanje doze zbog neutropenije i trombocitopenije kod odraslih

Odrasli u hroničnoj fazi HML (početna doza od 100 mg jednom dnevno)	ANC < 0.5 x 10 ⁹ /l i/ili trombociti < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> Prekinuti terapiju dok ANC ne bude ≥ 1.0 x 10⁹/l i trombociti ≥ 50 x 10⁹/l Nastaviti liječenje dozom kojom se i započelo Ako su trombociti < 25 x 10⁹/L i/ili se ANC smanjilo na < 0.5 x 10⁹/L tokom > 7 dana ponoviti 1. korak, a terapiju nastaviti smanjenom dozom od 80 mg jednom dnevno za drugu epizodu. Kod treće epizode potrebno je dalje smanjenje doze na 50 mg jednom dnevno (za novodijagnostifikovane pacijente) ili prekidanje terapije (kod pacijenata koji ne podnose ili su rezistentni na prethodnu terapiju uključujući terapiju imatinibom).
Odrasli u fazi ubrzanja i blastnoj fazi HML i Ph+ALL (početna doza od 140 mg jednom dnevno)	ANC < 0.5 x 10 ⁹ /l i/ili trombociti < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> Provjeriti povezanost citopenije sa leukemijom (aspirat ili biopsija koštane srži). Ako citopenija nije povezana sa leukemijom, prekinuti liječenje dok ANC ne bude ≥ 1,0 x 10⁹/l i trombociti ≥ 20 x 10⁹/l pa nastaviti liječenje dozom kojom se i započelo. Ako se ponovo javi citopenija, ponoviti 1. korak, a liječenje nastaviti smanjenom dozom od 100 mg jednom dnevno (druga epizoda) ili 80 mg jednom dnevno (treća epizoda). Ako je citopenija povezana sa leukemijom, razmotriti postepeno povećanje doze na 180 mg jednom dnevno.

ANC: apsolutni broj neutrofila (engl. *absolute neutrophil count*)

Tabela 4: Prilagođavanje doze zbog neutropenije i trombocitopenije kod pedijatrijske populacije sa Ph+ HML u hroničnoj fazi

1. Ako citopenija traje duže od 3 nedelje, proveriti da li je povezana sa leukemijom	Doza (maksimalna dnevna doza)		
	Prvobitna početna doza	Smanjenje doze za jedan	Smanjenje doze za dva

(aspirat ili biopsija koštane srži).			nivo	nivoa
	Tablete			*
2. Ako citopenija nije povezana sa leukemijom, prekinuti terapiju dok ANC ne bude $\geq 1,0 \times 10^9/l$ i trombociti $\geq 75 \times 10^9/l$ pa nastaviti terapiju početnom dozom ili smanjenom dozom.		40 mg	20 mg	
		60 mg	40 mg	20 mg
		70 mg	60 mg	50 mg
		100 mg	80 mg	70 mg
3. Ako se citopenija ponovno javi, ponoviti aspirat/biopsiju koštane srži i nastaviti terapiju smanjenom dozom.				

ANC: apsolutni broj neutrofila

*nije dostupna tableta u nižoj dozi

Ako se kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ HML u hroničnoj fazi ponovo javi neutropenija ili trombocitopenija stepena ≥ 3 tokom potpunog hematološkog odgovora, primjenu lijeka Nodriga treba privremeno prekinuti, a zatim se terapija može nastaviti smanjenom dozom. Po potrebi treba privremeno smanjiti dozu u slučaju citopenije srednjeg stepena i odgovora bolesti.

Kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ ALL ne preporučuje se prilagođavanje doze u slučaju hematoloških toksičnosti 1 - 4. stepena. Ako se zbog neutropenije i/ili trombocitopenije sljedeći blok terapije mora odložiti za više od 14 dana, primenu lijeka Nodriga potrebno je privremeno prekinuti, a zatim nastaviti sa primjenom iste doze kada se započne novi blok terapije. Ako neutropenija i/ili trombocitopenija potraju, pa se sljedeći blok terapije odloži za još 7 dana, potrebno je izvršiti ocenu koštane srži kako bi se odredili celularnost i postotak blasta. Ako je celularnost koštane srži $< 10\%$, liječenje lijekom Nodriga potrebno je privremeno prekinuti dok ANC ne bude $> 500/\mu l$ ($0,5 \times 10^9/l$), kada se liječenje može nastaviti punom dozom. Ako je celularnost koštane srži $> 10\%$, može se razmotriti nastavak liječenja lijekom Nodriga.

Nehematološke neželjene reakcije

Ako se javi umjerena, nehematološka neželjena reakcija 2. stepena na dasatinib, liječenje treba obustaviti sve do povlačenja neželjene reakcije ili povratka na početno stanje. Ako se neželjena reakcija pojavila prvi put, liječenje treba nastaviti istom dozom, a ako se radilo o ponovnom pojavljivanju neželjene reakcije, dozu treba smanjiti. Ako se uz liječenje dasatinibom razvije teška nehematološka neželjena reakcija 3. ili 4. stepena, liječenje se mora obustaviti sve dok se neželjena reakcija ne povuče. Nakon toga može se nastaviti sa liječenjem na odgovarajući način uz smanjenu dozu, zavisno od početne težine neželjene reakcije. Kod pacijenata sa HML u hroničnoj fazi koji su primali 100 mg jednom dnevno, preporučuje se smanjenje doze na 80 mg jednom dnevno uz dalje smanjenje doze sa 80 mg jednm dnevno na 50 mg jednom dnevno, ukoliko je potrebno. Kod pacijenata sa HML u uznapredovaloj fazi ili sa Ph+ ALL koji primaju 140 mg jednom dnevno, preporučuje se smanjiti dozu na 100 mg jednom dnevno uz dalje smanjenje sa 100 mg jednom dnevno na 50 mg jednom dnevno, ako je potrebno. Kod pedijatrijskih pacijenata sa HML u hroničnoj fazi koji imaju nehematološke neželjene reakcije treba se pridržavati prethodno navedenih preporuka za smanjenje doze u slučaju hematoloških neželjenih reakcija. Kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ ALL koji imaju nehematološke neželjene reakcije po potrebi treba smanjiti dozu za jedan stepen, u skladu sa prethodno navedenim preporukama za smanjenje doze u slučaju hematoloških neželjenih reakcija.

Pleuralni izliv

Ako se dijagnostikuje pleuralni izliv, treba prekinuti primjenu dasatiniba sve dok pacijent ne bude pregledan, asimptomatski ili se ne vrati na početno stanje. Ako se ova epizoda ne poboljša u roku od približno nedelju dana, treba razmotriti primjenu diuretika ili kortikosteroida ili oba istovremeno (pogledati dijelove 4.4 i 4.8). Nakon povlačenja prve epizode, treba razmotriti ponovno uvođenje dasatiniba u istoj dozi. Nakon povlačenja naredne epizode, treba ponovo uvesti dasatinib u dozi smanjenoj za jedan stepen. Nakon povlačenja teške (3. ili 4. stepen) epizode, liječenje se može prema potrebi nastaviti smanjenom dozom, zavisno od početne težine neželjene reakcije.

Smanjenje doze kod istovremene primjene snažnih inhibitora CYP3A4

Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu snažnih inhibitora CYP3A4 i uzimanje soka od grejpfruta zajedno sa lijekom Nodriga (pogledati dio 4.5). Ako je moguće, za istovremenu primjenu treba izabrati neki drugi lijek, koji ne inhibira ili minimalno inhibira enzimsku aktivnost. Ako se lijek Nodriga mora primjenjivati istovremeno sa snažnim inhibitorom CYP3A4, potrebno je razmotriti smanjenje doze na:

- 40 mg na dan kod pacijenata koji uzimaju tablete Nodriga u dozi od 140 mg dnevno
- 20 mg na dan kod pacijenata koji uzimaju tablete Nodriga u dozi od 100 mg dnevno
- 20 mg na dan kod pacijenata koji uzimaju tablete Nodriga u dozi od 70 mg dnevno

Kod pacijenata koji uzimaju tablete Nodriga u dozi od 60 mg ili 40 mg dnevno potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene lijeka Nodriga do prestanka liječenja inhibitorom CYP3A4 ili prelazak na nižu dozu primjenom praška za oralnu suspenziju. Potreban je period čišćenja organizma od približno jedne nedelje između prekida primjene inhibitora i ponovnog uvođenja lijeka Nodriga.

Predviđa se da će tako smanjene doze lijeka Nodriga prilagoditi površinu ispod krive (PIK) do raspona zabilježenog bez inhibitora CYP3A4; međutim, nisu dostupni klinički podaci za takve prilagođene doze kod pacijenata koji primaju snažne inhibitore CYP3A4. Ako pacijent ne podnosi lijek Nodriga nakon smanjenja doze, treba obustaviti primjenu snažnog inhibitora CYP3A4 ili privremeno prekinuti primjenu lijeka Nodriga do prestanka liječenja inhibitorom. Nakon prekida liječenja inhibitorom potreban je period čišćenje organizma od približno 1 nedelje prije nego što se poveća doza lijeka Nodriga.

Posebne populacije

Starije osobe

Kod starijih pacijenata nisu primjećene klinički važne razlike u farmakokinetici povezane sa starošću. Nije potrebna nikakva posebna preporuka za doziranje kod starijih osoba.

Oštećenje funkcije jetre

Pacijenti sa blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre mogu primiti preporučenu početnu dozu. Ipak, Nodriga se mora koristiti sa oprezom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (pogledati dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu sprovedena klinička ispitivanja dasatiniba kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega (studije kod pacijenata sa novodijagnostifikovanom HML u hroničnoj fazi isključile su pacijente sa koncentracijom kreatinina u serumu koja je bila >3 puta od gornje granice normalne vrijednosti, a studije kod pacijenata sa HML u hroničnoj fazi koji ne podnose ili su rezistentni na prethodnu terapiju imatinibom isključile su pacijente sa koncentracijom kreatinina u serumu koja je bila > 1.5 puta od gornje granice normalne vrijednosti). Budući da je bubrežni klirens dasatiniba i njegovih metabolita <4%, kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom ne očekuje se smanjenje ukupnog klirensa iz organizma.

Način primjene

Lijek Nodriga se mora primjeniti oralno.

Film tablete ne smiju se drobiti, sjeći niti žvakati, kako bi se održala dosljednost doziranja i smanjio rizik dodira sa kožom; moraju se progutati cijele. Film tablete ne smiju se rastvarati jer je izloženost lijeku kod pacijenata koji uzmu rastvorenu tabletu manja nego kod onih koji progutaju cijelu tabletu. Za pedijatrijske

pacijente sa Ph+ HML-HF i Ph+ ALL i odrasle pacijente sa HML u hroničnoj fazi koji ne mogu progutati tablete dostupan je i prašak za oralnu suspenziju.

Lijek Nodriga se može uzimati uz obrok ili bez njega, ali se mora uzimati uvijek dosljedno ili ujutro ili uveče (pogledati dio 5.2). Lijek Nodriga se ne smije uzimati sa grejpfrutom ni sokom od grejpfruta (pogledati dio 4.5).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Klinički značajne interakcije

Dasatinib je supstrat i inhibitor citohroma P450 (CYP) 3A4. Stoga postoji mogućnost interakcije sa drugim istovremeno primjenjenim lijekovima koji se metabolišu primarno preko CYP3A4 ili mijenjaju aktivnost tog enzima (pogledati dio 4.5).

Istovremena primjena dasatiniba i lijekova ili supstanci koje potentno inhibiraju CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, eritromicin, klaritromicin, ritonavir, telitromicin, sok od grejpfruta) može povećati izloženost dasatinibu. Stoga se kod pacijenata koji primaju dasatinib ne preporučuje istovremena primjena potentnih inhibitora CYP3A4 (pogledati dio 4.5).

Istovremena primjena dasatiniba i lijekova koji indukuju CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital ili biljni preparati koji sadrže *Hypericum perforatum*, takođe poznat pod imenom „kantaron“) mogu znatno smanjiti izloženost dasatinibu i time povećati rizik od neuspjeha liječenja. Stoga je kod pacijenata koji primaju dasatinib potrebno izabrati alternativne lijekove sa manjim potencijalom za indukciju CYP3A4 (pogledati dio 4.5).

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

Istovremena primjena dasatiniba i antagonista histaminskih H2 receptora (npr. famotidin), inhibitora protonske pumpe (npr. omeprazol) ili aluminijum hidroksida/magnezijum hidroksida može smanjiti izloženost dasatinibu. Zbog toga se ne preporučuje istovremena primjena antagonista H2 receptora i inhibitora protonske pumpe, dok se proizvodi sa aluminijum hidroksidom/magnezijum hidroksidom moraju primijeniti najmanje 2 sata prije ili 2 sata poslije primjene dasatiniba (pogledati dio 4.5).

Posebne populacije

Prema podacima iz farmakokinetičke studije pojedinačne doze, pacijenti sa blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre mogu primiti preporučenu početnu dozu (pogledati dio 5.2). Zbog ograničenja ovog kliničkog ispitivanja, oprez je potreban pri primjeni dasatiniba kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.

Važne neželjene reakcije

Mijelosupresija

Liječenje dasatinibom povezano je sa anemijom, neutropenijom i trombocitopenijom. Njihova je pojava ranija i češća kod pacijenata u uznapredovaloj fazi HML ili Ph+ ALL nego kod onih u hroničnoj fazi HML. Kod odraslih pacijenata u uznapredovaloj fazi HML ili Ph+ ALL liječenih dasatinibom u monoterapiji, potrebno je raditi kompletnu krvnu sliku svake nedelje tokom prva 2 mjeseca liječenja, a nakon toga jednom mjesečno ili prema kliničkoj indikaciji. Kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa HML u hroničnoj

fazi, kompletnu krvnu sliku treba raditi svake 2 nedelje tokom 12 nedelja, a zatim svaka 3 mjeseca nakon toga ili prema kliničkoj indikaciji. Kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ ALL liječenih dasatinibom u kombinaciji sa hemioterapijom kompletnu krvnu sliku treba uraditi prije početka svakog bloka hemioterapije i prema kliničkoj indikaciji. Tokom konsolidacijskih blokova hemioterapije kompletnu krvnu sliku treba raditi svaka 2 dana do oporavka (pogledati dijelove 4.2 i 4.8). Mijelosupresija je obično reverzibilna i najčešće se zbrinjava privremenim prekidom primjene ili smanjenjem doze dasatiniba.

Krvarenje

Kod pacijenata sa HML u hroničnoj fazi (n=548), 5 pacijenata (1%) koji su primali dasatinib imali su 3. ili 4. stepen krvarenja. U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa HML u uznapređevaloj fazi koji su primali preporučenu dozu dasatiniba (n=304), teško krvarenje u centralnom nervnom sistemu (CNS) desilo se kod 1% pacijenata. Jedan je slučaj imao smrtni ishod i bio je povezan sa trombocitopenijom 4. stepena prema opštim kriterijima toksičnosti (engl. *Common Toxicity Criteria (CTC)*).

Gastrointestinalno krvarenje 3. ili 4. stepena nastalo je kod 6% pacijenata sa HML u uznapređevaloj fazi i generalno je zahtjevalo prekid liječenja i primjenu transfuzije. Druga krvarenja 3. ili 4. stepena javila su se kod 2% pacijenata sa HML u uznapređevaloj fazi. Kod tih pacijenata većina neželjenih reakcija povezanih sa krvarenjima bila je povezana sa trombocitopenijom 3. ili 4. stepena (pogledati dio 4.8). Dodatno, određivanje trombocita *in vitro* i *in vivo* upućuje na to da liječenje dasatinibom reverzibilno utiče na aktivaciju trombocita.

Oprez je potreban ako pacijenti moraju uzimati lijekove koji inhibiraju funkciju trombocita ili antikoagulanse.

Zadržavanje tečnosti

Dasatinib je povezan sa zadržavanjem tečnosti. U kliničkom ispitivanju faze III kod pacijenata sa novodijagnostikovanom HML u hroničnoj fazi, nakon najmanje 60 mjeseci praćenja, 3. ili 4. stepen zadržavanja tečnosti bio je zabilježen kod 13 pacijenata (5%) u grupi liječenoj dasatinibom i kod 2 pacijenta (1%) u grupi liječenoj imatinibom (pogledati dio 4.8). Među svim pacijentima sa HML u hroničnoj fazi liječenim dasatinibom, teško zadržavanje tečnosti primjećeno je kod 32 pacijenta (6%) koja su dasatinib primala u preporučenoj dozi (n=548). U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa HML u uznapređevaloj fazi ili Ph+ ALL koji su primali dasatinib u preporučenoj dozi (n=304), zadržavanje tečnosti 3. ili 4. stepena bilo je prijavljeno kod 8% pacijenata, uključujući pleuralni izliv 3. ili 4. stepena kod 7% i perikardijalni izliv 3. ili 4. stepena kod 1% pacijenata. Među tim pacijentima plućni edem 3. ili 4. stepena je bio prijavljen kod 1% pacijenata, jednako kao i plućna hipertenzija.

Kod pacijenata koji razviju simptome koji upućuju na pleuralni izliv, kao što su dispneja ili suvi kašalj, mora se uraditi rendgenski snimak pluća. Pleuralni izliv stepena 3. ili 4. može zahtjevati izvođenje torakocenteze i terapiju kiseonikom. Neželjene reakcije zadržavanja tečnosti uglavnom su bile zbrinute uvođenjem suportivnih mjera koje su uključivale primjenu diuretika i kratkotrajnu primjenu steroida (pogledati dijelove 4.2 i 4.8). Kod pacijenata starosti od 65 godina ili više, veća je vjerovatnoća javljanja pleuralnog izliva, dispneje, kašlja, perikardijalnog izliva i kongestivnog zastoja srca nego kod mlađih pacijenata, pa stoga se stariji pacijenti moraju pažljivo pratiti. Takođe, slučajevi hiloraksa su prijavljeni kod pacijenata sa pleuralnim izlivom (pogledati dio 4.8).

Plućna arterijska hipertenzija (PAH)

Prijavljena je PAH (prekapilarna plućna arterijska hipertenzija potvrđena kateterizacijom desne strane srca) povezana sa liječenjem dasatinibom (pogledati dio 4.8). U ovim slučajevima PAH je bila zabilježena nakon početka terapije dasatinibom, uključujući i slučajeve nakon više od jedne godine liječenja.

Prije početka liječenja dasatinibom pacijente treba pregledati kako bi se utvrdili znaci i simptomi postojećih bolesti srca ili pluća. Na početku liječenja mora se napraviti ultrazvuk srca kod svakog pacijenta kod kojeg postoje simptomi bolesti srca te razmotriti potrebu ultrazvuka srca kod pacijenata kod kojih postoje faktori rizika za bolesti srca ili pluća. Kod pacijenata koji razviju dispneju i umor nakon

početka terapije mora se razmotriti uobičajena etiologija tih simptoma, uključujući pleuralni izliv, plućni edem, anemiju ili infiltraciju pluća. U skladu sa preporukama za liječenje nehematoloških neželjenih reakcija (pogledati dio 4.2), za vrijeme ove evaluacije mora se smanjiti doza dasatiniba ili prekinuti njegova primjena. Ako se ne pronade objašnjenje ili uzrok ili ako nema poboljšanja na smanjenje doze ili prekid terapije, mora se razmotriti dijagnoza PAH-a. Dijagnostički pristup mora sljediti i biti u skladu sa standardnim smjernicama. Ako se potvrdi PAH, primjena dasatiniba mora se trajno prekinuti. Praćenje pacijenata mora biti u skladu sa standardnim smjernicama. Nakon prestanka terapije dasatinibom kod pacijenata sa PAH-om koji su primali dasatinib primjećena su poboljšanja hemodinamskih i kliničkih parametara.

Produženje QT intervala

Podaci iz ispitivanja *in vitro* pokazuju da dasatinib može produžiti repolarizaciju srčane komore (QT interval) (pogledati dio 5.3). Od 258 pacijenata liječenih dasatinibom i 258 pacijenata liječenih imatinibom u ispitivanju faze III terapije novodijagnostikovane CML u hroničnoj fazi, nakon najmanje 60 mjeseci praćenja, po 1 pacijent (< 1%) u svakoj grupi imao je produženje QTc intervala koje je bilo prijavljeno kao neželjena reakcija. Srednja vrijednost promene QTcF u odnosu na početnu vrijednost iznosila je 3,0 msec kod pacijenata liječenih dasatinibom u odnosu na 8,2 msec kod pacijenata liječenih imatinibom. Po jedan pacijent (<1%) u svakoj grupi imao je QTcF >500 msec. Kod 865 pacijenata sa leukemijom koji su bili lečeni dasatinibom u kliničkim ispitivanjima faze II, prosječne promjene od početnih vrijednosti QTc intervala prema Fridericija metodi (QTcF) iznosile su 4-6 msec; gornje granice 95% intervala pouzdanosti za sve prosječne promjene u odnosu na početne vrijednosti bile su <7 msec (pogledati dio 4.8). Produženja QTc intervala bila su prijavljena kao neželjene reakcije u 15 (1%) od 2182 pacijenata koji su rezistentni ili ne podnose prethodnu terapiju imatinibom, a koji su primali dasatinib u kliničkim ispitivanjima. Kod 21 pacijenta (<1%) zabilježen je QTcF >500 msec.

Dasatinib se mora primjenjivati sa oprezom kod pacijenata koji imaju ili kod kojih se može razviti produženje QTc intervala. To uključuje pacijente sa hipokalemijom ili hipomagnezemijom, pacijente sa kongenitalnim sindromom dugog QT intervala, pacijente koji uzimaju antiaritmike ili druge lijekove koji mogu dovesti do produženja QT intervala te pacijente na kumulativno visokoj dozi antraciklinske terapije. Hipokalemija ili hipomagnezemija se moraju korigovati prije primjene dasatiniba.

Kardiološke neželjene reakcije

Dasatinib je ispitivan u randomizovanom kliničkom ispitivanju kod 519 pacijenata sa novodijagnostikovanom HML u hroničnoj fazi u koje su bili uključeni pacijenti sa postojećom srčanom bolešću. Kardiološke neželjene reakcije kao što su kongestivna srčana insuficijencija/srčana disfunkcija, perikardijalni izliv, aritmije, palpitacije, produženje QT intervala i infarkt miokarda (uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom) bile su zabilježene kod pacijenata koji su uzimali dasatinib. Kardiološke neželjene reakcije bile su češće kod pacijenata sa faktorima rizika ili srčanom bolešću u anamnezi. Pacijenti sa faktorima rizika (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest) ili srčanom bolešću u anamnezi (npr. prethodna perkutana koronarna intervencija, potvrđena bolest koronarnih arterija) moraju se pažljivo pratiti zbog kliničkih znakova i simptoma koji upućuju na disfunkciju srca, kao što su bol u grudima, nedostatak vazduha i dijaforeza.

Ako se razviju ti klinički znakovi ili simptomi, ljekarima se savjetuje da privremeno prekinu primjenu dasatiniba i razmotre potrebu za primjenom neke druge terapije specifične za CML. Nakon povlačenja tih znakova i simptoma, a prije nastavka liječenja dasatinibom, mora se izvršiti procjena srčane funkcije. Može se nastaviti sa primjenom dasatiniba u prethodnoj dozi u slučaju da su neželjene reakcije bile blage/umjerene (≤ 2 stepena) ili u smanjenoj dozi u slučaju teških neželjenih reakcija (≥ 3 stepena) (pogledati dio 4.2). Pacijenti kod kojih se nastavlja liječenje moraju se periodično kontrolisati.

Pacijenti sa nekontrolisanom ili značajnom kardiovaskularnom bolešću nisu bili uključeni u klinička ispitivanja.

Trombotična mikroangiopatija (TMA)

Inhibitori BCR-ABL tirozin kinaze povezani su sa trombotičnom mikroangiopatijom (TMA), uključujući pojedinačne slučajeve prijavljene prilikom primjene dasatiniba (pogledati dio 4.8). Ako se laboratorijski ili klinički nalazi povezani sa TMA pojave kod pacijenta koji prima dasatinib, potrebno je prekinuti liječenje dasatinibom i sprovesti detaljnu procjenu zbog utvrđivanja TMA, uključujući određivanje aktivnosti enzima ADAMTS13 i postojanja anti-ADAMTS13 antitijela. Ako je nivo anti- ADAMTS13 antitijela povišen, a aktivnost enzima ADAMTS13 niska, liječenje dasatinibom se ne smije nastaviti.

Reaktivacija virusa hepatitis B

Kod pacijenata koji su hronični nosioci virusa hepatitis B pojavila se ponovna aktivacija tog virusa nakon što su primili inhibitore BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim slučajevima je došlo do akutne insuficijencije jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda.

Pacijente je potrebno testirati na infekciju HBV-om prije početka liječenja Nodriga. Prije početka liječenja pacijenata sa pozitivnim serološkim nalazima na hepatitis B (uključujući one sa aktivnom bolešću) i za pacijente za koje se pokaže da su pozitivni na HBV tokom liječenja, potrebno je savjetovati se sa stručnjacima za bolesti jetre i liječenje hepatitisa B. Nosiocice virusa HBV kojima je potrebno liječenje lijekom Nodriga, potrebno je pažljivo pratiti zbog utvrđivanja eventualnih znakova i simptoma aktivne infekcije HBV-om tokom terapije te nekoliko mjeseci nakon završetka terapije (pogledati dio 4.8).

Uticaj na rast i razvoj kod pedijatrijskih pacijenata

U ispitivanjima dasatiniba sprovedenim kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ HML u hroničnoj fazi koji su bili rezistentni na imatinib/nisu podnosili imatinib i kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ HML u hroničnoj fazi koji prethodno nisu bili liječeni, lijekom uzrokovani neželjeni događaji povezani sa rastom i razvojem kostiju su nakon najmanje 2 godine liječenja prijavljeni kod 6 (4,6%) pacijenata, a jedan od njih bio je teškog intenziteta (zastoj u rastu 3. stepena). Tih 6 slučajeva uključivalo je slučajeve kasnog srastanja epifize, osteopenije, zastoja u rastu i ginekomastije (pogledati dio 5.1). Ove rezultate je teško tumačiti u kontekstu hroničnih bolesti kao što je HML i zahtijevaju dugoročno praćenje.

U ispitivanjima dasatiniba u kombinaciji sa hemioterapijom sprovedenim kod pedijatrijskih pacijenata sa novodijagnostikovanim Ph+ ALL, lijekom uzrokovani neželjeni događaji povezani sa rastom i razvojem kostiju su nakon najviše 2 godine liječenja prijavljeni kod 1 (0,6%) pacijenta. Radilo se o osteopeniji 1. stepena.

U kliničkim ispitivanjima primjećeno je usporavanje rasta kod pedijatrijskih pacijenata liječenih dasatinibom (pogledati dio 4.8). Poslije najviše 2 godine liječenja, primijećen je opadajući trend očekivane visine, u istom stepenu kao što je primijećeno kod upotrebe samo hemoterapije, bez uticaja na očekivanu težinu i indeks tjelesne težine (BMI) i bez povezanosti sa abnormalnostima nivoa hormona ili sa abnormalnostima drugih laboratorijskih parametara. Preporučuje se praćenje rasta i razvoja kostiju kod pedijatrijskih pacijenata.

Pomoćne supstance

Ovaj lijek sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, totalnim nedostatkom laktaze ili glukozna-galaktoza malapsorpcijom, ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Aktivne supstance koje mogu povećati koncentraciju dasatiniba u plazmi

In vitro ispitivanja pokazuju da je dasatinib supstrat enzima CYP3A4. Istovremena primjena dasatiniba i lijekova ili supstanci koje su potentni inhibitori CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, eritromicin, klaritromicin, ritonavir, telitromicin, sok od grejpfruta) može povećati izloženost dasatinibu. Stoga se ne preporučuje sistemska primjena jakih inhibitora enzima CYP3A4 kod pacijenata koji uzimaju dasatinib (pogledati dio 4.2).

Na osnovu ispitivanja *in vitro*, vezanje dasatiniba za proteine plazme pri klinički značajnim koncentracijama iznosi oko 96%. Nisu sprovedena ispitivanja kojima bi se procjenile interakcije dasatiniba sa drugim lijekovima vezanim za proteine. Nije poznato u kojoj mjeri dasatinib može istisnuti druge lijekove iz veze sa proteinima i obrnuto i koliki klinički značaj to ima.

Aktivne supstance koje mogu smanjiti koncentraciju dasatiniba u plazmi

Kada se dasatinib primjenio nakon 8 dana svakodnevne primjene 600 mg rifampicina, potentnog induktora CYP3A4, PIK dasatiniba smanjio se za 82%. Drugi lijekovi koji indukuju aktivnost CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili biljni preparati koji sadrže *Hypericum perforatum*, poznat i kao „kantaron“) takođe mogu pojačati metabolizam i smanjiti koncentraciju dasatiniba u plazmi. Stoga se ne preporučuje istovremena primjena potentnih induktora CYP3A4 i dasatiniba. Kod pacijenata kod kojih je indikovana primjena rifampicina ili drugih induktora CYP3A4 moraju se koristiti alternativni lijekovi sa manjim potencijalom za indukciju ovog enzima. Dopuštena je istovremena primjena dasatiniba sa deksametazonom, slabim induktorom CYP3A4; kod istovremene primjene sa deksametazonom očekuje se smanjenje PIK-a dasatiniba za približno 25%, što vjerovatno nije klinički značajno.

Antagonisti histaminskih H2 receptora i inhibitori protonske pumpe

Dugotrajna supresija sekrecije želudačne kiseline antagonistima H2 receptora ili inhibitorima protonske pumpe (npr. famotidin i omeprazol) vjerovatno će smanjiti izloženost dasatinibu. U ispitivanju pojedinačne doze kod zdravih ispitanika, primjenom famotidina 10 sati prije pojedinačne doze dasatiniba smanjila se izloženost dasatinibu za 61%. U ispitivanju 14 zdravih ispitanika, primjena pojedinačne doze dasatiniba od 100 mg, 22 sata nakon četverodnevne primjene doze omeprazola od 40 mg u stanju dinamičke ravnoteže smanjila je PIK dasatiniba za 43%, a C_{max} dasatiniba za 42%. Kod pacijenata koji primaju dasatinib mora se razmotriti primjena antacida umesto antagonista H2 receptora ili inhibitora protonske pumpe (pogledati dio 4.4).

Antacidi

Pretklinički podaci pokazuju da rastvorljivost dasatiniba zavisi od pH. Kod zdravih ispitanika istovremena primjena antacida na bazi aluminijum hidroksida/magnezijum hidroksida i dasatiniba je smanjila PIK dasatiniba nakon pojedinačne doze za 55%, C_{max} za 58%. Međutim, kad su antacidi bili primjenjeni 2 sata prije pojedinačne doze dasatiniba, nisu bile zapažene nikakve značajne promjene u koncentraciji dasatiniba ili izloženosti dasatinibu. Stoga se antacidi mogu primjeniti najmanje 2 sata prije ili 2 sata poslije primjene dasatiniba (pogledati dio 4.4).

Aktivne supstance čije koncentracije u plazmi mogu da budu promijenjene zbog dasatiniba

Istovremena primjena dasatiniba i supstrata CYP3A4 može povećati izloženost supstratu CYP3A4. U ispitivanju kod zdravih ispitanika, pojedinačna doza od 100 mg dasatiniba povećala je PIK i C_{max} izloženosti simvastatinu, poznatom supstratu CYP3A4, za 20% odnosno za 37%. Ne može se isključiti mogućnost da su takvi uticaji još veći nakon višestrukih doza dasatiniba. Zbog toga se supstrati CYP3A4 za koje se zna da imaju uzak terapijski indeks (npr. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, hinidin, bepridil ili ergot alkaloidi [ergotamin, dihidroergotamin]) moraju primjenjivati sa oprezom kod pacijenata koji primaju dasatinib (pogledati dio 4.4).

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

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija sprovedena su samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija kod muškaraca i žena

Muškarci i žene u reproduktivnom periodu koji su polno aktivni trebaju koristiti efikasne metode kontracepcije tokom liječenja.

Trudnoća

Iskustva kod ljudi ukazuju na sumnju da dasatinib uzrokuje kongenitalne malformacije uključujući oštećenje neuralne cijevi i štetan farmakološki uticaj na fetus ako se primjenjuje tokom trudnoće.

Ispitivanja kod životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti odjeljak 5.3).

Lijek Nodriga se ne smije uzimati tokom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtjeva liječenje dasatinibom. U slučaju da se lijek Nodriga primjenjuje tokom trudnoće, pacijent se mora informisati o potencijalnim rizicima za fetus.

Dojenje

Informacije o izlučivanju dasatiniba u majčino mlijeko kod ljudi ili životinja nedovoljne su ili ograničene. Fizičko-hemijski i dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci ukazuju na to da se dasatinib kod ljudi izlučuje u majčino mlijeko i ne može se isključiti rizik za odojče.

Za vrijeme liječenja lijekom Nodriga dojenje se mora prekinuti.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama liječenje dasatinibom nije uticalo na plodnost mužjaka ni ženki pacova (pogledati dio 5.3). Ljekari i drugi zdravstveni radnici treba da savjetuju muškarce odgovarajuće starosti o mogućim efektima lijeka Nodriga na plodnost. To savjetovanje može uključivati razmatranje mogućnosti odlaganja sperme.

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lijek Nodriga ima mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijent se mora upozoriti na neželjena djelovanja poput vrtoglavice ili zamagljenog vida, koje se mogu javiti tokom liječenja dasatinibom. Stoga se preporučuje oprez prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena djelovanja

Sažetak bezbjedonosnog profila

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

Kod 2712 odraslih pacijenata sa HML u hroničnoj fazi, HML u uznapređovaloj fazi ili Ph+ ALL, medijana trajanja liječenja iznosila je 19,2 mjeseca (raspon 0-93,2 mjeseca). U randomizovanom ispitivanju sprovedenom kod pacijenata sa novodijagnostikovanim HML u hroničnoj fazi, medijana trajanja liječenja iznosila je približno 60 mjeseci. Medijana trajanja liječenja kod 1618 odraslih pacijenata sa HML u hroničnoj fazi iznosila je 29 mjeseci (raspon 0-92,9 mjeseci). Medijana trajanja liječenja kod 1094 odrasla pacijenta sa HML u uznapređovaloj fazi ili Ph+ ALL iznosila je 6,2 mjeseca (raspon 0-93,2 mjeseci).

Medijana trajanja liječenja kod 188 pacijenata u pedijatrijskim ispitivanjima iznosila je 26,3 mjeseca (raspon 0-99,6 mjeseci). U podgrupi od 130 pedijatrijskih pacijenata sa HML u hroničnoj fazi liječenih dasatinibom, medijana trajanja liječenja iznosila je 42,3 mjeseca (raspon 0,1- 99,6 mjeseci).

Većina pacijenata koji su primali dasatinib u nekom trenutku tokom liječenja je razvila neželjena djelovanja. U cjelokupnoj populaciji od 2712 odraslih ispitanika liječenih dasatinibom, kod 520 (19%) razvile su se neželjena djelovanja koje su dovele do prekida liječenja.

Cjelokupan sigurnosni profil dasatiniba u pedijatrijskoj populaciji sa Ph+ HML u hroničnoj fazi bio je sličan onome u odrasloj populaciji, nezavisno od formulacije, s tim da kod pedijatrijskih pacijenata nisu prijavljeni

slučajevi perikardijalnog izliva, pleuralnog izliva, plućnog edema ni plućne hipertenzije. Od 130 pedijatrijskih ispitanika sa HML u hroničnoj fazi liječenih dasatinibom, kod 2 (1,5%) pacijenta javile su se neželjena djelovanja koje su dovele do prekida liječenja.

Tabelarni pregled neželjenih dejstava

Sljedeća neželjena djelovanja su, osim promjena u laboratorijskim nalazima, bile prijavljene kod pacijenata liječenih dasatinibom kao monoterapijom, uključenih u klinička ispitivanja dasatiniba i iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet (Tabela 5). Neželjena djelovanja su prikazana prema klasi sistema organa i učestalosti. Učestalost se definiše na sljedeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti neželjena djelovanja su prikazane u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 5: Tabelarni pregled neželjenih dejstava

Infekcije i infestacije	
<i>Veoma često</i>	infekcije (uključujući bakterijske, virusne, gljivične, nespecifične)
<i>Često</i>	pneumonija (uključujući bakterijsku, virusnu i gljivičnu), infekcije/upale gornjih dijelova respiratornog trakta, infekcija herpes virusom (uključujući citomegalovirus- CMV), infektivni enterokolitis, sepsa (uključujući povremene slučajeve sa smrtnim ishodom)
<i>Nepoznato</i>	reaktivacija virusa hepatitis B
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
<i>Veoma često</i>	mijelosupresija (uključujući anemiju, neutropeniju, trombocitopeniju)
<i>Često</i>	febrilna neutropenija
<i>Povremeno</i>	limfadenopatija, limfopenija
<i>Rijetko</i>	aplazija čistih crvenih krvnih zrnaca
Poremećaji imunog sistema	
<i>Povremeno</i>	preosjetljivost (uključujući nodozni eritem)
<i>Rijetko</i>	anafilaktički šok
Endokrini poremećaji	
<i>Povremeno</i>	hipotireoidizam
<i>Rijetko</i>	hipertireoidizam, tireoiditis
Poremećaji metabolizma i ishrane	
<i>Često</i>	poremećaji apetita ^a , hiperurikemija
<i>Povremeno</i>	sindrom lize tumora, dehidracija, hipoalbuminemija, hiperholesterolemija
<i>Rijetko</i>	dijabetes melitus
Psihijatrijski poremećaji	
<i>Često</i>	depresija, insomnija
<i>Povremeno</i>	anksioznost, konfuzno stanje, emocionalna nestabilnost, smanjen libido
Poremećaji nervnog sistema	
<i>Veoma često</i>	glavobolja
<i>Često</i>	neuropatija (uključujući perifernu neuropatiju), vrtoglavica, disgeuzija, somnolencija
<i>Povremeno</i>	krvarenje u CNS-u ^{tb} , sinkopa, tremor, amnezija, poremećaj ravnoteže
<i>Rijetko</i>	moždani udar, tranzitorni ishemijski napad, konvulzije, optički neuritis, paraliza VII moždanog nerva, demencija, ataksija
Poremećaji oka	

<i>Često</i>	poremećaji vida (uključujući smetnje vida, zamagljen vid i smanjena oštrina vida), suvoća oka
<i>Povremeno</i>	smetnje vida, konjuktivitis, fotofobija, pojačano suzenje
Poremećaji uha i labirinta	
<i>Često</i>	tinitus
<i>Povremeno</i>	gubitak sluha, vrtoglavica
Srčani poremećaji	
<i>Često</i>	kongestivni srčani zastoj/srčana disfunkcija ^c , perikardijalni izliv*, aritmije (uključujući tahikardiju), palpitacije
<i>Povremeno</i>	infarkt miokarda (uključujući one sa smrtnim ishodom)*, elektrokardiografski vidljivo produženje QT intervala*, perikarditis, ventrikularna aritmija (uključujući ventrikularnu tahikardiju), angina pektoris, kardiomegalija, abnormalnost T- talasa na elektrokardiogramu, povišene vrijednosti troponina
<i>Rijetko</i>	plućno srce, miokarditis, akutni koronarni sindrom, srčani zastoj, produženje PR intervala na elektrokardiogramu, bolest koronarnih arterija, pleuroperikarditis
<i>Nepoznato</i>	atrijalna fibrilacija/atrijalni flater
Vaskularni poremećaji	
<i>Veoma često</i>	hemoragija ^d
<i>Često</i>	hipertenzija, naleti crvenila
<i>Povremeno</i>	hipotenzija, tromboflebitis, tromboza
<i>Rijetko</i>	duboka venska tromboza, embolija, livedo reticularis
<i>Nepoznato</i>	trombotična mikroangiopatija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
<i>Veoma često</i>	pleuralni izliv*, dispneja
<i>Često</i>	plućni edem*, plućna hipertenzija*, plućni infiltrati, pneumonitis, kašalj
<i>Povremeno</i>	plućna arterijska hipertenzija, bronhospazam, astma, hilotoraks*
<i>Rijetko</i>	plućna embolija, akutni respiratorni distress sindrom
<i>Nepoznato</i>	intestinalna bolest pluća
Gastrointestinalni poremećaji	
<i>Veoma često</i>	dijareja, povraćanje, mučnina, abdominalni bol
<i>Često</i>	gastrointestinalno krvarenje*, kolitis (uključujući neutropenijski kolitis), gastritis, upala sluznica (uključujući mukozitis/stomatitis), dispepsija, distenzija abdomena, konstipacija, poremećaji mekih tkiva usne duplje
<i>Povremeno</i>	pankreatitis (uključujući akutni pankreatitis), ulkus u gornjem delu gastrointestinalnog trakta, ezofagitis, ascites*, analna fisura, disfagija, gastroezofagusna refluksna bolest
<i>Rijetko</i>	gastroenteropatija sa gubitkom proteina, ileus, analna fistula
<i>Nepoznato</i>	fatalno gastrointestinalno krvarenje*
Hepatobilijarni poremećaji	
<i>Povremeno</i>	hepatitis, holecistitis, holestaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
<i>Veoma često</i>	kožni osip ^e
<i>Često</i>	alopecija, dermatitis (uključujući ekcem), pruritus, akne, suva koža, urtikarija, hiperhidroza

<i>Povremeno</i>	neutrofilna dermatoza, fotosenzitivnost, poremećaj pigmentacije, panikulitis, kožni ulkus, bulozna stanja, poremećaj noktiju, sindrom palmarno plantarne eritrodizestezije, poremećaj kose
<i>Rijetko</i>	leukocitoklastični vaskulitis, kožna fibroza
<i>Nepoznato</i>	Stevens-Johnson-ov sindrom ^f
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
<i>Veoma često</i>	mišićno-koštani bol ^g
<i>Često</i>	artralgija, mijalgija, mišićna slabost, mišićno-koštana ukočenost, spazam mišića
<i>Povremeno</i>	rabdomioliza, osteonekroza, upala mišića, tendinitis, artritis
<i>Rijetko</i>	kasno srastanje epifiza ^h , zastoj u rastu ^h
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
<i>Povremeno</i>	oštećenje funkcije bubrega (uključujući bubrežnu insuficijenciju), učestalo mokrenje, proteinurija
<i>Nepoznato</i>	nefrotski sindrom
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja	
<i>Rijetko</i>	abortus
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
<i>Povremeno</i>	ginekomastija, menstrualni poremećaj
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
<i>Veoma često</i>	periferni edem ⁱ , umor, pireksija, edem lica ^j
<i>Često</i>	astenija, bol, bol u grudima, generalizovani edem ^{*k} , drhtavica
<i>Povremeno</i>	malaksalost, drugi površinski edem ^l
<i>Rijetko</i>	poremećaj hoda
Analize	
<i>Često</i>	smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine
<i>Povremeno</i>	povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze, povišene vrijednosti gama- glutamil transferaze
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	
<i>Često</i>	kontuzije

^a Uključuje smanjen apetit, brz nastup osjećaja sitosti, pojačan apetit

^b Uključuje krvarenje u centralnom nervnom sistemu, cerebralni hematom, cerebralno krvarenje, ekstraduralni hematom, intrakranijalno krvarenje, hemoragijski moždani udar, subarahnoidalno krvarenje, subduralni hematom ili subduralno krvarenje

^c Uključuje povišene vrijednosti natriuretskog peptida u mozgu, ventrikularnu disfunkciju, disfunkciju lijeve komore, disfunkciju desne komore, srčanu insuficijenciju, akutnu srčanu insuficijenciju, hroničnu srčanu insuficijenciju, kongestivnu srčanu insuficijenciju, kardiomiopatiju, kongestivnu kardiomiopatiju, dijasolnu disfunkciju, smanjenje ejekcione frakcije i insuficijenciju komore, insuficijenciju lijeve komore, insuficijenciju desne komore i ventrikularnu hipokineziju

^d Isključuje gastrointestinalno krvarenje i krvarenje u centralnom nervnom sistemu; ova neželjena djelovanja su prijavljena u okviru gastrointestinalnih poremećaja odnosno poremećaja nervnog sistema

^e Uključuje medikamentoznu erupciju, eritem, multiformni eritem, eritrozu, ekfolijativni osip, generalizirani eritem, genitalni osip, osip sa osećajem vrućine, milia, milijariju, pustuloznu psorijazu, osip, eritematozni osip, folikularni osip, generalizirani osip, makularni osip, makulopapulozni osip, papulozni osip, pruritički osip, pustulozni osip, vezikularni osip, ljuštenje kože, nadraženost kože, toksičnu kožnu erupciju, vezikularnu urtikariju i vaskulitični osip

^f Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su pojedinačni slučajevi Stevens-Johnson-ovog sindroma. Nije se moglo utvrditi da li je to mukokutano neželjeno dejstvo direktno povezano sa dasatinibom ili sa istovremeno primjenjivanim lijekovima

^g Mišićno- koštani bol prijavljen tokom liječenja ili nakon prekida liječenja

^h Prijavljeno često u pedijatrijskim ispitivanjima

ⁱ Gravitacijski edem, lokalizovani edem, periferni edem

^j Edem konjunktiva, edem oka, oticanje oka, edem očnih kapaka, edem lica, edem usana, makularni edem, edem usta, orbitalni edem, periorbitalni edem, oticanje lica

^k Preopterećenje tečnošću, zadržavanje tečnosti, gastrointestinalni edem, generalizovani edem, periferno oticanje, edem, edem zbog srčane bolesti, perinefritički izliv, postproceduralni edem, viscelarni edem

^l Oticanje genitalija, edem na mestu incizije, genitalni edem, edem penisa, oticanje penisa, edem skrotuma, oticanje kože, oticanje testisa, vulvovaginalno oticanje

* Za detaljnije informacije, vidjeti dio Opis odabranih neželjenih dejstava

Opis odabranih neželjenih dejstava

Mijelosupresija

Liječenje dasatinibom povezano je sa anemijom, neutropenijom i trombocitopenijom. Ove promjene se ranije i češće javljaju kod pacijenata sa HML u uznapređevaloj fazi ili pacijenata sa Ph+ ALL nego kod pacijenata sa HML u hroničnoj fazi (pogledati dio 4.4).

Krvarenje

Kod pacijenata koji su uzimali dasatinib zabilježene su neželjene reakcije krvarenja povezane sa lijekom u rasponu od petehija i epistakse do gastrointestinalnog krvarenja i krvarenja u centralnom nervnom sistemu (CNS) 3. ili 4. stepena (pogledati dio 4.4).

Zadržavanje tečnosti

Razna neželjena djelovanja poput pleuralnog izliva, ascita, plućnog edema i perikardijalnog izliva sa ili bez površinskih edema mogu se zajednički opisati kao "zadržavanje tečnosti". Nakon najmanje 60 mjeseci praćenja u ispitivanju sprovedenom kod pacijenata sa novodijagnostikovanom HML u hroničnoj fazi, neželjena djelovanja zadržavanja tečnosti uzrokovana primjenom dasatiniba uključivale su pleuralni izliv (28%), površinski edem (14%), plućnu hipertenziju (5%), generalizirani edem (4%) i perikardijalni izliv (4%). Kongestivna srčana insuficijencija/srčana disfunkcija i plućni edem prijavljeni su kod < 2% pacijenata. Kumulativna stopa pleuralnog izliva (svi stepeni) uzrokovana primjenom dasatiniba tokom vremena iznosila je 10% nakon 12 mjeseci, 14% nakon 24 mjeseca, 19% nakon 36 mjeseci, 24% nakon 48 mjeseci i 28% nakon 60 mjeseci. Ukupno je 46 pacijenata liječenih dasatinibom imalo rekurentne pleuralne izlive. Kod 17 pacijenata zabilježena su 2 odvojena neželjena djelovanja, kod njih 6 zabilježena su 3 neželjena djelovanja, kod 18 pacijenata zabilježeno je 4 - 8 neželjenih dejstava, dok je kod 5 pacijenata zabilježeno > 8 epizoda pleuralnog izliva.

Medijana vremena do nastupa prvog pleuralnog izliva 1. ili 2. stepena uzrokovano primjenom dasatiniba iznosila je 114 nedelja (raspon: 4 - 299 nedelja). Manje od 10% pacijenata sa pleuralnim izlivom imalo je teške pleuralne izlive (3. ili 4. stepena) uzrokovane primjenom dasatiniba. Medijana vremena do nastupa prvog pleuralnog izliva \geq 3. stepena uzrokovano primjenom dasatiniba iznosila je 175 nedelja (raspon: 114 - 274 nedelja). Medijana trajanja pleuralnog izliva (svi stepeni) uzrokovano primjenom dasatiniba iznosila je 283 dana (~40 nedelja).

Pleuralni izliv obično je bio reverzibilan i zbrinjavao se privremenim prekidom liječenja dasatinibom i primjenom diuretika ili drugim odgovarajućim suportivnim terapijskim mjerama (pogledati dijelove 4.2 i 4.4). Među pacijentima liječenim dasatinibom koji su imali pleuralni izliv uzrokovan primjenom lijeka (n=73), kod njih 45 (62%) privremeno je prekinuta primjena lijeka, dok je kod 30 pacijenata (41%) smanjena doza. Uz to, 34 (47%) pacijenta primala su diuretike, 23 (32%) kortikosteroide, a njih 20 (27%) i kortikosteroide i diuretike. Devet (12%) pacijenata bilo je podvrgnuto terapijskoj torakocentezi.

Šest posto pacijenata liječenih dasatinibom prekinulo je liječenje zbog pleuralnog izliva uzrokovano primjenom lijeka. Pleuralni izliv nije uticao na sposobnost pacijenata da postignu odgovor. Među pacijentima sa pleuralnim izlivom liječenim dasatinibom, njih 96% postiglo je cCCyR, 82% postiglo je MMR, a njih 50% postiglo je MR4,5 uprkos privremenom prekidu primjene lijeka ili prilagođenoj dozi.

Pogledati dio 4.4 za više informacija o pacijentima sa HML u hroničnoj fazi i HML u uznapređevaloj fazi ili

Ph+ ALL.

Prijavljeni su slučajevi hiloraksa kod pacijenata sa pleuralnim izlivom. Neki slučajevi hiloraksa su se povukli nakon prekida, prestanka ili smanjenja doze dasatiniba, ali je većina slučajeva takođe zahtjevala dodatni tretman.

Plućna arterijska hipertenzija (PAH)

Prijavljena je PAH (prekapilarna plućna arterijska hipertenzija potvrđena kateterizacijom desne strane srca) povezana sa izloženošću dasatinibu. U tim slučajevima je PAH bila zabilježena nakon početka terapije dasatinibom, pa čak i nakon više od godinu dana liječenja. Pacijenti sa PAH prijavljenom tokom liječenja dasatinibom često su istovremeno uzimali druge lijekove ili imali komorbiditet uz osnovnu malignu bolest. Nakon prekida primjene dasatiniba kod pacijenata sa PAH-om zapažena su poboljšanja hemodinamskih i kliničkih parametara.

Produženje QT intervala

U ispitivanju faze III kod pacijenata sa novodijagnostikovanom HML u hroničnoj fazi, nakon najmanje 12 mjeseci praćenja (pogledati dio 4.4), jedan pacijent (<1%) u grupi liječenoj dasatinibom imao je QTcF >500 msec. Nakon najmanje 60 mjeseci praćenja nije bilo dodatnih pacijenata sa QTcF >500 msec.

U 5 kliničkih ispitivanja faze II kod pacijenata koji su rezistentni ili ne podnose prethodnu terapiju imatinibom urađeni su EKG pregledi prije početka i za vrijeme trajanja liječenja u unapred određenim vremenskim tačkama, uz centralno očitavanje nalaza, kod svih 865 pacijenata koji su primali dasatinib u dozi od 70 mg dva puta dnevno. QT interval je bio korigovan za srčanu frekvenciju prema Fridericijinoj metodi. U svim vremenskim tačkama nakon doze 8. dana, prosječna promjena u dužini QTcF intervala u odnosu na početnu iznosila je 4-6 msec, uz gornju granicu 95% raspona pouzdanosti od <7 msec. Od 2182 pacijenata koji su rezistentni ili ne podnose prethodnu terapiju imatinibom i primali su dasatinib u kliničkim ispitivanjima, 15 (1%) je imalo produženje QTc intervala koje je zabilježeno kao neželjeno dejstvo. Dvadeset jedan pacijent (1%) imao je QTcF > 500 msec (pogledati dio 4.4).

Srčana neželjena djelovanja

Pacijent sa faktorima rizika ili srčanom bolešću u anamnezi mora se pažljivo pratiti na znakove i simptome poremećaja srčane funkcije i treba ih procijeniti i liječiti na odgovarajući način (pogledati dio 4.4).

Reaktivacija virusa hepatitis B

Reaktivacija virusa hepatitis B zabilježena je u vezi sa inhibitorima BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim slučajevima je došlo do akutne insuficijencije jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda (pogledati dio 4.4).

U ispitivanju optimizacije doze faze III kod pacijenata sa HML u hroničnoj fazi koji su rezistentni ili ne podnose prethodnu terapiju imatinibom (medijana trajanja liječenja bila je 30 mjeseci), incidenca pleuralnog izliva i kongestivne insuficijencije srca/srčane disfunkcije bila je manja u grupi koja je primala dasatinib u dozi od 100 mg jednom dnevno nego u grupi koja je primala dasatinib u dozi od 70 mg dva puta dnevno. Manja učestalost mijelosupresije prijavljena je u grupi liječenoj dozom od 100 mg jednom dnevno (pogledati u nastavku teksta pod Laboratorijski poremećaji). Medijana trajanja liječenja u grupi liječenoj dozom od 100 mg jednom dnevno iznosila je 37 mjeseci (raspon: 1-91 mjesec). Kumulativne stope odabranih neželjenih dejstava prijavljenih u grupi liječenoj preporučenom početnom dozom od 100 mg jednom dnevno prikazane su u Tabeli 6a.

Tabela 6a: Odabrana neželjena djelovanja prijavljena u ispitivanju optimizacije doze faze 3 (pacijenti sa HML u hroničnoj fazi su rezistentni ili ne podnose imatinib)^a

	Minimalno 2 godine praćenja		Minimalno 5 godina praćenja		Minimalno 7 godina praćenja	
	Svi stepeni	3/4 stepen	Svi stepeni	3/4 stepen	Svi stepeni	3/4 stepen

Preporučeni naziv	Procenat (%) pacijenata					
Dijareja	27	2	28	2	28	2
Zadržavanje tečnosti	34	4	42	6	48	7
Površinski edem	18	0	21	0	22	0
Pleuralni izliv	18	2	24	4	28	5
Generalizovani edem	3	0	4	0	4	0
Perikardijalni izliv	2	1	2	1	3	1
Plućna hipertenzija	0	0	0	0	2	1
Hemoragija	11	1	11	1	12	1
Gastrointestinalno krvarenje	2	1	2	1	2	1

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

U ispitivanju optimizacije doze faze III kod pacijenata u uznapređevaloj fazi HML i Ph+ ALL, medijana trajanja liječenja bila je 14 mjeseci za ubranu fazu HML, 3 mjeseca za mijeloidnu blastnu krizu HML, 4 mjeseca za limfoidnu blastnu krizu HML i 3 mjeseca za Ph+ ALL. Odabrana neželjena djelovanja prijavljena uz primjenu preporučene početne doze od 140 mg jednom dnevno prikazane su u Tabeli 6b. Ispitivan je i režim liječenja dozom od 70 mg dva puta dnevno. Režim liječenja dozom od 140 mg jednom dnevno pokazao je sličan profil djelotvornosti kao i režim liječenja dozom od 70 mg dva puta dnevno, ali je imao povoljniji profil sigurnosti.

Tabela 6b: Odabrana neželjena djelovanja prijavljena u ispitivanju optimizacije doze faze III: uznapređovala faza HML i Ph+ ALL^a

Preporučeni naziv	140 mg jednom dnevno n=304	
	Svi stepeni	Stepen 3/4
	Procenat (%) pacijenata	
Dijareja	28	3
Zadržavanje tečnosti	33	7
Površinski edemi	15	< 1
Pleuralni izliv	20	6
Generalizovani edemi	2	0
Kongestivna srčana insuficijencija/ srčana disfunkcija ^b	1	0
Perikardijalni izliv	2	1
Plućni edem	1	1
Hemoragija	23	8
Gastrointestinalno krvarenje	8	6

^a Rezultati ispitivanja optimizacije doze faze 3 u populaciji liječenoj preporučenom početnom dozom od 140 mg jednom dnevno (n=304) prijavljeni nakon 2 godine praćenja u sklopu ispitivanja

^b Uključuje ventrikularnu disfunkciju, srčanu insuficijenciju, kongestivnu srčanu insuficijenciju, kardiomiopatiju, kongestivnu kardiomiopatiju, dijasolnu disfunkciju, smanjenje ejsione frakcije i insuficijenciju komora.

Dodatno, sprovedena su dva ispitivanja sa ukupno 161 pedijatrijskim pacijentima sa Ph+ ALL koji su primali dasatinib u kombinaciji sa hemioterapijom. U pivotalnom ispitivanju je učestvovalo 106 pedijatrijskih pacijenata koji su primali dasatinib u kombinaciji sa hemioterapijom prema režimu

kontinuirane primjene. U potpornom ispitivanju, u kom je učestvovalo 55 pedijatrijskih pacijenata, njih 35 primalo je dasatinib u kombinaciji sa hemioterapijom prema režimu isprekidane primjene (dvije nedelje terapije, a zatim jednu do dvije nedelje bez terapije), dok je 20 pacijenata primalo dasatinib u kombinaciji sa hemioterapijom prema režimu kontinuirane primjene. Medijana trajanja liječenja među 126 pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ ALL liječenih lijekom dasatinib prema režimu kontinuirane primjene iznosila je 23,6 mjeseca (raspon 1,4 do 33 mjeseca).

Od 126 pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ ALL liječenih prema režimu kontinuirane primjene, 2 (1,6%) pacijenta imala su neželjena djelovanja koje su dovela do prekida liječenja. Neželjena djelovanja prijavljena u ta dva pedijatrijska ispitivanja sa učestalošću od $\geq 10\%$ kod pacijenata liječenih prema režimu kontinuirane primjene prikazane su u Tabeli 7. Treba napomenuti da je pleuralni izliv prijavljen kod 7 (5,6%) pacijenata u toj grupi i stoga nije uključen u tabelu.

Tabela 7: Neželjena djelovanja prijavljena u $\geq 10\%$ pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ ALL liječenih lijekom dasatinib prema režimu kontinuirane primjene u kombinaciji sa hemioterapijom (N=126)^a
Procenat (%) pacijenata

Neželjene reakcije	Svi stepeni	Stepen 3/4
Febrilna neutropenija	27.0	26.2
Mučnina	20.6	5.6
Povraćanje	20.6	4.8
Bol u abdomenu	14.3	3.2
Dijareja	12.7	4.8
Pireksija	12.7	5.6
Glavobolja	11.1	4.8
Smanjen apetit	10.3	4.8
Umor	10.3	0

^a Od ukupno 106 pacijenata u pivotalnom ispitivanju, 24 pacijenta primila su prašak za oralnu suspenziju najmanje jednom, dok je njih 8 primalo isključivo prašak za oralnu suspenziju.

Poremećaji laboratorijskih nalaza Hematologija

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

Nakon najmanje 12 mjeseci praćenja pacijenata sa novodijagnostikovanom HML u hroničnoj fazi liječenih dasatinibom kod kojih se razvila mijelosupresija 3. ili 4. stepena do oporavka je generalno došlo nakon kratkog prekida terapije i/ili nakon smanjenja doze lijeka, dok je do trajnog prekida liječenja došlo kod 1,6% pacijenata. Nakon najmanje 60 mjeseci praćenja kumulativna stopa trajnog prekida liječenja zbog mijelosupresije 3. ili 4. stepena bila je 2,3%.

Kod pacijenata sa HML koji su rezistentni ili ne podnose prethodnu terapiju imatinibom, citopenije (trombocitopenija, neutropenija i anemija) su bile konzistentan nalaz. Međutim, nastanak citopenija takođe je jasno zavisio od stadijuma bolesti. Učestalost hematoloških poremećaja 3. ili 4. stepena prikazana je u Tabeli 8.

Tabela 8: Hematološki laboratorijski poremećaji 3/4 CTC stepena u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata koji su rezistentni ili nisu podnosili prethodnu terapiju imatinibom

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

^a Rezultati ispitivanja optimizacije doze faze 3 prijavljeni nakon 2 godine praćenja u sklopu ispitivanja

^b Rezultati ispitivanja CA180-034 uz preporučenu početnu dozu od 100 mg jednom dnevno

^c Rezultati ispitivanja CA180-035 uz preporučenu početnu dozu od 140 mg jednom dnevno

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

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

Kod pacijenata koji su razvili mijelosupresiju 3. ili 4. stepena, do oporavka je generalno došlo nakon kratkih prekida davanja lijeka i/ili smanjenja doze, dok je liječenje trajno prekinuto kod 5% pacijenata. Većina pacijenata nastavila je sa liječenjem bez daljih znakova mijelosupresije.

Biohemijaska ispitivanja

U ispitivanju novodijagnostikovane HML u hroničnoj fazi, nakon najmanje 12 mjeseci praćenja, hipofosfatemija 3. ili 4. stepena bila je zabilježena kod 4% pacijenata liječenih dasatinibom, dok su povišene vrijednosti transaminaza, kreatinina i bilirubina 3. ili 4. stepena bile zabilježene kod $\leq 1\%$ pacijenata. Nakon najmanje 60 mjeseci praćenja kumulativna stopa pojave hipofosfatemije 3. ili 4. stepena bila je 7%, povišenje kreatinina i bilirubina 3. ili 4. stepena bilo je 1%, a povišenje transaminaza 3. ili 4. stepena je ostalo 1%. Nije bilo prekida terapije dasatinibom zbog ovih promjena biohemijskih laboratorijskih parametara.

Dvogodišnje praćenje

Povišenje 3. ili 4. stepena u vrijednostima transaminaza ili bilirubina bilo je prijavljeno kod 1% pacijenata sa HML u hroničnoj fazi (koji su rezistentni ili ne podnose imatinib), uz zabilježenu povećanu učestalost od 1 do 7% kod pacijenata u uznapredovaloj fazi HML i Ph+ ALL.

Vrijednosti su se obično normalizovale nakon smanjenja doze ili privremenog prekida liječenja. U ispitivanju optimizacije doze faze III, povišenje 3. ili 4. stepena vrijednosti transaminaza ili bilirubina bilo je prijavljeno kod $\leq 1\%$ pacijenata sa HML u hroničnoj fazi uz slično nisku incidencu u sve četiri liječene grupe. U ispitivanju optimizacije doze faze III u uznapredovaloj fazi HML i Ph+ ALL, povišene vrijednosti transaminaza ili bilirubina 3. ili 4. stepena bile su zabilježene kod 1% do 5% pacijenata u svim terapijskim grupama.

U oko 5% pacijenata liječenih dasatinibom, koji su imali normalne početne vrijednosti kalcijuma, u nekom trenutku tokom trajanja ispitivanja je nastupila prolazna hipokalcijemija 3. ili 4. stepena.

Generalno, snižene vrijednosti kalcijuma nisu bile povezane sa kliničkim simptomima. Pacijenti koji su razvili hipokalcijemiju 3. ili 4. stepena često bi se oporavili uz uzimanje oralnih preparata za nadoknadu kalcijuma.

Hipokalcijemija, hipokalijemija i hipofosfatemija 3. ili 4. stepena prijavljene su kod pacijenata u svim fazama HML, ali češće kod pacijenata u mijeloidnoj ili limfoidnoj blastnoj krizi HML i Ph+ ALL.

Povišenje kreatinina 3. ili 4. stepena bilo je prijavljeno kod $< 1\%$ pacijenata sa HML u hroničnoj fazi, uz

povećanu učestalost od 1 do 4% kod pacijenata u uznapređevaloj fazi HML.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil dasatiniba u monoterapiji kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ HML u hroničnoj fazi bio je uporediv sa sigurnosnim profilom kod odraslih. Sigurnosni profil dasatiniba koji se primjenjuje u kombinaciji sa hemioterapijom kod pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ ALL bio je u skladu sa poznatim sigurnosnim profilom dasatiniba kod odraslih i očekivanim efektima hemioterapije, uz izuzetak niže stope pleuralnog izliva kod pedijatrijskih pacijenata u odnosu na odrasle.

U ispitivanjima liječenja HML kod pedijatrijskih pacijenata stope odstupanja u laboratorijskim nalazima odgovarale su poznatom profilu za laboratorijske parametre kod odraslih.

U ispitivanjima liječenja ALL kod pedijatrijskih pacijenata stope odstupanja u laboratorijskim nalazima odgovarale su poznatom profilu za laboratorijske parametre kod odraslih, u kontekstu pacijenata sa akutnom leukemijom liječenom osnovnim hemioterapijskim režimom.

Posebna populacija

Dok je sigurnosni profil dasatiniba kod starijih pacijenata bio sličan onome u mlađoj populaciji, kod pacijenata starosti od 65 godina i više veća je vjerovatnoća nastanka često prijavljenih neželjenih dejstava poput umora, pleuralnog izliva, dispneje, kašlja, krvarenja u donjem delu gastrointestinalnog trakta i poremećaja apetita, kao i manje često prijavljenih neželjenih dejstava poput distenzije abdomena, vrtoglavice, perikardijalnog izliva, kongestivne srčane insuficijencije i smanjenja tjelesne mase, pa stoga starije osobe moraju biti strogo praćene (pogledati dio 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

- posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka ili elijektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Iskustvo sa predoziranje dasatinibom u kliničkim ispitivanjima ograničeno je na izolovane slučajeve. Najveće predoziranje od 280 mg dnevno tokom jedne nedelje prijavljeno je kod dva pacijenta kod kojih je potom došlo do značajnog smanjenja broja trombocita. Budući da je dasatinib povezan sa mijelosupresijom 3. ili 4. stepena (pogledati dio 4.4), pacijenti koji uzmu dozu veću od preporučene moraju biti strogo praćeni zbog moguće mijelosupresije i primiti odgovarajuću suportivnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamske karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici, inhibitori protein kinaze

ATC šifra: L01EA02

Farmakodinamski efekti

Dasatinib inhibira aktivnost BCR-ABL kinaze iz porodice SRC kinaza, kao i mnogih drugih odabranih onkogenih kinaza, uključujući c-KIT, kinaze receptora efrina (EPH) i receptora PDGFβ. Dasatinib je snažan, subnanomolarni inhibitor BCR-ABL kinaze sa potentnošću već pri koncentraciji od samo 0,6-0,8 nM. Dasatinib se veže i za aktivni i za neaktivni oblik BCR-ABL enzima.

Mehanizam djelovanja

In vitro, dasatinib deluje na ćelijske linije leukemije koje predstavljaju varijante bolesti osjetljive i rezistentne na imatinib. Ova neklinička ispitivanja pokazuju da dasatinib može da savlada otpornost na imatinib koja je rezultat prekomjerne ekspresije BCR-ABL, mutacije domena BCR-ABL kinaze, aktivacije alternativnih puteva signalizacije koji uključuju porodicu SRC kinaza (LYN, HCK) i prekomerne ekspresije gena za rezistenciju na više lijekova. Dodatno, dasatinib inhibira porodicu SRC kinaza u subnanomolarnim koncentracijama.

In vivo, u zasebnim eksperimentima na mišjem modelu HML, dasatinib je zaustavio progresiju hronične HML do blastne faze i produžio preživljavanje miša koji je bio nosilac kulture ćelijskih linija HML pacijenata na različitim mjestima, uključujući i centralni nervni sistem.

Klinička efikasnost i bezbjednost

U studiji faze I, zabilježeni su hematološki i citogenetski odgovori u svim fazama HML i Ph+ ALL kod prvih 84 liječenih pacijenata, koji su bili praćeni do 27 mjeseci. Odgovori su trajali za vrijeme svih faza HML i Ph+ ALL.

Sprovedene su četiri nekontrolisane otvorene kliničke studije faze II na jednoj grupi ispitanika da bi se utvrdila efikasnost i bezbjednost primjene dasatiniba kod pacijenata sa HML u hroničnoj fazi, fazi ubrzanja ili mijeloidnoj blastnoj fazi, koji su rezistentni ili ne podnose imatinib. Jedna randomizovana nekomparativna studija sprovedena je kod pacijenata sa HML u hroničnoj fazi kod kojih prethodno liječenje imatinibom u dozi od 400 mg ili 600 mg nije bilo uspješno. Početna doza dasatiniba iznosila je 70 mg dva puta dnevno. Bila su dozvoljena prilagođavanja doze radi poboljšanja efikasnosti ili smanjenja toksičnosti (pogledati dio 4.2). Sprovedene su dvije randomizovane, otvorene studije faze III radi procjene efikasnosti dasatiniba kada se primjenjuje jednom dnevno u poređenju sa primjenom dasatiniba dva puta dnevno. Uz to je sprovedena i jedna otvorena, randomizovana, komparativna studija faze III kod odraslih pacijenata sa novodijagnostifikovanom HML u hroničnoj fazi.

Efikasnost dasatiniba zasniva se na stopi hematoloških i citogenetskih odgovora.

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

Klinička ispitivanja uključila su ukupno 2712 pacijenata, od kojih je 23% bilo od 65 godina i stariji, a 5% su bili od 75 godina i stariji.

Hronična faza HML - novodijagnostifikovana

Sprovedena je jedna međunarodna, otvorena, multicentrična, randomizovana, komparativna studija faze III kod odraslih pacijenata sa novodijagnostifikovanom HML u hroničnoj fazi. Pacijenti su bili randomizovani u grupu koja je primala dasatinib 100 mg jednom dnevno ili imatinib 400 mg jednom dnevno. Primarni parametar praćenja bila je stopa potvrđenog potpunog citogenetskog odgovora (cCCyR) u roku od 12 mjeseci. Sekundarni parametri praćenja uključivali su vreme cCCyR (mjerilo trajanja odgovora), vrijeme do javljanja cCCyR, stopu značajnog molekularnog odgovora (MMR), vrijeme do MMR, preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) i ukupno preživljavanje (OS). Ostali važni rezultati mjerenja efikasnosti uključivali su stope cCCyR i potpunog molekularnog odgovora (CMR). Studija je u toku.

Ukupno je 519 pacijenata bilo randomizovano u dvije terapijske grupe: 259 u grupu koja je primala dasatinib i 260 u grupu koja je primala imatinib. Osnovne karakteristike su bile dobro izbalansirane kod te dvije terapijske grupe, uključujući starost (medijana starosti iznosila je 46 godina u grupi koja je primala dasatinib, u kojoj je 10% pacijenata bilo starosti 65 godina ili više, a 49 godina u grupi koja je primala imatinib, u kojoj je 11% pacijenata bilo starosti 65 godina ili više), pol (44% žena u grupi koja je primala dasatinib i 37% u grupi koja je primala imatinib) i rasa (51% bijelaca i 42% azijata u grupi koja je primala dasatinib i 55% bijelaca i 37% azijata u grupi koja je primala imatinib). Hasford-ovi skorovi na početku studije bili su slični kod obje terapijske grupe (nizak rizik: 33% u grupi koja je primala dasatinib i 34% u grupi koja je primala imatinib; umjeren rizik: 48% u grupi koja je primala dasatinib i 47% u grupi koja je primala imatinib; visok rizik: 19% u grupi koja je primala dasatinib i 19% u grupi koja je primala imatinib). Poslije najmanje 12 mjeseci praćenja, 85% pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala dasatinib i 81% pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala imatinib i dalje je primalo terapiju prve linije. Prekid terapije u roku od 12 mjeseci zbog napredovanja bolesti zabilježen je kod 3% pacijenata liječenih lijekom dasatinib i 5% pacijenata liječenih imatinibom.

Poslije najmanje 60 mjeseci praćenja pacijenata, 60% pacijenata randomizovanih u dasatinib grupu i 63% pacijenata randomizovanih u imatinib grupu primalo je prvu liniju terapije. Do prekida u roku od 60 mjeseci zbog napredovanja bolesti došlo je kod 11% pacijenata liječenih dasatinibom i 14% pacijenata liječenih imatinibom.

Rezultati studije efikasnosti prikazani su u Tabeli 9. Udio pacijenata koji su postigli cCCyR bio je statistički značajno veći u grupi koja je primala dasatinib nego u grupi koja je primala imatinib u prvih 12 mjeseci terapije. Efikasnost lijeka dasatinib konzistentno je pokazana u svim podgrupama prema starosti, polu i početnom nivou skora rizika po Hasford-u.

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

	Dasatinib N=259	Imatinib n=260	p-vrijednost
Stopa odgovora (95% CI)			
Citogenetski odgovor			
u roku od 12 mjeseci			
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)	-
u roku od 24 mjeseca			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	-
CCyR ^b	87,3%	82,3%	-
u roku od 36 mjeseci			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	-
CCyR ^b	88,0%	83,5%	-
u roku od 48 mjeseci			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	-
CCyR ^b	87,6%	83,8%	-
u roku od 60 mjeseci			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	-
CCyR ^b	88,0%	83,8%	-

Značajan molekularni odgovor^c			
12 mjeseci	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p< 0,00003*
24 mjeseca	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	-
36 mjeseci	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	-
48 mjeseci	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	-
60 mjeseci	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0,0021
Odnos rizika (HR)			
u periodu od 12 mjeseci (99,99% CI)			
Vrijeme do cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Vrijeme do MMR	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
Trajanje cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
u periodu od 24 mjeseca (95% CI)			
Vrijeme do cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		-
Vrijeme do MMR	1,69 (1,34-2,12)		-
Trajanje cCCyR	0,77 (0,55-1,10)		-
u periodu od 36 mjeseci (95% CI)			
Vrijeme do cCCyR	1,48 (1,22-1,80)		-
Vrijeme do MMR	1,59 (1,28-1,99)		-
Trajanje cCCyR	0,77 (0,53-1,11)		-
u periodu od 48 mjeseci (95% CI)			
Vrijeme do cCCyR	1,45 (1,20-1,77)		-
Vrijeme do MMR	1,55 (1,26-1,91)		-
Trajanje cCCyR	0,81 (0,56-1,17)		-
u periodu od 60 mjeseci (95% CI)			
Vrijeme do cCCyR	1,46 (1,20-1,77)		p=0,0001
Vrijeme do MMR	1,54 (1,25-1,89)		p<0,0001
Trajanje cCCyR	0,79 (0,55-1,13)		p=0,1983

^a Potvrđen potpuni citogenetski odgovor (cCCyR) definiše se kao odgovor zabilježen na dva uzastopna pregleda (u razmaku od najmanje 28 dana)

^b Potpuni citogenetski odgovor (CCyR) zasniva se na samo jednoj citogenetskoj procjeni koštane srži

^c Značajan molekularni odgovor (u bilo kom momentu) definisan je kao BCR-ABL odnos $\leq 0,1\%$ na RQ-PCR u uzorcima periferne krvi standardizovan prema Međunarodnoj skali. Ovo su kumulativne vrijednosti koje predstavljaju minimum praćenja za navedeni vremenski rok

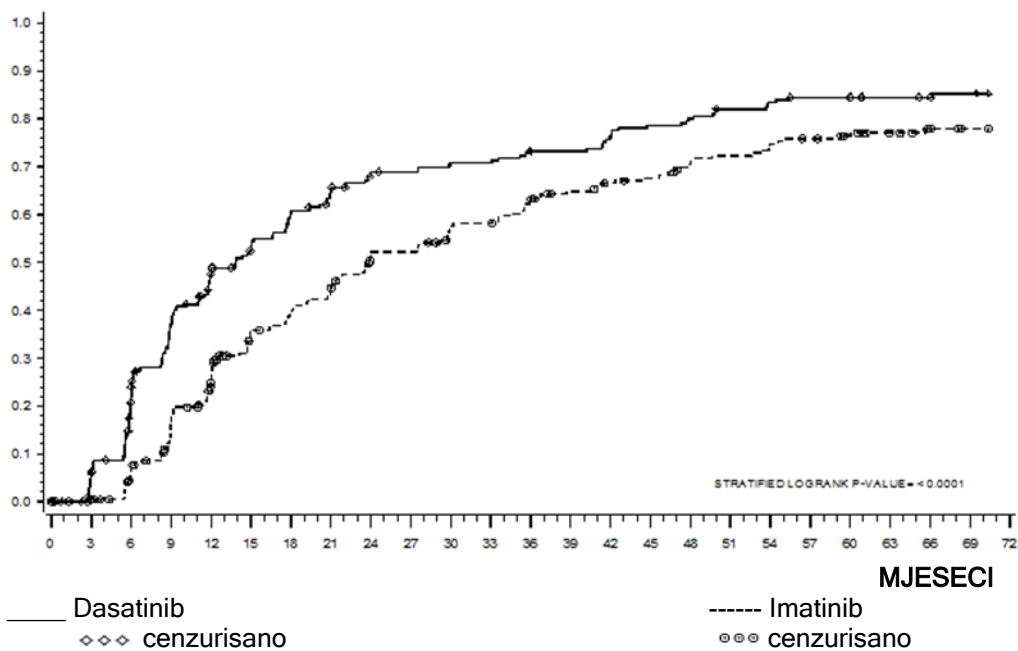
* Prilagođeno prema Hasford-ovom skor i navedena statistička značajnost prema unaprijed određenom nominalnom nivou značajnosti. CI = interval pouzdanosti.

Kod pacijenata sa potvrđenim CCyR, nakon 60 mjeseci praćenja, medijana vremena do cCCyR iznosila je 3,1 mjeseci u grupi koja je primala dasatinib i 5,8 mjeseci u grupi koja je primala imatinib. Medijana vremena do MMR nakon 60 mjeseci praćenja bila je 9,3 mjeseci u grupi koja je primala dasatinib i 15,0 mjeseci u grupi koja je primala imatinib kod pacijenata sa MMR. Ovi rezultati su konzistentni sa rezultatima zabilježenim nakon 12, 24 i 36 mjeseci.

Vrijeme do MMR grafički je prikazano na Slici 1. Vrijeme do MMR konzistentno je bilo kraće kod pacijenata liječenih dasatinibom nego kod onih koji su liječeni imatinibom.

Slika 1: Procjena vremena po Kaplan-Meier-u do značajnog molekularnog odgovora (MMR)

BR
OJ
ON
IH
KO
JI
SU
OD
G
OV
OR
ILI

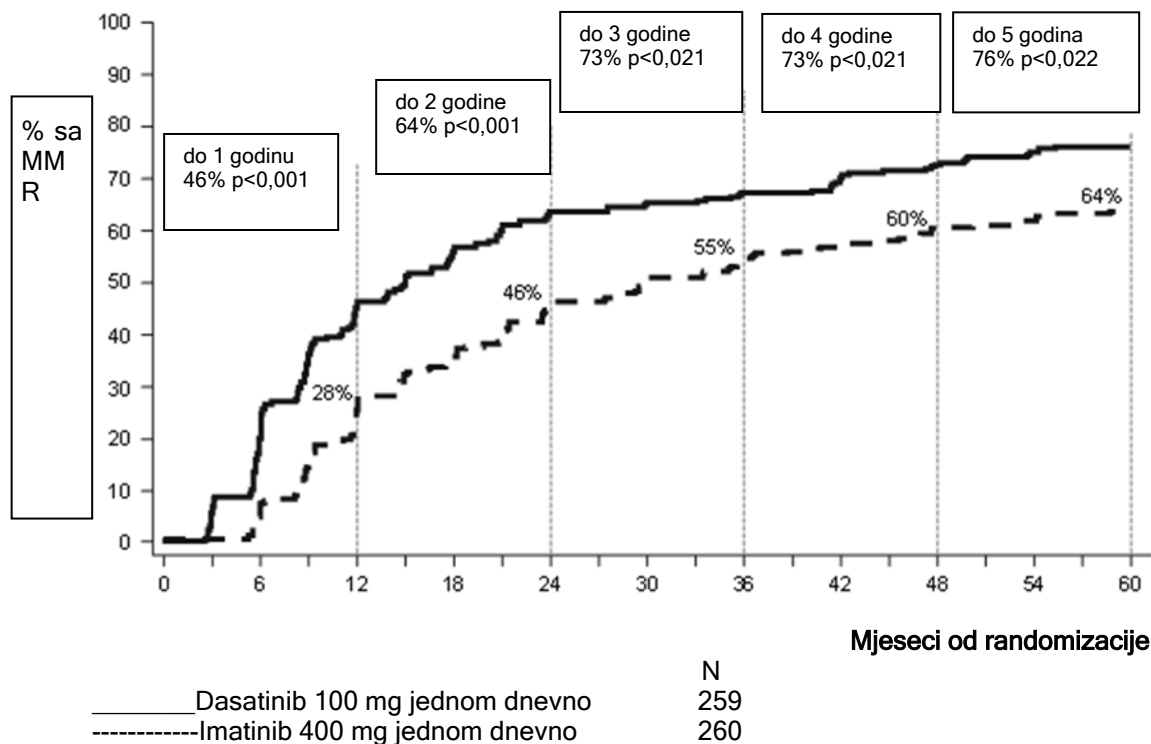


GRUPA	# BROJ ONIH KOJI SU ODGOVORILI/ # KOJI SU RANDOMIZOVANI	ODNOS RIZIKA (95% CI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib u odnosu na imatinib		1,54 (1,25 - 1,89)

Stope cCCyR u terapijskoj grupi koja je primala dasatinib odnosno terapijskoj grupi koja je primala imatinib nakon 3 mjeseca (54% odnosno 30%), 6 mjeseci (70% odnosno 56%), 9 mjeseci (75% odnosno 63%), 24 mjeseca (80% i 74%), 36 mjeseci (83% i 77%), 48 mjeseci (83% i 79%) i 60 mjeseci (83% i 79%) bile su konzistentne sa primarnim parametrom praćenja. Stope MMR u terapijskoj grupi koja je primala dasatinib odnosno imatinib u periodu od 3 mjeseca (8% odnosno 0,4%), 6 mjeseci (27% odnosno 8%), 9 mjeseci (39% odnosno 18%), 12 mjeseci (46% odnosno 28%), 24 mjeseca (64% i 46%), 36 mjeseci (67% i 55%), 48 mjeseci (73% i 60%) i 60 mjeseci (76% i 64%) takođe su bile konzistentne sa primarnim parametrom praćenja.

Stope MMR u specifičnim vremenskim tačkama grafički su prikazane na Slici 2. Stope MMR konzistentno su bile više kod pacijenata liječenih dasatinibom nego kod onih koji su liječeni imatinibom.

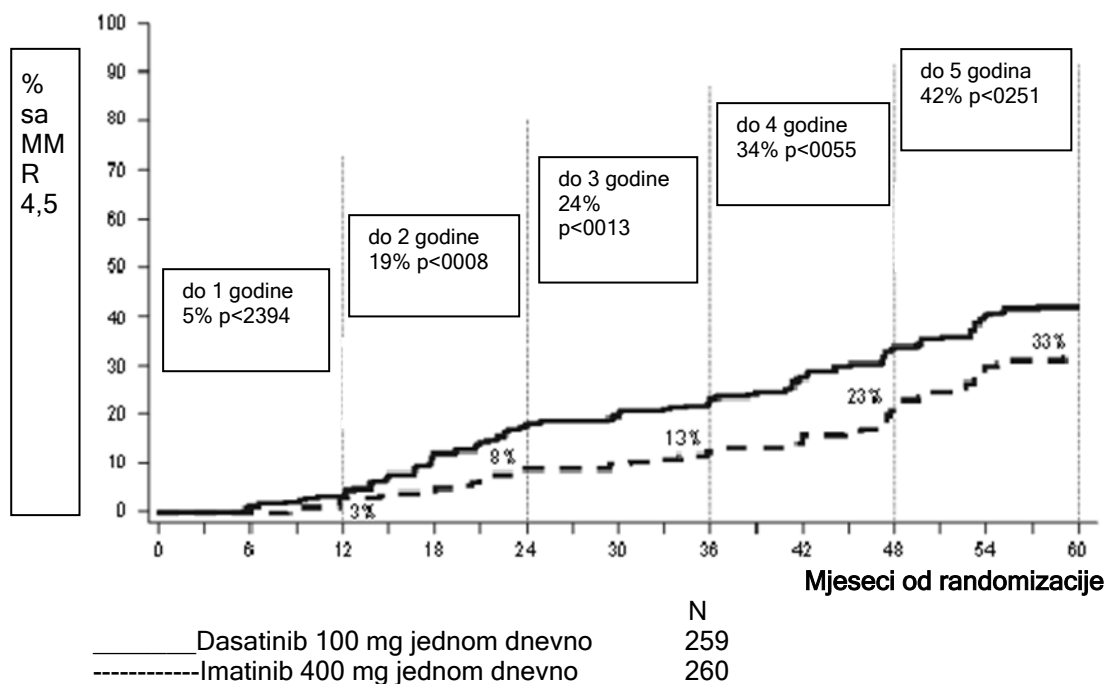
Slika 2: Stope MMR tokom vremena - svi randomizovani pacijenti u studiji faze 3 sprovedenoj kod pacijenata sa novodijagnostifikovanom HML u hroničnoj fazi



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

Stope MR4,5 tokom vremena grafički su prikazane na Slici 3. Stope MR4,5 konzistentno su bile veće kod pacijenata liječenih dasatinibom nego kod onih koji su liječeni imatinibom.

Slika 3: Stope MR 4.5 tokom vremena - svi randomizovani pacijenti u studiji faze 3 sprovedenoj kod pacijenata sa novodijagnostifikovanom HML u hroničnoj fazi



Stopa MMR u bilo kom trenutku kod svake rizične grupe utvrđena prema Hasford-ovom skoru bila je veća u grupi koja je dobijala dasatinib u poređenju sa grupom koja je dobijala imatinib (nizak rizik: 90% odnosno 69%; srednji rizik: 71% odnosno 65%; visok rizik: 67% odnosno 54%).

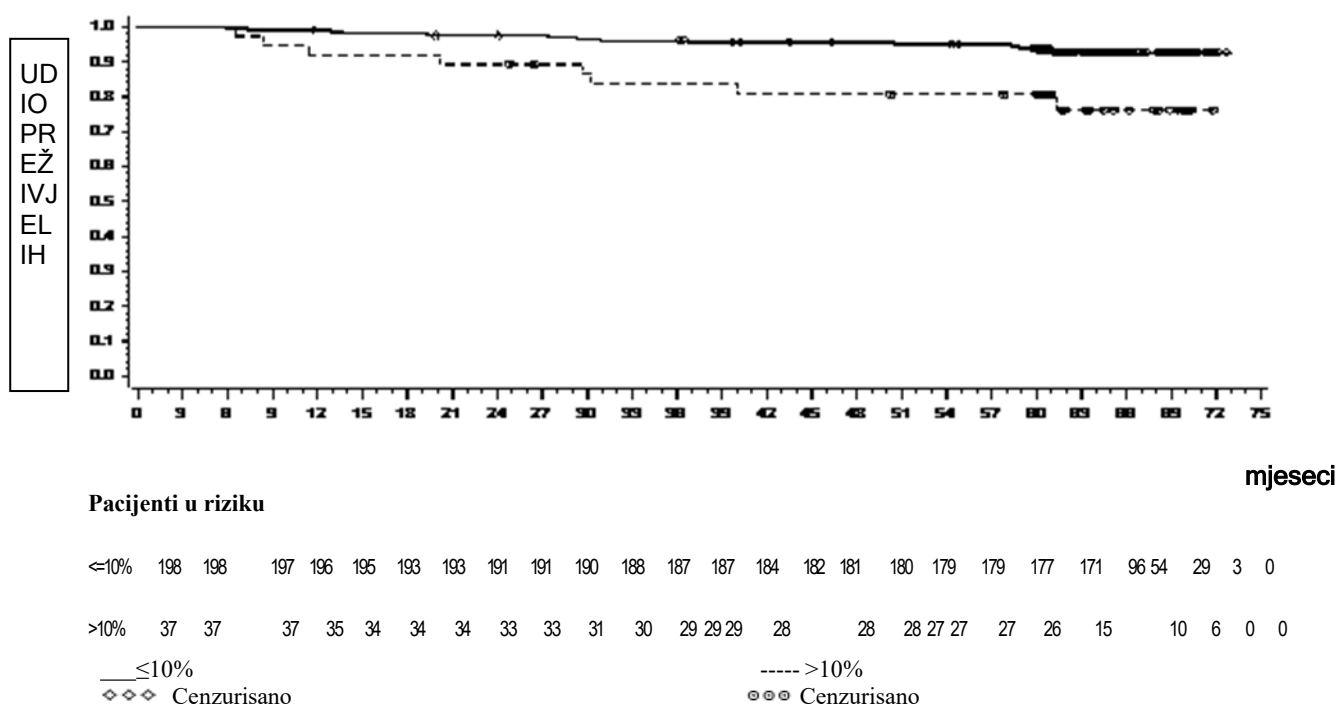
U dodatnoj analizi, rani molekularni odgovor (definisano kao nivoi BCR-ABL $\leq 10\%$ u 3. mjesecu) postigao je veći broj pacijenata lečenih dasatinibom (84%) nego pacijenata lečenih imatinibom (64%). Kod pacijenata koji su postigli rani molekularni odgovor postojao je manji rizik od transformacije, veća stopa preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) i veća stopa ukupnog preživljavanja (OS), kao što je prikazano u Tabeli 10.

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

Dasatinib N = 235	Pacijenti koji su imali BCR-ABL $\leq 10\%$ u 3. mjesecu	Pacijenti koji su imali BCR-ABL $> 10\%$ u 3. mjesecu
	Broj pacijenata (%)	198 (84,3)
Transformacija u 60. mjesecu, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Stopa PFS u 60. mjesecu (95% CI)	92,0% (89,6, 95,2)	73,8% (52,0, 86,8)
Stopa OS u 60. mjesecu (95% CI)	93,8% (89,3, 96,4)	80,6% (63,5, 90,2)

Stopa OS u specifičnim vremenskim tačkama grafički je prikazana na Slici 4. Stopa OS konzistentno je bila veća kod pacijenata liječenih dasatinibom koji su postigli nivo BCR-ABL $\leq 10\%$ u 3. mjesecu nego kod onih koji nisu.

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



GRUPA	# SMRTI / # Land Patient	MEDIJANA (95% CI)	ODNOS RIZIKA (95% CI)
≤10%	14/198	.(. - .)	0,29 (0,12 - 0,69)
>10%	8/37	.(. - .)	

Progresija bolesti bila je definisana kao povećanje broja belih krvnih ćelija uprkos odgovarajućem terapijskom zbrinjavanju, gubitak CHR, delimičan CyR ili CCyR, progresija u ubranu fazu ili blastnu fazu, ili smrt. Procjenjena 60-mjesečna stopa PFS bila je 88,9% (CI: 84% - 92,4%) i u grupi liječenoj dasatinibom i u grupi liječenoj imatinibom. U 60. mjesecu, transformacija u ubranu ili blastnu fazu javila se kod manje pacijenata liječenih dasatinibom (n=8; 3%) u poređenju sa pacijentima liječenim imatinibom (n=15; 5,8%).

Procjenjena 60-mjesečna stopa preživljavanja kod pacijenata liječenih dasatinibom i imatinibom bila je 90,9% (CI: 86,6% - 93,8%) odnosno 89,6% (CI: 85,2% - 92,8%). Nije zabilježena razlika u OS (HR 1,01; 95% CI: 0,58-1,73; p=0,9800) ni PFS (HR 1,00; 95% CI: 0,58-1,72; p=0,9998) između dasatiniba i imatiniba.

Kod pacijenata koji prijavljuju progresiju bolesti ili prekid terapije dasatinibom ili imatinibom, sprovedeno je BCR-ABL sekvencioniranje na uzorcima krvi pacijenata tamo gde su oni bili dostupni. Zabilježene su

slične stope mutacija u obje grupe pacijenata. Mutacije T315I, F317I/L i V299L otkrivene su među pacijentima liječenim dasatinibom dok je u grupi pacijenata liječenih imatinibom otkriven drugačiji spektar mutacija. Na osnovu *in vitro* podataka, čini se da dasatinib nije aktivan protiv T315I mutacija.

Hronična faza HML - rezistentnost ili nepodnošenje prethodne terapije imatinibom

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

Studija 1

Sprovedena je jedna randomizovana, multicentrična, nekomparativna, otvorena studija kod pacijenata kod kojih početna terapija imatinibom u dozi od 400 ili 600 mg nije bila uspješna. Pacijenti su bili randomizovani (2:1) u dvije grupe, jednu koja je primala dasatinib (70 mg dva puta dnevno) i drugu koja je primala imatinib (400 mg dva puta dnevno). Prelazak iz jedne u drugu terapijsku grupu bio je dozvoljen ukoliko su se javili znaci progresije bolesti ili nepodnošenja lijeka koje se nije moglo riješiti prilagođavanjem doze. Primarni parametar praćenja bio je značajan citogenetski odgovor (MCyR) u 12. nedelji terapije. Rezultati su dostupni za 150 pacijenata: 101 pacijent randomizovan u grupu koja je primala dasatinib i 49 pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala imatinib (svi rezistentni na imatinib). Medijana vremena od dijagnoze do randomizacije iznosila je 64 mjeseca u grupi koja je primala dasatinib i 52 meseca u grupi koja je primala imatinib. Svi pacijenti su prethodno bili opsežno liječeni. Potpuni hematološki odgovor (CHR -engl. *complete haematologic response*) na prethodnu terapiju imatinibom postiglo je 93% svih pacijenata. Značajan citogenetski odgovor na prethodnu terapiju imatinibom postiglo je 28% pacijenata u grupi koja je primala dasatinib i 29% pacijenata u grupi koja je primala imatinib. Medijana trajanja terapije iznosila je 23 mjeseca za dasatinib (s tim što je do tada 44% pacijenata bilo liječeno >24 meseca), a 3 mjeseca za imatinib (s tim što je do tada 10% pacijenata bilo liječeno >24 mjeseca). Prije prelaska u suprotnu grupu, 93% pacijenata koji su primali dasatinib i 82% pacijenata koji su primali imatinib postiglo je potpuni hematološki odgovor.

Nakon 3 mjeseca, značajan citogenetski odgovor je bio češći u grupi koja je primala dasatinib (36%) nego u grupi koja je primala imatinib (29%). Posebno treba istaći da je potpuni citogenetski odgovor (CCyR) zabilježen kod 22% pacijenata u grupi koja je dobijala dasatinib i samo kod 8% pacijenata u grupi koja je dobijala imatinib. Nakon dugotrajnije terapije i praćenja (medijana trajanja, 24 mjeseca), značajan citogenetski odgovor (MCyR) postiglo je 53% pacijenata liječenih dasatinibom (potpuni citogenetski odgovor kod 44%) i 33% pacijenata liječenih imatinibom (potpuni citogenetski odgovor kod 18%) prije prelaska u suprotnu grupu. Među pacijentima koji su primali imatinib u dozi od 400 mg pre uključanja u studiju, značajan citogenetski odgovor postiglo je 61% pacijenata u grupi koja je dobijala dasatinib i 50% pacijenata u grupi koja je dobijala imatinib.

Na osnovu procjene po Kaplan-Meier-u, udio pacijenata kod kojih se održao značajni citogenetski odgovor tokom 1 godine iznosio je 92% (95% CI: [85%-100%]) za dasatinib (potpuni citogenetski odgovor, 97%; 95% CI: [92%-100%]) i 74% (95% CI: [49%-100%]) za imatinib (potpuni citogenetski odgovor, 100%). Udio pacijenata kod kojih se održao značajni citogenetski odgovor tokom 18 mjeseci iznosio je 90% (95% CI: [82%-98%]) za dasatinib (potpuni citogenetski odgovor, 94%; 95% CI: [87%-100%]) i 74% (95% CI:[49%-100%]) za imatinib (potpuni citogenetski odgovor, 100%).

Na osnovu procjene po Kaplan-Meier-u, udio pacijenata sa preživljavanjem bez progresije bolesti (PFS) tokom 1 godine iznosilo je 91% (95% CI: [85%-97%]) za dasatinib i 73% (95% CI: [54%-91%]) za imatinib. Udio pacijenta sa PFS nakon 2 godine iznosilo je 86% (95% CI:[78%-93%]) za dasatinib i 65% (95% CI: [43%-87%]) za imatinib.

Terapija nije uspela kod 43% pacijenata u grupi koja je primala dasatinib i kod 82% u grupi koja je primala imatinib, a neuspjeh terapije definisan je kao progresija bolesti ili prelazak u drugu terapijsku grupu (izostanak odgovora, nepodnošenje ispitivanog lijeka, itd.).

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

Studija 2

Sprovedena je jedna multicentrična, otvorena studija kod jednoj grupi pacijenata koji su rezistentni na imatinib ili ga ne podnose (tj. pacijenti kod kojih su značajna toksična djelovanja koja su se javila tokom terapije imatinibom onemogućila dalju terapiju).

Ukupno je 387 pacijenata primilo dasatinib u dozi od 70 mg dva puta dnevno (288 sa rezistencijom i 99 sa nepodnošljivošću). Medijana vremena od dijagnoze do početka terapije iznosila je 61 mjesec. Većina pacijenata (53%) prethodno je primala imatinib duže od 3 godine. Većina pacijenata sa rezistencijom (72%) primala je >600 mg imatiniba. Uz imatinib, 35% pacijenata prethodno je primilo citotoksičnu hemioterapiju, 65% interferon, a 10% je imalo transplantaciju matičnih ćelija. Trideset i osam procenata pacijenata imalo je osnovne mutacije za koje se zna da uzrokuju rezistentnost na imatinib. Medijana trajanja terapije dasatinibom iznosila je 24 mjeseca, s tim što je do tada 51% pacijenata bilo liječeno >24 mjeseca. Rezultati efikasnosti prikazani su u Tabeli 11. Značajan citogenetski odgovor postignut je kod 55% pacijenata rezistentnih na imatinib i 82% pacijenata koji nisu podnosili imatinib. Nakon najmanje 24 mjeseca praćenja, do progresije bolesti došlo je kod 21 od 240 pacijenata koji su postigli značajni citogenetski odgovor (MCyR) i kod njih medijana trajanja MCyR nije dostignuta.

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

Nađeno je 45 različitih BCR-ABL mutacija kod 38% pacijenata uključenih u ovu studiju. Potpuni hematološki odgovor (CHR) ili MCyR postignut je kod pacijenata koji su imali niz raznih BCR-ABL mutacija povezanih sa rezistentnošću na imatinib, osim T315I. Stope MCyR nakon 2 godine bile su slične bez obzira na to da li su pacijenti imali osnovnu BCR-ABL mutaciju (63%), mutaciju P-petlje (61%) ili nisu imali mutaciju (62%).

Među pacijentima rezistentnim na imatinib, procjenjena stopa preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) iznosila je 88% (95% CI: [84%-92%]) nakon 1 godine i 75% (95% CI: [69%-81%]) nakon 2 godine. Kod pacijenata koji nisu podnosili imatinib, procjenjena stopa PFS iznosila je 98% (95% CI: [95%-100%]) nakon 1 godine i 94% (95% CI: [88%-99%]) nakon 2 godine.

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

Faza ubrzanja HML

Sprovedena je jedna multicentrična, otvorena studija na jednoj grupi pacijenata koji ne podnose ili su rezistentni na imatinib. Ukupno je 174 pacijenta primalo dasatinib u dozi od 70 mg dva puta dnevno (161 koji su bili rezistentni i 13 koji nisu podnosili imatinib). Medijana vremena od dijagnoze do početka terapije iznosila je 82 meseca. Medijana trajanja terapije dasatinibom iznosila je 14 meseci sa 31% pacijenata liječenih >24 mjeseca do tada. Stopa MMR (određenog kod 41 pacijenata sa CCyR) iznosila je 46% nakon 24 mjeseca. Dalji rezultati efikasnosti prikazani su u Tabeli 11.

Mijeloidna blastna faza HML

Sprovedena je jedna multicentrična, otvorena studija na jednoj grupi pacijenata koji ne podnose ili su rezistentni na imatinib. Ukupno je 109 pacijenata primalo dasatinib u dozi od 70 mg dva puta dnevno (99 rezistentnih i 10 koji nisu podnosili imatinib). Medijana vremena od dijagnoze do početka terapije iznosila je 48 mjeseci. Medijana trajanja terapije dasatinibom iznosila je 3,5 mjeseci sa time što je 12% pacijenata do tada bilo liječeno >24 mjeseca. Stopa značajnog molekularnog odgovora (MMR) (određenog kod 19 pacijenata sa CCyR) bila je 68% nakon 24 mjeseca. Dalji rezultati efikasnosti prikazani su u Tabeli 11.

Limfoidna blastna faza HML i Ph+ ALL

Sprovedena je jedna multicentrična, otvorena studija na jednoj grupi pacijenata u limfoidnoj blastnoj krizi HML ili Ph+ ALL koji su rezistentni ili su intolerantni na prethodnu terapiju imatinibom. Ukupno 48 pacijenata u limfoidnoj blastnoj fazi HML primalo je dasatinib u dozi od 70 mg dva puta dnevno (42 je bilo rezistentno i 6 intolerantno na imatinib). Medijana vremena od dijagnoze do početka terapije iznosila je 28 mjeseci. Medijana trajanje terapije dasatinibom iznosila je 3 mjeseca, s tim što je do tada 2% pacijenata bilo liječeno >24 mjeseca. Stopa značajnog molekularnog odgovora (svih 22 liječenih pacijenata sa potpunim citogenetskom odgovorom) iznosila je 50% nakon 24 mjeseca. Takođe, 46 pacijenata sa Ph+ ALL primalo je dasatinib u dozi od 70 mg dva puta dnevno (44 sa rezistencijom i 2 sa intolerancijom na imatinib). Medijana vremena od dijagnoze do početka liječenja iznosila je 18 mjeseci. Medijana trajanja liječenja dasatinibom iznosila je 3 mjeseca s tim da je do tada 7% pacijenata bilo liječeno >24 mjeseca. Stopa značajnog molekularnog odgovora (svih 25 liječenih pacijenata sa potpunim citogenetskim odgovorom) iznosila je 52% poslije 24 mjeseca. Dalji rezultati efikasnosti prikazani su u Tabeli 11. Treba napomenuti da je značajan hematološki odgovor (engl. *major hematologic response, MaHR*) brzo dostignut (uglavnom u roku od 35 dana od prve primjene dasatiniba kod pacijenata sa HML u limfocitnoj blastnoj fazi i u roku od 55 dana kod pacijenata sa Ph+ ALL).

Tabela 11: Efikasnost dasatiniba u fazi II kliničkih ispitivanja u jednoj grupi^a

	Hronična (n= 387)	Ubrzana (n= 174)	Mijeloidna blastna (n= 109)	Limfoidna blastna (n= 48)	Ph+ ALL (n= 46)
Stopa hematološkog odgovora^b (%)					
MaHR (95% CI)	n/a	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
CHR (95% CI)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Trajanje MaHR (%; procjene po Kaplan-Meier-u)					
1 godina	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 godine	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Citogenetski odgovor^c (%)					
MCyR (95% CI)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95% CI)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Preživljavanje (%; procjena po Kaplan-Meier-u)					
Bez progresije					
1 godina	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 godine	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Ukupno					
1 godina	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 godine	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

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

^a Boldovani brojevi pokazuju rezultate za primarne ishode

^b Kriterijumi hematološkog odgovora (svi odgovori potvrđeni poslije 4 nedelje): Značajan hematološki odgovor (MaHR)= potpun hematološki odgovor (CHR) + NEL (nema dokaza leukemije)

CHR (hronična HML): broj leukocita (WBC) ≤ institucionalna ULN, trombociti <450000/mm³, bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, < 5% mijelocita plus metamijelociti u perifernoj krvi, bazofili u perifernoj krvi < 20%, i bez ekstrapredularne zahvaćenosti.

CHR (uznapredovala HML/Ph+ ALL): broj leukocita (WBC) ≤ institucionalna ULN, ANC ≥ 1000/mm³, trombociti ≥ 100 000/mm³, bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, blasti u koštanoj srži ≤ 5%, < 5%

mijelociti plus metamijelociti u perifernoj krvi, bazofili u perifernoj krvi < 20%, i bez ekstramedularne zahvaćenosti.

NEL (nema dokaza leukemije): isti kriterijumi kao i za CHR, ali ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ i < $1000/\text{mm}^3$, ili trombociti $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ i $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$.

^c Kriterijumi citogenetskog odgovora: potpun (0% Ph+ metafaze) ili djelimičan (> 0%-35%). MCyR (0%-35%) obuhvata i potpun i djelimičan odgovor

n/a = nije primjenjivo, CI = interval pouzdanosti; ULN = gornja granica normalnih vrijednosti

Ishod pacijenata sa transplancijom koštane srži poslije liječenja dasatinibom nije još u potpunosti procjenjen.

Klinička studija faze III kod pacijenata sa HML u hroničnoj fazi, uznapredovaloj fazi ili fazi mijeloidne blastne krize i Ph+ ALL koji su rezistentni ili intolerantni na imatinib

Sprovedene su dvije randomizovane studije otvorenog tipa kako bi se procjenila efikasnost primjene dasatiniba jednom dnevno u poređenju sa primjenom dasatiniba dva puta dnevno. Rezultati navedeni u nastavku teksta zasnivaju se na podacima nakon najmanje 2 godine i 7 godina praćenja od početka liječenja dasatinibom.

Studija 1

U studiji HML u hroničnoj fazi, primarni parametar praćenja studije bio je značajan citogenetski odgovor kod pacijenata rezistentnih na imatinib. Glavni sekundarni parametar praćenja bio je značajan citogenetski odgovor prema ukupnom nivou dnevne doze kod pacijenata rezistentnih na imatinib. Drugi sekundarni parametri praćenja bili su trajanje značajnog citogenetskog odgovora, PFS i ukupno preživljavanje. Ukupno je bilo randomizovano 670 pacijenata, od kojih je 497 bilo rezistentno na imatinib, koji su bili randomizovani u četiri grupe koje su primale sljedeće doze dasatiniba: 100 mg jednom dnevno, 140 mg jednom dnevno, 50 mg dva puta dnevno ili 70 mg dva puta dnevno. Medijana trajanja liječenja za sve pacijente koji su još primali terapiju poslije najmanje 5 godina praćenja (n=205) iznosila je 59 mjeseci (raspon: 28-66 mjeseci). Medijana trajanja terapije za sve pacijente u 7. godini praćenja iznosila je 29,8 mjeseci (raspon <1-92,9 mjeseci).

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

Tabela 12: Efikasnost leka dasatinib u studiji optimizacije doze faze III: pacijenti sa HML u hroničnoj fazi koji su rezistentni na imatinib ili ga ne podnose (2-godišnji rezultati)^a

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

^a Rezultati prijavljeni pri primjeni preporučene početne doze od 100 mg jednom dnevno

^b Kriterijumi hematološkog odgovora (svi odgovori potvrđeni nakon 4 nedjelje): Potpun hematološki odgovor (CHR) (HML u hroničnoj fazi): broj leukocita \leq institucionalni ULN, trombociti $<$ 450000/mm³, bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, $<$ 5% mijelocita plus metamijelociti u perifernoj krvi, bazofili u perifernoj krvi $<$ 20%, i bez ekstramedularne bolesti

^c Kriterijumi citogenetskog odgovora: kompletan (0% Ph+ metafaze) ili parcijalan ($>$ 0%-35%). Značajan citogenetski odgovor (MCyR) (0%-35%) obuhvata i kompletan i parcijalan odgovor

^d Kriterijumi značajnog molekularnog odgovora: Definisan kao BCR-ABL/kontrolni transkripti \leq 0,1% po RQ-PCR u uzorcima periferne krvi

Tabela 13: Dugoročna efikasnost dasatiniba u studiji optimizacije doze faze 3: pacijenti sa HML u hroničnoj fazi koji su rezistentni na imatinib ili ga ne podnose³

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

^a Rezultati prijavljeni pri primeni preporučene početne doze od 100 mg jednom dnevno.

^b Progresija je definisana kao povećanje broja leukocita, gubitak potpunog hematološkog odgovora ili MCyR, povećanje Ph+ metafaza \geq 30%, potvrđena AP/BP bolest ili smrt. PFS je analizirano prema ITT principu, a pacijenti su praćeni do događaja, uključujući naknadnu terapiju.

Na osnovu procjene po Kaplan-Meier-u, značajan citogenetski odgovor održao se tokom 18 meseci kod 93% (95% CI: [88%-98%]).

Efikasnost je ocjenjivana i kod pacijenata koji nisu podnosili imatinib. Kod ove populacije pacijenata koji su dobijali dozu od 100 mg jednom dnevno, značajan citogenetski odgovor postignut je kod 77% i potpun citogenetski odgovor kod 67%.

Studija 2

U studiji uznapredovale faze HML i Ph+ ALL, primarni parametar praćenja bio je značajan hematološki odgovor (MaHR). Ukupno je randomizovano 611 pacijenata u dvije grupe, jednu koja je primala 140 mg dasatiniba jednom dnevno i drugu koja je primala 70 mg dasatiniba dva puta dnevno. Medijana trajanja terapije iznosila je oko 6 mjeseci (raspon, 0,03-31 mjeseci).

Raspored doziranja jednom dnevno pokazao je komparabilnu efikasnost (nije bio inferioran) kao i doziranje dva puta dnevno u odnosu na primarni parametar praćenja efikasnosti (razlika u značajnom hematološkom odgovoru 0,8%; 95% interval pouzdanosti [-7,1% - 8,7%]); međutim, režim liječenja dozom od 140 mg jednom dnevno pokazao je bolju bezbednosti i podnošljivost.

Stope odgovora prikazane su u Tabeli 14.

Tabela 14: Efikasnost dasatiniba u ispitivanju optimizacije doze faze III: uznapredovala faza HML I Ph+ ALL (2-godišnji rezultati)^a

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

^a Rezultati prijavljeni primjenom preporučene početne doze od 140 mg jednom dnevno (pogledati dio 4.2)

^b Kriterijumi hematološkog odgovora (svi odgovori potvrđeni poslije 4 nedelje): Značajan hematološki odgovor (MaHR) =potpun hematološki odgovor (CHR) + nema znakova leukemije (NEL engl. *no evidence of leukaemia*).

CHR: broj leukocita (WBC) ≤ institucionalna ULN, ANC ≥ 1000/mm³, trombociti ≥ 100 000/mm³, bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, blasti u koštanoj srži ≤ 5%, < 5% mijelocita plus metamijelocita u perifernoj krvi, bazofili u perifernoj krvi < 20%, i bez ekstramedularne infiltracije.

NEL: isti kriterijumi kao i za CHR, ali ANC ≥ 500/mm³ i < 1000/mm³, ili trombociti ≥ 20 000/mm³ i ≤ 100 000/mm³.

^c MCyR uključuje i potpun (0% Ph+ metafaze) i delimičan (> 0%-35%) odgovor.

CI = interval pouzdanosti; ULN = gornja granica normalnih vrijednosti.

Kod pacijenata sa HML u fazi ubrzanja liječenih dozom od 140 mg jednom dnevno nije postignuta ni medijana trajanja MaHR ni medijana ukupnog preživljavanja, dok je medijana PFS iznosila 25 mjeseci.

Kod pacijenata sa HML u mijeloidnoj blastnoj fazi liječenih dozom od 140 mg jednom dnevno, medijana trajanja MaHR iznosila je 8 mjeseci, medijana PFS 4 mjeseca, a medijana ukupnog preživljavanja 8 mjeseci.

Kod pacijenata sa HML u limfoidnoj blastnoj fazi liječenih dozom od 140 mg jednom dnevno, medijana trajanja MaHR iznosila je 5 mjeseci, medijana PFS 5 mjeseci, a medijana ukupnog preživljavanja 11 mjeseci.

Kod pacijenata sa Ph+ ALL liječenih dozom od 140 mg jednom dnevno, medijana trajanja MaHR iznosila je 5 mjeseci, medijana PFS 4 mjeseca, a medijana ukupnog preživljavanja 7 mjeseci.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski pacijenti sa HML

Među 130 pacijenata sa HML u hroničnoj fazi liječenih u dvije pedijatrijske studije - otvorenoj, nerandomizovanoj studiji faze I za utvrđivanje raspona doza i otvorenoj, nerandomizovanoj studiji faze II - 84 pacijenata (isključivo iz studije faze II) imalo je novodijagnostifikovanu HML u hroničnoj fazi, a 46 pacijenata (17 iz studije faze I i 29 iz studije faze II) bilo je rezistentno ili nije podnosilo prethodnu terapiju imatinibom. Devedeset i sedam od 130 pedijatrijskih pacijenata sa HML u hroničnoj fazi bilo je liječeno dasatinib tabletama u dozi od 60 mg/m² jednom dnevno (maksimalna doza od 100 mg jednom dnevno za pacijente koji su imali veliku tjelesnu površinu (BSA)). Pacijenti su liječeni do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti.

Ključni parametri praćenja efikasnosti bili su potpuni citogenetski odgovor (CCyR), značajan citogenetski odgovor (MCyR) i značajan molekularni odgovor (MMR). Rezultati efikasnosti prikazani su na Tabeli 15.

Tabela 15: Efikasnost dasatiniba kod pedijatrijskih pacijenata sa HML u hroničnoj fazi Kumulativni odgovor tokom vremena prema minimalnom periodu praćenja

	3mjeseca	6 mjeseci	12 mjeseci	24 mjeseca
CCyR (95% CI)				
Novodijagnostifikovana (N = 51) ^a	43,1% (29,3, 57,8)	66,7% (52,1, 79,2)	96,1% (86,5, 99,5)	96,1 (86,5, 99,5)%
Prethodna terapija imatinibom (N = 46) ^b	45,7% (30,9, 61,0)	71,7% (56,5, 84,0)	78,3% (63,6, 89,1)	82,6% (68,6, 92,2)
MCyR (95% CI)				
Novodijagnostifikovana (N = 51) ^a	60,8% (46,1, 74,2)	90,2% (78,6, 96,7)	98,0% (89,6, 100)	98,0% (89,6, 100)
Prethodna terapija imatinibom (N = 46) ^b	60,9% (45,4, 74,9)	82,6% (68,6, 92,2)	89,1% (76,4, 96,4)	89,1% (76,4, 96,4)
MMR (95% CI)				
Novodijagnostifikovana (N = 51) ^a	7,8% (2,2, 18,9)	31,4% (19,1, 45,9)	56,9% (42,2, 70,7)	74,5% (60,4, 85,7)
Prethodna terapija Imatinibom (N = 46) ^b	15,2% (6,3, 28,9)	26,1% (14,3, 41,1)	39,1% (25,1, 54,6)	52,2% (36,9, 67,1)

^a Pacijenti sa novodijagnostifikovanom HML u hroničnoj fazi iz pedijatrijske studije faze II koji su primali lijek oralno u obliku tableta

^b Pacijenti sa HML u hroničnoj fazi iz pedijatrijskih studija faze I i faze II koji su bili rezistentni na terapija imatinibom ili ga nisu podnosili, a primali su lijek oralno u obliku tableta

Nakon minimalno 7 godina praćenja u pedijatrijskoj studiji faze I, medijana trajanja PFS među 17 pacijenata sa HML u hroničnoj fazi koji su bili rezistentni na imatinib ili ga nisu podnosili iznosila je 53,6 mjeseci, dok je stopa OS iznosila 82,4%.

Kod pacijenata koji su primali lijek u obliku tableta u pedijatrijskoj studiji faze II, procjenjena 24- mjesечna stopa PFS kod 51 pacijenata sa novodijagnostifikovanom HML u hroničnoj fazi iznosila je 94,0% (82,6; 98,0), dok je kod 29 pacijenata sa HML u hroničnoj fazi koji su bili rezistentni na imatinib ili ga nisu podnosili ta stopa iznosila 81,7% (61,4; 92,0). Nakon 24 mjeseca praćenja, OS je iznosilo 100% kod pacijenata sa novodijagnostifikovanom bolešću i 96,6% kod onih koji su bili rezistentni na imatinib ili ga nisu podnosili.

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

Bilo je 33 pedijatrijska pacijenta sa novodijagnostifikovanim HML u hroničnoj fazi koji su primali dasatinib prašak za oralnu suspenziju u dozi od 72 mg/m². Pri primjeni te doze postignuta je 30% manja izloženost od one koja se postiže pri primeni preporučene doze. Kod tih pacijenata je CCyR nakon 12 mjeseci iznosio 87,9% [95% CI: (71,8 - 96,6)], a MMR 45,5% [95% CI: (28,1 - 63,6)].

Među pedijatrijskim pacijentima sa HML u hroničnoj fazi liječenim dasatinibom koji su prethodno bili

izloženi imatinibu, na kraju terapijskog perioda utvrđene su sljedeće mutacije: T315A, E255K i F317L. Međutim, mutacije E255K i F317L utvrđene su i prije liječenja. Među pacijentima sa novodijagnostifikovanom HML u hroničnoj fazi nisu pronađene nikakve mutacije na kraju terapijskog perioda.

Pedijatrijski pacijenti sa ALL

Efikasnost dasatiniba u kombinaciji sa hemioterapijom procjenjivala se u pivotalnom ispitivanju sprovedenom kod pedijatrijskih pacijenata starijih od godinu dana sa novodijagnostikovanim Ph+ ALL.

U ovom multicentričnom ispitivanju faze II kontrolisanom podacima iz prethodnih ispitivanja, u kojem se ispitivao dasatinib kao dodatak standardnoj hemioterapiji, 106 pedijatrijskih pacijenata sa novodijagnostikovanim Ph+ ALL, od kojih su njih 104 imala potvrđen Ph+ ALL, primalo je dasatinib u dnevnoj dozi od 60 mg/m² prema režimu kontinuirane primjene u toku najviše 24 mjeseca, u kombinaciji sa hemioterapijom. Osamdeset i dva pacijenta primala su isključivo tablete dasatiniba, dok su 24 pacijenta primila dasatinib u obliku praška za oralnu suspenziju najmanje jednom, a njih 8 primalo je dasatinib isključivo u obliku praška za oralnu suspenziju. Osnovni hemioterapijski režim bio je jednak onom koji se primjenjivao u ispitivanju AIEOP-BFM ALL 2000 (standardni hemioterapijski protokol sastavljen od više lijekova). Primarni parametar praćenje ishoda za efikasnost bilo je trogodišnje preživljavanje bez događaja (engl. *event-free survival, EFS*), čija je stopa iznosila 65,5% (55,5; 73,7).

Stopa negativnih nalaza minimalne rezidualne bolesti (engl. *Minimal residual disease, MRD*), procjenjena na osnovu preuređenja baza u genu za Ig/TCR do kraja konsolidacije, iznosila je 71,7% kod svih liječenih pacijenata. Kada se ta stopa izračunavala na osnovu 85 pacijenta kod kojih su se mogli ocijeniti podaci za Ig/TCR, procijenjena je na 89,4%. Stopa negativnih nalaza na MRD na kraju indukcije i konsolidacije izmjerena protočnom citometrijom iznosila je 66,0% odnosno 84,0%.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Farmakokinetika dasatiniba ispitana je kod 229 zdravih odraslih ispitanika i 84 pacijenta.

Resorpcija

Dasatinib se brzo resorbuje kod pacijenata nakon oralne primjene, a maksimalnu koncentraciju postiže između 0,5-3 sata. Nakon oralne primjene, povećanje prosječne izloženosti (PIKτ) otprilike je proporcionalno povećanju doze u rasponu doza od 25 mg do 120 mg dva puta dnevno. Ukupni srednji terminalni poluživot dasatiniba kod pacijenata iznosi oko 5-6 sati.

Podaci prikupljeni kod zdravih ispitanika koji su primili pojedinačnu dozu dasatiniba od 100 mg 30 minuta poslije obroka sa visokim sadržajem masti ukazuju na 14%-tno povećanje prosječne vrijednosti PIK-a dasatiniba. Obrok sa niskim sadržajem masti 30 minuta prije primjene dasatiniba rezultirao je 21%-tnim povećanjem prosječne vrijednosti PIK-a dasatiniba. Primjećeni uticaji hrane ne predstavljaju klinički važne promjene u izloženosti. Varijabilnost u izloženosti dasatinibu izraženija je nakon primjene natašte (47% CV) nego nakon primjene uz obrok sa niskim sadržajem masti (39% CV) ili obrok sa visokim sadržajem masti (32% CV).

Prema analizi populacijske farmakokinetike kod pacijenata procijenjeno je da je varijabilnost u izloženosti dasatinibu prvenstveno posljedica varijabilnosti u bioraspoloživosti u pojedinim vremenskim tačkama (44% CV) i u manjoj mjeri posljedica interindividualne varijabilnosti u bioraspoloživosti i interindividualne varijabilnosti u klirensu (30% odnosno 32% CV). Ne očekuje se da će ta nasumična varijabilnost u izloženosti u pojedinim vremenskim tačkama uticati na kumulativnu izloženost i efikasnost ili bezbjednost.

Distribucija

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

Biotransformacija

Dasatinib se kod ljudi obimno metabolizira, uz pomoć mnogih enzima uključenih u stvaranje njegovih metabolita. Kod zdravih ispitanika koji su primili 100 mg dasatiniba obilježenog [¹⁴C], nepromjenjen dasatinib činio je 29% cirkulišuće radioaktivnosti u plazmi. Koncentracija u plazmi i aktivnost izmjerena *in vitro* pokazuju da metaboliti dasatiniba najverovatnije ne igraju veliku ulogu u posmatranoj farmakologiji lijeka. CYP3A4 je glavni enzim za metabolizam dasatiniba.

Eliminacija

Srednja vrijednost terminalnog poluvremena eliminacije dasatiniba je od 3 sata do 5 sati. Srednja vrijednost prividnog klirensa poslije oralne primjene iznosi 363,8 l/hr (CV% 81,3%).

Eliminacija se odvija pretežno putem fecesa, uglavnom u obliku metabolita. Nakon oralne primjene pojedinačne doze dasatiniba obilježenog sa [¹⁴C], oko 89% doze eliminisalo se u roku od 10 dana, s tim da je 4% radioaktivnosti bilo otkriveno u urinu, a 85% u fecesu.

Nepromjenjen dasatinib činio je 0,1% doze u urinu i 19% doze u fecesu, dok su ostatak doze činili metaboliti.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Utjecaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku pojedinačne doze dasatiniba procjenjivan je kod 8 ispitanika sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre koji su primali dozu od 50 mg i 5 pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre koji su primali dozu od 20 mg u odnosu na odgovarajuće zdrave ispitanike koji su primali dozu od 70 mg dasatiniba. Srednje vrijednosti C_{max} i PIK-a dasatiniba prilagođene za dozu od 70 mg bile su smanjene za 47% kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre u odnosu na 8% kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre, srednje vrijednosti C_{max} i PIK-a prilagođene dozi od 70 mg bile su smanjene za 43% u odnosu na 28% kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre (pogledati dijelove 4.2. i 4.4.).

Dasatinib i njegovi metaboliti minimalno se izlučuju putem bubrega.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika dasatiniba procjenjena je kod 104 pedijatrijska pacijenta sa leukemijom ili solidnim tumorima (72 koja su primala lijek u obliku tablete, a 32 u obliku praška za oralnu suspenziju).

U ispitivanju farmakokinetike kod pedijatrijskih pacijenata izloženost dasatinibu normalizovana za dozu (C_{avg} , C_{min} i C_{max}) izgleda da je slična kod 21 pacijenta sa HML u hroničnoj fazi i 16 pacijenta sa Ph+ ALL.

Farmakokinetika dasatiniba u obliku tablete procjenjivana je kod 72 pedijatrijska pacijenta sa relapsnom ili refraktornom leukemijom ili solidnim tumorima u oralnim dozama u rasponu od 60 do 120 mg/m² jednom dnevno i dozama od 50 do 110 mg/m² dva puta dnevno. Podaci su objedinjeni iz dva ispitivanja, a pokazali su da se dasatinib brzo resorbuje. Srednja vrijednost T_{max} primjećena je između 0,5 i 6 sati poslije primjene, a srednja vrijednost poluvremena eliminacije kretala se od 2 do 5 sati kod svih doza i u svim starosnim grupama. Farmakokinetika dasatiniba pokazala je proporcionalnost dozi, a kod pedijatrijskih je pacijenata uočeno povećanje izloženosti povezano sa dozom. Nije bilo značajne razlike u farmakokinetici dasatiniba između djece i adolescenata. Geometrijske srednje vrijednosti C_{max} , $PIK_{(0-T)}$ i $PIK_{(INF)}$ dasatiniba normalizovane za dozu bile su slične kod djece i adolescenata pri različitim dozama. Prema simulaciji zasnovanoj na populacijskom farmakokinetičkom modelu, očekuje se da će preporučeno doziranje tableta prema kategorijama tjelesne mase navedeno u dio 4.2 dovesti do slične izloženosti kao tablete u dozi od 60 mg/m². Te podatke treba uzeti u obzir ako pacijente treba prebaciti sa tableta na prašak za oralnu suspenziju ili obrnuto.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti primjene

Pretklinički sigurnosni profil dasatiniba procjenjen je u nizu ispitivanja *in vitro* i *in vivo* na miševima, pacovima, majmunima i zečevima.

Primarni toksični efekti su se pojavili u gastrointestinalnom, hematopoetskom i limfnom sistemu. Toksični efekti u gastrointestinalnom traktu ograničavaju dozu kod pacova i majmuna, pošto su crijeva redovno bili ciljni organ. Kod pacova su minimalna do umjerena smanjenja parametara eritrocita bila praćena promjenama u koštanoj srži; slične promjene desile su se i kod majmuna, ali sa manjom učestalošću. Limfoidna toksičnost kod pacova sastojala se od limfoidne deplecije u limfnim čvorovima, slezini i timusu, i smanjene težine limfnih organa. Promjene u gastrointestinalnom, hematopoetskom i limfnom sistemu bile su reverzibilne i povukle su se nakon prestanka liječenja.

Bubrežne promjene kod majmuna liječenih do 9 mjeseci bile su ograničene na povećanje pozadinske mineralizacije u bubrezima. Primjećena su krvarenja kože u akutnom ispitivanju pojedinačne oralne doze kod majmuna, ali nisu primjećena u ispitivanjima ponovljene doze ni kod majmuna ni kod pacova. Kod pacova je dasatinib inhibirao agregaciju trombocita *in vitro* i produžio vrijeme krvarenje iz kutikule *in vivo*, ali nije izazivao spontana krvarenja.

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

Dasatinib nije pokazao mutageno djelovanje na bakterijske kulture *in vitro* (Amesov test) niti je imao genotoksične efekte u *in vivo* sprovedenom mikronukleusnom testu kod pacova. Dasatinib je *in vitro* imao klastogeno djelovanje na dijeljenje ćelija jajnika kineskog hrčka (CHO ćelije).

Dasatinib nije uticao na plodnost mužjaka i ženki pacova u konvencionalnom ispitivanju plodnosti niti na rani embrionalni razvoj kod pacova, ali je izazvao embrioletalne efekte pri dozama sličnim kliničkim dozama kod ljudi. U ispitivanjima embriofetalnog razvoja, dasatinib je imao embrioletalne efekte sa poslijedičnim smanjenjem veličine legla kod pacova i izazvao promjene u fetalnom skeletu kako pacova, tako i zečeva. Ti su se efekti javili pri dozama koje nisu imale toksične efekte na majku, što znači da dasatinib ima selektivne toksične efekte na reprodukciju od faze implantacije do završetka organogeneze.

Kod miševa je dasatinib izazivao imunosupresiju, koja je zavisila od doze i efikasno se rješavala smanjenjem doze i/ili promjenama u rasporedu doziranja. Dasatinib je imao fototoksični potencijal u jednom *in vitro* ispitivanju na mišjim fibroblastima pomoću testa preuzimanja neutralne crvene boje (engl. *neutral red uptake*). Dasatinib se nije smatrao fototoksičnim *in vivo* poslije oralne primjene pojedinačne doze kod ženki bezdalogog miša, pri čemu je njihova izloženost bila trostruko veća od izloženosti ljudi poslije primjene preporučene terapijske doze (zasnovane na PIK vrijednosti).

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti, pacovi su dobijali oralne doze dasatiniba od 0,3; 1 i 3 mg/kg dnevno. Pri najvišoj dozi nivo izloženosti lijeku u plazmi (PIK) generalno je odgovarao izloženosti ljudi pri preporučenom rasponu početne doze od 100 mg do 140 mg.

Primjećeno je statistički značajno povećanje kombinovane incidence karcinoma pločastih ćelija i papiloma materice i cerviksa ženki koje su dobijale velike doze i adenoma prostate mužjaka koji su primali male doze. Važnost ovih nalaza dobijenih u ispitivanjima kancerogenosti na pacovima za ljude nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

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

Film obloga tablete

Laktoza, monohidrat
Hipromeloza
Titan-dioksid (E171)
Triacetin

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Lijek treba čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Nodriga 20 mg film tablete

Unutrašnje pakovanje lijeka je oPA/Al/PVC/Al blister. Svaki blister sadrži 10 film tableta.
Spoljašnje pakovanje lijeka je kartonska kutija koja sadrži 60 film tableta (6 blistera po 10 film tableta), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

Nodriga 50 mg film tablete

Unutrašnje pakovanje lijeka je oPA/Al/PVC/Al blister. Svaki blister sadrži 10 film tableta.
Spoljašnje pakovanje lijeka je kartonska kutija koja sadrži 60 film tableta (6 blistera po 10 film tableta), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

Nodriga 70 mg film tablete

Unutrašnje pakovanje lijeka je oPA/Al/PVC/Al blister. Svaki blister sadrži 10 film tableta.
Spoljašnje pakovanje lijeka je kartonska kutija koja sadrži 60 film tableta (6 blistera po 10 film tableta), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

Nodriga 100 mg film tablete

Unutrašnje pakovanje lijeka je oPA/Al/PVC/Al blister. Svaki blister sadrži 10 film tableta.
Spoljašnje pakovanje lijeka je kartonska kutija koja sadrži 30 film tableta (3 blistera po 10 film tableta), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

Nodriga 140 mg film tablete

Unutrašnje pakovanje lijeka je oPA/Al/PVC/Al blister. Svaki blister sadrži 10 film tableta.
Spoljašnje pakovanje lijeka je kartonska kutija koja sadrži 30 film tableta (3 blistera po 10 film tableta), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Film tablete sastoje se od jezgra tablete sa film oblogom da se spreči izlaganje zdravstvenih radnika aktivnoj supstanci. Preporučuje se upotreba rukavica od lateksa ili nitrila za odgovarajuće odlaganje prilikom rukovanja tabletama koje se nehotice drobe ili razbiju, kako bi se minimizirao rizik od dermalne izloženosti.

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

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

ALKALOID AD Skopje
Bul. Aleksandar Makedonski br.12,
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Proizvođač gotovog lijeka

ALKALOID AD Skopje
Bul. Aleksandar Makedonski br.12,
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

ALKALOID d.o.o. Sarajevo
Isevića sokak 6, Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Nodriga 20 mg, film tablete, broj dozvole 04-07.3-1-739/21 od 13.09.2022.god
Nodriga 50 mg, film tablete, broj dozvole 04-07.3-1-740/21 od 13.09.2022.god
Nodriga 70 mg, film tablete, broj dozvole 04-07.3-1-741/21 od 13.09.2022.god
Nodriga 100 mg, film tablete, broj dozvole 04-07.3-1-742/21 od 13.09.2022.god
Nodriga 140 mg film tablete, broj dozvole 04-07.3-1-743/21 od 13.09.2022.god

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKE LIJEKA

02. novembar 2023.