

UA/19871/01/01

UA/19871/01/02 171

big 12.01.2023

## КОРОТКИЙ ОГЛЯД ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

### 1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Дазатиніб Зентіва 20 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
Дазатиніб Зентіва 50 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
Дазатиніб Зентіва 70 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
Дазатиніб Зентіва 80 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
Дазатиніб Зентіва 100 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
Дазатиніб Зентіва 140 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

### 2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Дазатиніб Зентіва 20 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить дазатинібу 20 мг.

#### Допоміжні речовини з відомою дією

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 28 мг лактози (у вигляді моногідрату).

Дазатиніб Зентіва 50 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить дазатинібу 50 мг.

#### Допоміжні речовини з відомою дією

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 69 мг лактози (у вигляді моногідрату).

Дазатиніб Зентіва 70 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 70 мг дазатинібу.

#### Допоміжні речовини з відомою дією

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 97 мг лактози (у вигляді моногідрату).

Дазатиніб Зентіва 80 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить дазатинібу 80 мг.

#### Допоміжні речовини з відомою дією

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 111 мг лактози (у вигляді моногідрату).

Дазатиніб Зентіва 100 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить дазатинібу 100 мг.

#### Допоміжні речовини з відомою дією

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 138 мг лактози (у вигляді моногідрату).

*Вересняк*  
**Згідно  
з оригіналом**



Дазатиніб Зентіва 140 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить дазатиніб 140 мг.

Допоміжні речовини з відомою дією

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 194 мг лактози (у вигляді моногідрату).

Повний перелік допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

### 3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Дазатиніб Зентіва 20 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Двоопуклі круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору, діаметром приблизно 5,6 мм, з тисненням «D7SB» з одного боку та «20» з іншого.

Дазатиніб Зентіва 50 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Двоопуклі, овальні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору, довжиною приблизно 11,0 мм і шириною приблизно 6,0 мм, з тисненням «D7SB» з одного боку та «50» з іншого.

Дазатиніб Зентіва 70 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Двоопуклі круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору, діаметром приблизно 9,1 мм, з тисненням «D7SB» з одного боку та «70» з іншого.

Дазатиніб Зентіва 80 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Двоопуклі, трикутні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору, довжиною приблизно 10,4 мм і шириною приблизно 10,6 мм, з тисненням «D7SB» з одного боку та «80» з іншого.

Дазатиніб Зентіва 100 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Двоопуклі, овальні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору, довжиною приблизно 15,1 мм і шириною приблизно 7,1 мм, з тисненням «D7SB» з одного боку та «100» з іншого.

Дазатиніб Зентіва 140 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Двоопуклі круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору, діаметром приблизно 11,7 мм, з тисненням «D7SB» з одного боку та «140» з іншого.

### 4. КЛІНІЧНІ ДАНІ

#### 4.1 Терапевтичні показання

Дазатиніб Зентіва показаний для лікування дорослих пацієнтів із:



*М. М. М. М.*  
Згідно  
з оригіналом

- уперше діагностованим хронічним мієлобластним лейкозом (ХМЛ) із наявністю позитивної філадельфійської хромосоми (Ph<sup>+</sup>) у хронічній фазі;
- ХМЛ у хронічній фазі, фазі акселерації або бластній фазі при резистентності або непереносимості попереднього лікування, що включало іматинібу мезилат;
- гострим Ph-позитивним лімфобластним лейкозом (ГЛЛ) та лімфатичним бластним ХМЛ при резистентності або непереносимості попереднього лікування.

Дазатиніб Зентіва показаний для лікування дітей із:

- уперше діагностованим Ph<sup>+</sup> ХМЛ у хронічній фазі (Ph<sup>+</sup>ХМЛ-ХФ) або Ph<sup>+</sup>ХМЛ-ХФ при резистентності або непереносимості попереднього лікування, що включало іматинібу мезилат;
- уперше діагностованим Ph<sup>+</sup> гострим лімфобластним лейкозом (ГЛЛ) у поєднанні з хіміотерапією.

#### 4.2 Дозування та спосіб застосування

Терапію повинен проводити лікар, який має досвід діагностики та лікування хворих на лейкемію.

##### Дорослі пацієнти

Рекомендована початкова доза при ХМЛ у хронічній фазі – 100 мг дазатинібу 1 раз на добу.

Рекомендована початкова доза при ХМЛ або Ph-позитивному ГЛЛ у фазі акселерації, мієлоїдній або лімфатичній бластній фазі (прогресуючій фазі) становить 140 мг 1 раз на добу (див. розділ «Особливості застосування»).

##### Діти (Ph<sup>+</sup>ХМЛ у хронічній фазі та Ph<sup>+</sup> ГЛЛ)

Дозування препарату Дазатиніб Зентіва для дітей та підлітків здійснюється з урахуванням маси тіла (див. Таблицю 1). Дазатиніб Зентіва застосовувати перорально 1 раз на добу у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Дозу слід перераховувати кожні 3 місяці на підставі змін маси тіла або частіше, якщо це необхідно. Застосування таблеток не рекомендується дітям з масою тіла менше 10 кг. Підвищення або зменшення дози рекомендується на основі індивідуальної реакції пацієнта та переносимості. Немає досвіду лікування дазатинібом дітей віком до 1 року.

Таблетки, вкриті оболонкою, дазатинібу та порошок дазатинібу для пероральної суспензії не є біоеквівалентними. Пацієнти, які можуть ковтати таблетки та бажають перейти з порошку дазатинібу для пероральної суспензії на дазатиніб у таблетках, або пацієнти, які не можуть ковтати таблетки та бажають перейти з таблеток на пероральну суспензію, можуть це зробити за умови правильного дозування. дотримуються рекомендації щодо лікарської форми.

Рекомендована початкова добова доза таблеток Дазатиніб Зентіва для дітей наведена в таблиці 1.

#### Рекомендації щодо дозування дазатинібу дітям зазначені у Таблиці 1.

Дозування дазатинібу дітям з Ph <sup>+</sup> ХМЛ у хронічній фазі або Ph <sup>+</sup> ГЛЛ	
Маса тіла (кг) <sup>a</sup>	Добова доза (мг)

*переклад*  
Згідно  
з оригіналом



Від 10 до 20 кг	40 мг
Від 20 до 30 кг	60 мг
Від 30 до 45 кг	70 мг
Від 45 кг	100 мг

<sup>a</sup> Таблетка не рекомендована пацієнтам з масою тіла менше 10 кг; для цих пацієнтів слід використовувати порошок для пероральної суспензії.

#### *Тривалість лікування*

Під час проведення клінічних досліджень лікування дазатинібом дорослих із Rh+ХМЛ у хронічній фазі, фазі акселерації або бластній фазі, Rh+ГЛЛ та дітей з Rh+ХМЛ у хронічній фазі тривало до моменту прогресування хвороби або непереносимості пацієнтом. Ефект припинення лікування довготривалого захворювання після досягнення цитогенетичної або молекулярної відповіді [у тому числі повної цитогенетичної відповіді (ПЦВ), великої молекулярної відповіді (ВМВ) та молекулярної відповіді MR4.5] не досліджувався.

Під час проведення клінічних досліджень лікування дітей із Rh + ГЛЛ дазатиніб протягом максимум 2 років безперервно додавали до базової хіміотерапії. Пацієнтам, яким буде застосована подальша трансплантація стовбурових клітин, дазатиніб можна застосовувати протягом додаткового року після трансплантації.

Необхідна доза формується комбінацією з таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 20 мг, 50 мг, 70 мг та 140 мг. Рекомендується збільшити або зменшити дозу відповідно до реакції або переносимості пацієнта.

#### *Збільшення дози*

Під час проведення клінічних досліджень дорослих пацієнтів із ХМЛ та Rh+ ГЛЛ, підвищувати дозу до 140 мг 1 раз на добу (при хронічній фазі ХМЛ) або 180 мг 1 раз на добу (при прогресуючій фазі ХМЛ або Rh+ ГЛЛ) дозволялося для тих пацієнтів, які не мали гематологічної або цитогенетичної відповіді при рекомендованій початковій дозі.

Рекомендації щодо підвищення доз дітям з Rh+ХМЛ у хронічній фазі, які не досягли гематологічної, цитогенетичної та молекулярної відповіді при рекомендованій початковій дозі, і які переносять лікування, представлені у Таблиці 2.

**Таблиця 2. Підвищення дози дітям з Rh+ХМЛ у хронічній фазі**

<b>Доза (максимальна доза на добу)</b>	
Початкова доза	Підвищена доза
40 мг	50 мг
60 мг	70 мг
70 мг	90 мг
100 мг	120 мг

Підвищення дози не рекомендується дітям з Rh+ ГЛЛ, оскільки дазатиніб застосовується в комбінації з хіміотерапією у цих пацієнтів.

#### *Коригування дози у випадку виникнення побічних реакцій.*

#### *Мієлосупресія*

Під час проведення клінічних досліджень мієлосупресія додалася шляхом тимчасового припинення лікування, зменшення дози або припинення лікування. У разі необхідності використовували переливання тромбоцитів та еритроцитів. Гемопоетичний використовували у пацієнтів зі стійкою мієлосупресією .

Рекомендації щодо модифікації доз дорослим представлені у Таблиці 3.

*Сергій*  
**Згідно  
 з оригіналом**





Таблиця 3. Дозування залежно від рівня нейтропенії та тромбоцитопенії у дорослих

Клінічна форма та початкова доза	Критично граничний рівень нейтропенії та тромбоцитопенії	Алгоритм дій (по пунктах)
ХМЛ хронічна фаза, початкова доза – 100 мг 1 раз на добу	АКН $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцити $< 50 \times 10^9/\text{л}$	<p>1) Припинити лікування, поки не досягнуть рівня:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• АКН <math>\geq 1 \times 10^9/\text{л}</math>;</li> <li>• тромбоцити <math>\geq 50 \times 10^9/\text{л}</math>.</li> </ul> <p>2) Відновити лікування початковою дозою.</p> <p>3) Якщо рівень тромбоцитів <math>&lt; 25 \times 10^9/\text{л}</math> та/або рівень АКН знову зменшився до <math>&lt; 0,5 \times 10^9/\text{л}</math> протягом не менше 7 діб, в такому випадку повернутися до дій, зазначених у пункті 1, після чого продовжити лікування з дози 80 мг 1 раз на добу для другого епізоду, для третього епізоду зменшити дозу до 50 мг 1 раз на добу (для нововиявлених пацієнтів) або припинити (при резистентності або непереносимості попередньої терапії, включаючи іматиніб)</p>
ХМЛ акселерація, бластний криз та $\text{Ph}^+\text{TLL}$ , початкова доза- 140 мг один раз на добу	АКН $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцити $< 50 \times 10^9/\text{л}$	<p>1) З'ясувати, чи не спричинена цитопенія лейкозом (пункція або біопсія кісткового мозку).</p> <p>2) Якщо цитопенія не пов'язана з лейкозом, припинити лікування, доки рівень не досягне:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• АКН <math>\geq 1 \times 10^9/\text{л}</math>;</li> <li>• тромбоцитів <math>\geq 20 \times 10^9/\text{л}</math>,</li> </ul> <p>після чого продовжити лікування початковою дозою.</p> <p>3) Якщо цитопенія з'явилася знову, повторити дії пункту 1 та подовжити лікування з меншої дози – 100 мг один раз на добу (другий епізод), та 80 мг один раз на добу (третій епізод).</p>

*реєстрація*  
**Згідно з оригіналом**



4) Якщо цитопенія пов'язана з лейкозом, слід підвищити дозу до 180 мг один раз на добу.

АКН – абсолютна кількість нейтрофілів

**Таблиця 4. Дозування залежно від рівня нейтропенії та тромбоцитопенії у дітей з Rh+ХМЛ у хронічній фазі**

	Доза (максимальна доза на добу)			
	Вихідна початкова доза	Однорівневе зниження дози	Дворівневе зниження дози	
<p>1. Якщо цитопенія зберігається більше 3-х тижнів, з'ясувати, чи не спричинена цитопенія лейкозом (пункція або біопсія кісткового мозку).</p> <p>2. Якщо цитопенія не пов'язана з лейкозом, припинити лікування, поки рівень не досягне: АКН <math>\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}</math> і тромбоцити <math>\geq 75 \times 10^9/\text{л}</math>, після чого продовжити лікування початковою дозою або зменшеною дозою.</p> <p>3. Якщо цитопенія з'явилася знову, повторно з'ясувати, чи не спричинена цитопенія лейкозом (пункція або біопсія кісткового мозку) і відновити лікування зменшеною дозою.</p>	Таблетки	40 мг	20 мг	*
		60 мг	40 мг	20 мг
		70 мг	60 мг	50 мг
		100 мг	80 мг	70 мг

АКН – абсолютна кількість нейтрофілів

\*менша доза таблетки недоступна

При появі нейтропенії або тромбоцитопенії ступеня  $\geq 3$  при лікуванні дітей з Rh+ХМЛ у хронічній фазі, яка повторюється під час повної гематологічної відповіді, застосування дазатинібом повинно бути припинено, і згодом може бути відновлено з меншої дози. Тимчасове зниження дози для проміжних ступенів цитопенії слід здійснювати у разі необхідності.

Дітям із Rh+ ГЛЛ модифікація дози не рекомендується у випадках гематологічної відповіді від 1 до 4 ступеня. Якщо нейтропенія та/або тромбоцитопенія призводять до перерви наступного етапу лікування більш ніж на 14 днів, застосування дазатинібом відновити на тому ж рівні дози, як тільки розпочнеться наступний етап лікування. Якщо нейтропенія та/або тромбоцитопенія зберігаються, а наступний етап лікування неможливо розпочати протягом 14 днів, слід знизити дозу до наступного рівня.

*Мерцелас*  
Згідно  
з оригіналом



ще на 7 днів. для оцінки клітинності та відсотка бластів необхідно виконати оцінку кісткового мозку. Якщо клітинність кісткового мозку становить <10 %, лікування дазатинібом слід припинити до АКН >500/мкл ( $0.5 \times 10^9/\text{л}$ ), після чого лікування може бути відновлено на повну дозу. Якщо клітинність кісткового мозку становить >10 %, може бути розглянуто поновлення лікування дазатинібом.

#### Негематологічні побічні реакції

У випадку виникнення помірної негематологічної побічної реакції 2 ступеня під час застосування дазатинібу лікування необхідно призупинити до моменту усунення побічної реакції або до повернення до початкового стану. Якщо побічна реакція виникла вперше, дозу необхідно відновити, але, якщо побічна реакція повторюється, то дозу необхідно зменшити. У випадку виникнення тяжкої негематологічної побічної реакції 3 або 4 ступеня під час застосування дазатинібу лікування необхідно виключити до моменту усунення побічної реакції. Потім лікування можна відновити, у разі необхідності, зменшивши дозу залежно від початкового ступеня тяжкості побічної реакції. Для пацієнтів із ХМЛ у хронічній фазі, які отримували 100 мг препарату 1 раз на добу, рекомендується зменшити дозу до 80 мг 1 раз на добу з наступним зменшенням з 80 мг до 50 мг 1 раз на добу у разі необхідності. Для пацієнтів із ХМЛ або Rh-позитивним ГЛЛ у прогресуючій фазі, які отримували 140 мг препарату 1 раз на добу, рекомендується зменшити дозу до 100 мг 1 раз на добу з наступним зменшенням з 100 мг до 50 мг 1 раз на добу у разі необхідності. Для дітей із ХМЛ у хронічній фазі з негематологічними побічними реакціями слід дотримуватися рекомендацій щодо зменшення дози дазатинібу як для гематологічних побічних реакцій, описаних вище. Для дітей із Rh+ ГЛЛ з негематологічними побічними реакціями, у разі необхідності, слід дотримуватися одного рівня зниження дози відповідно до рекомендацій щодо зменшення дози для описаних вище гематологічних побічних реакцій.

#### Плевральний випіт

У випадку діагностування плеврального випоту застосування дазатинібу необхідно призупинити до зникнення симптомів або повернення пацієнта до початкового стану. Якщо криз не минає протягом близько одного тижня, необхідно розглянути необхідність проходження курсу застосування діуретиків або кортикостероїдів або одночасно обох (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Після проходження першого кризу необхідно розглянути можливість поновлення застосування дазатинібу у тому самому дозуванні. Після проходження наступного кризу необхідно розглянути можливість поновлення застосування дазатинібу, зменшивши дозування на один рівень. Після проходження тяжкого кризу (3 або 4 ступеня) лікування можна поновити у разі необхідності, зменшивши дозу залежно від початкової тяжкості побічної реакції.

#### Зменшення дози для одночасного застосування сильних інгібіторів СYP3A4

Слід уникати одночасного застосування сильних інгібіторів СYP3A4 і грейпфрутового соку з Дазатиніб Зентіва (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо можливо, слід обрати альтернативний супутній препарат без потенціалу або з мінімальним інгібуванням ферменту. Якщо Дазатиніб Зентіва необхідно вводити з сильним інгібітором СYP3A4, необхідно розглянути зменшення дози до:

- 40 мг на добу для пацієнтів, які приймають дозу дазатинібу 140 мг щодня;
- 20 мг на добу для пацієнтів, які приймають дозу дазатинібу 100 мг щодня;
- 20 мг на добу для пацієнтів, які приймають дозу дазатинібу 70 мг щодня.



*переклад*  
**Згідно  
 з оригіналом**

Для пацієнтів, які приймають Дазатиніб Зентіва 60 мг або 40 мг на добу, необхідно розглянути припинення застосування Дазатиніб Зентіва до закінчення прийому інгібітора СYP3A4 або переходу на більш низьку дозу. Починати застосовувати Дазатиніб-Вісту повторно слід через 1 тиждень після закінчення прийому інгібітора СYP3A4.

Ці знижені дози дазатинібу передбачають коригування площі під кривою (AUC) до діапазону, що спостерігалася без застосування інгібіторів СYP3A4; однак клінічні дані з цих коригувань дози у пацієнтів, які отримують сильні інгібітори СYP3A4, недоступні. Якщо дазатиніб погано переноситься після зменшення дози, необхідно або відмінити застосування сильного інгібітора СYP3A4, або припинити застосування Дазатиніб-Вісти до закінчення прийому інгібітора. Збільшувати дозу Дазатинібу-Вісти слід через 1 тиждень після закінчення прийому інгібітора СYP3A4.

#### Особливі групи пацієнтів

##### Пацієнти літнього віку

Для цих пацієнтів не спостерігаються клінічно важливі фармакокінетичні відмінності, пов'язані з віком. Немає необхідності в рекомендації особливого дозування для пацієнтів літнього віку.

##### Печінкова недостатність

Пацієнти з печінковою недостатністю легкого, помірного або тяжкого ступеня можуть отримувати рекомендовану початкову дозу. Проте, таким пацієнтам необхідно вживати дазатиніб з обережністю (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

##### Порушення функції нирок

Не проводили клінічних досліджень щодо застосування дазатинібу пацієнтам зі зниженою функцією нирок (дослідження пацієнтів з уперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі виключало пацієнтів із концентрацією креатиніну сироватки крові більш ніж у 3 рази максимуму нормального діапазону значень, та дослідження пацієнтів із ХМЛ у хронічній фазі з резистивністю або непереносимістю попереднього лікування, що включало іматиніб, виключало пацієнтів із концентрацією креатиніну сироватки крові > ніж у 1,5 рази максимуму нормального діапазону значень). У зв'язку з тим, що нирковий кліренс дазатинібу та його метаболіт становить < 4 %, зниження загального кліренсу не очікується у пацієнтів із нирковою недостатністю.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Дазатиніб Зентіва застосовувати перорально.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, не можна подрібнювати, розрізати або розжовувати, щоб підтримувати однорідність дозування та мінімізувати ризик впливу на шкіру; їх необхідно ковтати цілком. Таблетки, вкриті оболонкою, не слід диспергувати, оскільки експозиція у пацієнтів, які приймають дисперговані таблетки, нижча, ніж у пацієнтів, які ковтають цілу таблетку. Порошок дазатинібу для пероральної суспензії також доступний для пацієнтів з Ph+ CML-CP і Ph+ ALL, а також для дорослих пацієнтів з CML-CP, які не можуть ковтати

Дазатиніб Зентіва не слід приймати разом з грейпфрутом або грейпфрутовими соками (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*переклад*  
**Згідно  
 з оригіналом**





### Мієлосупресія

Лікування дазатинібом може спричинити появу анемії, нейтропенії та тромбоцитопенії. Такі реакції найперше та найчастіше виникають у пацієнтів із ХМЛ або Rh-позитивним ГЛЛ у прогресуючій фазі, ніж у пацієнтів із ХМЛ у хронічній фазі. Пацієнти з ХМЛ або Rh-позитивним ГЛЛ у прогресуючій фазі повинні здавати клінічний аналіз крові 1 раз на тиждень перші 2 місяці, а потім 1 раз на місяць, або відповідно до клінічних показників. Пацієнтам з ХМЛ у хронічній фазі слід здавати клінічний аналіз крові кожні 2 тижні протягом 12 тижнів, потім кожні 3 місяці, або відповідно до клінічних показників. Мієлосупресія в цілому є оборотною і зазвичай долається шляхом тимчасового припинення застосування дазатинібу або шляхом зменшення дозування (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

### Кровотеча

Серед пацієнтів із ХМЛ у хронічній фазі (n=548), 5 пацієнтів (1 %), які приймали дазатиніб, мали кровотечі 3 або 4 ступеня. Під час проведення клінічних досліджень у пацієнтів із ХМЛ у прогресуючій фазі, які приймали рекомендовану дозу препарату дазатиніб (n=304), важкий крововилив у центральну нервову систему (ЦНС) тяжкого ступеня виникав в 1 % пацієнтів. Один випадок був летальним, пов'язаний із тромбоцитопенією 4 ступеня за загальними критеріями токсичності (ЗКТ). Кровотеча зі шлунково-кишкового тракту 3 або 4 ступеня виникла у 6 % пацієнтів із ХМЛ у прогресуючій фазі, що загалом потребувало призупинення лікування та переливання крові. Інші кровотечі 3 або 4 ступеня виникли у 2 % пацієнтів із ХМЛ у прогресуючій фазі. Більшість побічних реакцій у вигляді кровотеч у цих пацієнтів в основному були пов'язані з тромбоцитопенією 3 або 4 ступеня (див. розділ «Побічні реакції»). Окрім того, аналіз тромбоцитів в умовах *in vitro* та *in vivo* свідчить, що лікування дазатинібом оберотно діє на активацію тромбоцитів.

Необхідно бути обережними, якщо пацієнти повинні застосовувати лікарські засоби, які знижують функцію тромбоцитів, або антикоагулянти.

### Затримка рідини

Дазатиніб здатний спричиняти затримку рідини. На III етапі клінічних досліджень пацієнтів з уперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі у 13 пацієнтів (5 %) групи, яка лікувалася дазатинібом, було виявлено затримку рідини 3 або 4 ступеня, а також у 2 пацієнтів (1 %) групи, яка лікувалася іматинібом, через якнайменше 60 місяців контролю у динаміці (див. розділ «Побічні реакції»). Серед усіх пацієнтів, які лікувалися дазатинібом та мали ХМЛ у хронічній фазі, затримка рідини тяжкого ступеня виникла у 32 пацієнтів (6 %), які приймали дазатиніб у рекомендованій дозі (n=548). Під час проведення клінічних досліджень пацієнтів із ХМЛ у прогресуючій фазі, які приймали дазатиніб у рекомендованій дозі (n=304), затримка рідини 3 або 4 ступеня спостерігалася у 8 % пацієнтів, у тому числі плевральний та перикардіальний випіт 3 або 4 ступеня у 7 % та 1 % пацієнтів, відповідно. Серед цих пацієнтів було виявлено набряк легенів та легенеvu гіпертензію 3 або 4 ступеня по 1 %, відповідно.

Пацієнтам із симптомами, схожими на плевральний випіт, такими як задишка або сухий кашель, необхідно зробити рентген грудної клітини. Плевральний випіт 3 або 4 ступеня може потребувати взяття плевральної пункції та проведення кисневої терапії. Побічними реакціями у вигляді затримки рідини зазвичай долаються додатковими лікувальними засобами, які відносяться до діуретиків та короткострокових курсів застосування стероїдів (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). У пацієнтів літнього віку (від 65 років і старших) слід бути обережними, якщо пацієнти повинні застосовувати лікарські засоби, які знижують функцію тромбоцитів, або антикоагулянти.

Згідно  
з оригіналом



ніж у молодших пацієнтів. може виникнути плевральний випіт, задишка, кашель, перикардіальний випіт та хронічна серцева недостатність. тому вони потребують особливого спостереження.

#### Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ)

ЛАГ (легенева артеріальна гіпертензія, підтверджена зондуванням правих відділів серця) може виникнути під час лікування дазатинібом (див. розділ «Побічні реакції»). У цих випадках ЛАГ виникала після початку лікування дазатинібом, у тому числі після більше 1 року лікування.

Пацієнтів необхідно перевірити на ознаки та симптоми відповідного захворювання серця та легенів до початку лікування дазатинібом. Ехокардіографію необхідно зробити на початку лікування кожного пацієнта з симптомами захворювання серця та враховувати це для пацієнтів з факторами ризику виникнення захворювання серця та легенів. Пацієнтів, які мають задишку та відчувають втоми після початку лікування, необхідно перевірити на загальні причини захворювання, у тому числі плевральний випіт, набряк легенів, анемію або інфільтрацію легенів. Відповідно до рекомендацій з усунення негематологічних побічних реакцій (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), під час такої перевірки необхідно зменшити дозу дазатинібому або призупинити лікування. Якщо не буде знайдено пояснення, або якщо після зменшення дози чи призупинення лікування не настає покращення, необхідно розглянути можливість діагностування ЛАГ. Діагностичний підхід повинен відповідати стандартним практичним методикам. Якщо підтверджується ЛАГ, то застосування дазатинібому необхідно припинити. Наступні дії повинні відповідати стандартним практичним методикам. Покращення гемодинаміки та клінічних показників спостерігалися у пацієнтів з ЛАГ, які лікувалися дазатинібом, після припинення лікування даним препаратом.

#### Подовження інтервалу QT

Результати дослідження в умовах *in vitro* стверджують, що дазатиніб може продовжувати кардіальну вентрикулярну реполяризацію (інтервал QT). Серед 258 пацієнтів, які лікувалися дазатинібом, та 258 пацієнтів, які лікувалися іматинібом, через якнайменше 60 місяців контролю у динаміці на III етапі дослідження вперше діагностованого ХМЛ у хронічній фазі, 1 пацієнт (< 1 %) у кожній групі мав продовжений інтервал QT як побічну реакцію. Зміни медіани в інтервалі QT з коригуванням за формулою Фредеріка відносно базового значення становили 3,0 мсек у пацієнтів, які лікувалися дазатинібом, на відміну від 8,2 мсек у пацієнтів, які лікувалися іматинібом. В одного пацієнта (< 1 %) у кожній групі був інтервал QT з коригуванням за формулою Фредеріка > 500 мсек. Серед 865 пацієнтів із лейкемією, які лікувалися дазатинібом, на II етапі клінічних досліджень, середні зміни відносно базового значення інтервалу коригованого QT за методом Фредеріка (QTcF) становили 4–6 мсек; найвищий 95 % довірчий діапазон усіх середніх змін відносно базового значення становив < 7 мсек (див. розділ «Побічні реакції»).

Із 2182 пацієнтів із резистентністю або непереносимістю попереднього лікування, що включало іматиніб, які отримували дазатиніб під час клінічних досліджень, 15 (1 %) мали подовження коригованого інтервалу QT як побічну реакцію. 21 пацієнт (1 %) мав QTcF > 500 мсек.

Дазатиніб необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам, які мають або можуть мати подовження коригованого інтервалу QT. До таких пацієнтів відносять осіб з гіпокаліємією або гіпомagneмією, пацієнти з вродженим синдромом подовженого інтервалу QT, пацієнти, які приймають антиаритмічні лікарські засоби або інші лікарські засоби, що

*переклад*  
**Згідно  
 з оригіналом**



сприяють подовженню інтервалу QT, а також отримують кумулятивну антрациклінову терапію у високих дозах. Необхідно усунути гіпокаліємію або гіпомагніємію до застосування дазатинібу.

#### Побічні реакції з боку серця

Дазатиніб вивчали у рандомізованому клінічному дослідженні 519 пацієнтів з уперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі, включаючи пацієнтів, які раніше мали серцеві захворювання. Серцеві побічні реакції у вигляді хронічної серцевої недостатності/порушеннями функції серця, перикардіального випоту, аритмії, відчуття прискороного серцебиття, подовження інтервалу QT та інфаркту міокарда (у тому числі летального) були виявлені серед пацієнтів, які застосовували дазатиніб. Кардіальні побічні реакції найчастіше виникали у пацієнтів з факторами ризику або наявністю в анамнезі серцевих захворювань. Необхідно уважно спостерігати за пацієнтами з факторами ризику (наприклад, підвищений артеріальний тиск, гіперліпідемія, діабет) або з наявністю в анамнезі серцевих захворювань (наприклад, раніше було черезшкірне коронарне втручання, зафіксована ішемічна хвороба серця) на наявність клінічних ознак або симптомів, які вказують на дисфункцію серця, таких як біль у грудях, задишка та підвищене потовиділення.

Якщо з'являються ці клінічні ознаки або симптоми, лікарям слід призупинити застосування дазатинібу та розглянути необхідність альтернативного лікування ХМЛ. Після усунення проблеми, необхідно зробити функціональний аналіз, перш ніж відновити лікування дазатинібом. Дазатиніб можна продовжити приймати у початковій дозі при побічних реакціях легкого/середнього ступеня ( $\leq 2$  ступеня) та зі зменшеною дозою при побічних реакціях тяжкого ступеня ( $\geq 3$  ступеня) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Необхідно періодично спостерігати за пацієнтами, які продовжують лікування.

Пацієнти з неконтрольованими або серйозними серцево-судинними захворюваннями у клінічних дослідженнях участі не приймали.

#### Тромботична мікроангіопатія (ТМА)

Інгібітори тирозинкінази BCR-ABL були пов'язані з тромботичною мікроангіопатією (ТМА) (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо у пацієнта, який застосовує Дазатиніб-Віста, з'являються лабораторні або клінічні дані, пов'язані з ТМА, лікування Дазатиніб Зентіва слід припинити, і необхідно зробити ретельну оцінку ТМА, включаючи активність ADAMTS13 і визначення анти-ADAMTS13-антитіл. Якщо анти-ADAMTS13-антитіло підвищується у поєднанні з низькою активністю ADAMTS13, лікування S Дазатиніб Зентіва не слід продовжувати.

#### Реактивація гепатиту В

Реактивація гепатиту В у пацієнтів, які є хронічними носіями цього вірусу, виникла після отримання ними інгібіторів тирозинкінази BCR-ABL. Деякі випадки призводили до гострої печінкової недостатності або фульмінантного гепатиту, що призвело до пересадки печінки або летального наслідку.

Пацієнти повинні пройти перевірку на HBV-інфекцію до початку лікування дазатинібом. Пацієнтам, які мають позитивні результати серологічних досліджень гепатиту В (включаючи тих, що мають захворювання в активній формі), а також пацієнтам, які отримали позитивний результат перевірки на HBV-інфекцію під час лікування, необхідно проконсультиватися у спеціаліста до початку лікування. Необхідно ретельно спостерігати за носіями вірусу гепатиту В, яким потребують лікування дазатинібом, на наявність у них ознак та симптомів реактивації гепатиту В.

*переклад*  
Згідно  
з оригіналом





інфекції протягом лікування та декількох місяців після його завершення (див. розділ «Побічні реакції»).

Вплив на ріст і розвиток у дітей

Під час проведення клінічних досліджень у період лікування дітей з Rh + ХМЛ у хронічній фазі з резистентністю або непереносимістю попереднього лікування, що включало імаїнібу мезилат, та у період лікування дітей з Rh + ХМЛ у хронічній фазі після принаймні 2 років лікування, було отримано інформацію про побічні явища, пов'язані з ростом і розвитком кісток у 6 (4,6 %) пацієнтів, один з випадків відноситься до тяжкої інтенсивності (клас 3 затримки росту). Ці 6 випадків включали випадки епіфізів із затримкою злиття, остеопенії, затримки росту і гінекомастії. Ці явища важко зв'язати з хронічними захворюваннями, такими як ХМЛ, вони вимагають тривалого спостереження.

Під час проведення клінічних досліджень дазатинібу у поєднанні з хіміотерапією у дітей з нововиявленим Rh+ ГЛЛ після максимум 2 років лікування побічні ефекти, пов'язані з ростом і розвитком кісток, були зареєстровані у 1 (0,6 %) пацієнта. Цей випадок був остеопенією І ступеня.

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить моногідрат лактози. Пацієнтам із рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, загальною лактазною недостатністю або порушенням всмоктування лактози-галактози не можна приймати цей лікарський засіб.

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію, тобто практично «без натрію».

#### 4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Діючі речовини, які можуть збільшити концентрацію дазатинібу в плазмі крові

Результати досліджень *in vitro* показали, що дазатиніб є субстратом СYP3A4. Одночасне застосування дазатинібу з лікарськими засобами або речовинами, які сильно пригнічують СYP3A4 (наприклад, кетоконазол, ітраконазол, еритроміцин, кларитроміцин, ритонавір, телітроміцин, грейпфрутовий сік), може підвищити концентрацію дазатинібу у плазмі крові. Тому пацієнтам, які приймають дазатиніб, не рекомендовано систематично приймати лікарські засоби, які є потужними інгібіторами СYP3A4.

При клінічно значущих концентраціях зв'язок дазатинібу з білками плазми крові становить близько 96 % за результатами експериментів *in vitro*. Досліджень взаємодії дазатинібу з іншими лікарськими засобами, які зв'язуються з білками крові, не проводили. Можливість переміщення та його клінічне значення невідомі.

Діючі речовини, які можуть зменшити концентрацію дазатинібу в плазмі крові

Коли дазатиніб застосовували після 8 щоденних вечірніх прийомів 600 мг рифампіцину, потужного індуктору СYP3A4, площа під фармакокінетичною кривою дазатинібу зменшилася на 82 %. Інші лікарські засоби, які індують дію СYP3A4 (наприклад, дексаметазон, карбамазепін, фенобарбітал або рослинні засоби, які містять звіробій звичайний) також збільшити метаболізм та зменшити концентрацію дазатинібу у плазмі крові. Одночасне застосування потужних індукторів СYP3A4 із дазатинібом не



*переклад*  
Згідно  
з оригіналом

Пацієнтам, яким показаний рифампіцин або інші індуктори CYP3A4, потрібно застосовувати альтернативні лікарські засоби з меншою ферментативною дією. Допускається одночасне застосування дексаметазону, слабкого індуктора CYP3A4, з дазатинібом: Прогнозується, що AUC дазатинібу зменшиться приблизно на 25 % при одночасному застосуванні дексаметазону, що, імовірно, не буде клінічно значущим.

Блокатори H<sub>2</sub>-рецепторів та інгібітори протонного насоса

Довготривале пригнічення секреції соляної кислоти блокаторами H<sub>2</sub>-рецепторів або інгібіторами протонного насоса (наприклад, фамотидином та омепразолом) може зменшувати концентрацію дазатинібу. Під час проведення дослідження 1 дози на здорових добровольцях застосування фамотидину за 10 годин до прийому 1 дози дазатинібу зменшило дію дазатинібу на 61 %. Необхідно розглянути можливість застосування антацидних засобів замість блокаторів H<sub>2</sub>-рецепторів або інгібіторів протонного насоса для пацієнтів, які проходять лікування препаратом Дазатиніб Зентіва (див. розділ «Особливості застосування»).

Антацидні засоби

Неклінічні дані показують, що розчинність дазатинібу залежить від кислотності. У здорових пацієнтів, одночасне застосування антацидних засобів у вигляді Алмагелю з дазатинібом зменшило площу під фармакокінетичною кривою однієї дози дазатинібу на 55 %, а максимальну його концентрацію у плазмі крові на 58 %. Проте, коли антацидні засоби приймали за 2 години до однієї дози дазатинібу, важливих змін у концентрації дазатинібу або його дії не спостерігалося. Таким чином, антацидні засоби можна приймати до 2 годин до або через 2 години після застосування дазатинібу (див. розділ «Особливості застосування»).

Діючі речовини, концентрацію вмісту яких у плазмі крові може змінювати дазатиніб

Одночасне застосування дазатинібу та субстрату CYP3A4 може збільшити дію субстрату CYP3A4. Під час проведення дослідження здорових добровольців, одна 100 мг доза дазатинібу збільшила площу під фармакокінетичною кривою та максимальну концентрацію симвастатину, відомого субстрата CYP3A4, на 20 % та 37 % відповідно. Не можна виключати того, що буде спостерігатися більший ефект після декількох доз дазатинібу. Тому субстрати CYP3A4, які мають вузьку ширину терапевтичної дії (наприклад, астемізол, терфенадин, цисаприд, пімозид, хінідин, бепридил або ергоалкалоїди [ерготамін, дигідроерготамін]) необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують дазатиніб (див. розділ «Особливості застосування»).

Результати досліджень *in vitro* свідчать про існування потенційного ризику взаємодії з субстратами CYP2C8, такими як глітазони.

Діти

Дослідження взаємодії дазатинібу з іншими лікарськими засобами проводили тільки у дорослих.



*Меркел 1409*  
**Згідно  
 з оригіналом**

#### 4.6 Фертильність, вагітність та лактація

##### Жінки, які можуть завагітніти/контрацепція жінок та чоловіків

Жінкам та чоловікам репродуктивного віку слід вживати ефективні заходи для запобігання вагітності протягом лікування.

##### Вагітність

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність дазатинібу. Було виявлено, що дазатиніб викликає уроджені вади, включаючи дефекти нервової трубки, і шкідливі фармакологічні ефекти на плід при застосуванні у період вагітності.

##### Дазатиніб Зентіва не слід використовувати у період вагітності.

У період вагітності дазатиніб можна застосовувати тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Якщо дазатиніб використовувати у період вагітності, пацієнтка повинна бути поінформована про потенційний ризик для плода.

##### Період годування груддю.

Інформація про проникнення дазатинібу у грудне молоко людини або тварин недостатня. Наявні фізико-хімічні і фармакодинамічні/токсикологічні дані про дазатиніб вказують на проникнення у грудне молоко, і ризик для немовляти не може бути виключений.

У період застосування дазатинібу годування груддю слід припинити.

##### Фертильність

Дослідження на щурах жіночої та чоловічої статі показали, що дазатиніб не впливає на їх фертильність.

Чоловікам рекомендується проконсультуватися у спеціаліста про можливість консервації сперми до початку терапії у зв'язку з можливим впливом дазатинібу на фертильність.

#### 4.7 Вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами

Дазатиніб Зентіва має незначний вплив на здатність керувати автомобілем та роботу з потенційно небезпечними механізмами. Пацієнтів слід попередити, що вони можуть відчувати побічні реакції, такі як запаморочення або помутніння зору під час лікування дазатинібом. Тому слід дотримуватися обережності при керуванні автомобілем або роботі з потенційно небезпечними механізмами.

#### 4.8 Побічні реакції

##### Результати досліджень з безпеки.

Нижче надані результати свідчать про дію дазатинібу у 2900 пацієнтів, які приймали участь у клінічних дослідженнях, серед яких 324 пацієнти з уперше діагнованим ХМЛ у хронічній фазі та 2388 пацієнтів із ХМЛ або Ph-позитивним ГЛЛ у хронічній або прогресивній резистентністю або непереносимістю іматинібу. Медіана тривалості лікування дазатинібом становила 19,2 місяця (діапазон 0–93,2 місяця).

*переклад з*  
**Згідно  
 з оригіналом**





Загальний профіль безпеки дазатинібу при застосуванні у дітей з Rh + ХМЛ у хронічній фазі був схожий з профілем у дорослих, за винятком відсутності даних по перикардіальному випоту, плевральному випоту, набряку легенів або легеневої гіпертензії у дітей. Зі 130 дітей із ХМЛ у хронічній фазі які отримували дазатиніб, 2 (1,5 %) відчували побічні реакції, що призвели до припинення лікування.

Під час проведення клінічних досліджень та післяреєстраційних досліджень, у пацієнтів, які застосовували дазатиніб, були виявлені наступні побічні реакції, крім відхилень лабораторних показників від норми (Таблиця 5). Ці реакції представлені за класом системи органів та за частотою проявів. Частота виникнення побічних реакцій класифікована наступним чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ) та дуже рідко ( $< 1/10000$ ). У межах кожної групи частоти побічні реакції наведені у порядку зменшення їх тяжкості.

Таблиця 5.

<b>Інфекції та інвазії</b>	
<i>Дуже часто</i>	інфекція (в тому числі бактеріальна, вірусна, грибова, неуточнена)
<i>Часто</i>	пневмонія (в тому числі бактеріальна, вірусна і грибова), інфекція/запалення верхніх дихальних шляхів, герпесвірусна інфекція (включаючи цитомегаловірус –ЦМВ), ентероколітна інфекція, сепсис (у тому числі незвичайні випадки з летальними наслідками)
<i>Частота невідома</i>	реактивація гепатиту В
<b>З боку крові та лімфатичної системи</b>	
<i>Дуже часто</i>	мієлосупресія (включаючи анемію, нейтропенію, тромбоцитопенію)
<i>Часто</i>	фебрильна нейтропенія
<i>Нечасто</i>	лімфаденопатія, лімфопенія
<i>Рідко</i>	справжня еритроцитарна аплазія
<b>З боку імунної системи</b>	
<i>Нечасто</i>	гіперчутливість (у тому числі вузликова еритема)
<i>Рідко</i>	анафілактичний шок
<b>З боку ендокринної системи</b>	
<i>Нечасто</i>	гіпотиреоз
<i>Рідко</i>	гіпертиреоз, тиреоїдит
<b>З боку обміну речовин та харчування</b>	
<i>Часто</i>	порушення апетиту <sup>а</sup> , гіперурикемія
<i>Нечасто</i>	синдром лизису пухлини, дегідратація, гіпоальбумінемія, гіперхолестеринемія
<i>Рідко</i>	цукровий діабет
<b>Порушення психіки</b>	

*переклад*  
Згідно  
з оригіналом





<i>Рідко</i>	легенева емболія, гострий респіраторний дистрес-синдром
<i>Частота невідома</i>	інтерстиціальна хвороба легень
<b>З боку шлунково-кишкового тракту</b>	
<i>Дуже часто</i>	нудота, діарея, блювання, диспепсія, біль у животі
<i>Часто</i>	шлунково-кишкові кровотечі*, коліт (включаючи нейтропенічний коліт), гастрит, запалення слизової оболонки (включаючи мукозит/стоматит), диспепсія, здуття живота, запори, утворення виразок у порожнині рота
<i>Нечасто</i>	панкреатит (включаючи гострий панкреатит), виразка верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, езофагіт, асцит*, анальна тріщина, дисфагія, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба
<i>Рідко</i>	протеїногенна гастроентеропатія, кишкова непрохідність, анальний свищ
<i>Частота невідома</i>	летальна шлунково-кишкова кровотеча *
<b>З боку печінки та жовчовивідних шляхів</b>	
<i>Нечасто</i>	гепатит, холецистит, холестаза
<b>З боку шкіри та підшкірної клітковини</b>	
<i>Дуже часто</i>	Шкірні висипання <sup>e</sup>
<i>Часто</i>	алопеція, дерматит (у тому числі екзема), свербіж, акне, сухість шкіри, кропив'янка, гіпергідроз
<i>Нечасто</i>	нейтрофільний дерматоз, фоточутливість, розлад пігментації, панікуліт, шкірна виразка, бульозні висипання, ламкість нігтів, синдром пальмарно-плантарної еритродизестезії, погіршення стану волосся
<i>Рідко</i>	лейкоцитокластний васкуліт, фіброз кожи
<i>Частота невідома</i>	Синдром Стівенса–Джонсона <sup>f</sup>
<b>З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини</b>	
<i>Дуже часто</i>	м'язово-скелетний біль <sup>g</sup>
<i>Часто</i>	артралгія, міалгія, м'язова слабкість, м'язово-скелетна ригідність, м'язовий спазм
<i>Нечасто</i>	рабдоміоліз, остеонекроз, запалення м'язів, тендиніт, артрит
<i>Рідко</i>	затримка злиття епіфізів <sup>h</sup> , затримка росту <sup>h</sup>
<b>З боку нирок та сечовивідних шляхів</b>	
<i>Нечасто</i>	порушення функції нирок (у тому числі ниркова недостатність), підвищення частоти сечовипускання, протеїнурія
<b>Вагітність, післяродовий період і перинатальні стани</b>	
<i>Рідко</i>	аборт
<b>З боку репродуктивної системи та молочних залоз</b>	

*Вересень*  
**Згідно**  
 з оригіналом



<i>Нечасто</i>	Гінекомастія, порушення менструального циклу
<b>Загальні порушення та реакції у місці введення препарату</b>	
<i>Дуже часто</i>	периферичні набряки <sup>l</sup> , втомлюваність, підвищення температури тіла, набряк обличчя <sup>l</sup>
<i>Часто</i>	астенія, біль, біль у грудях, генералізований набряк* <sup>k</sup> , озноб
<i>Нечасто</i>	нездужання, інші поверхневі набряки <sup>l</sup>
<i>Рідко</i>	порушення ходи
<b>Відхилення від норми, виявлені в результаті обстеження</b>	
<i>Часто</i>	Зменшення маси тіла, збільшення маси тіла
<i>Нечасто</i>	підвищення креатинфосфокінази крові, збільшення гамма-глутамілтрансферази
<b>Травми, отруєння та процедурні ускладнення</b>	
<i>Часто</i>	забій

<sup>a</sup> Включає знижений апетит, почуття швидкого насичення, підвищений апетит.

<sup>b</sup> Включає геморагію центральної нервової системи, черепно-мозкову гематому, внутрішньомозковий крововилив, екстрадуральну гематому, внутрішньочерепний крововилив, геморагічний інсульт, субарахноїдальний крововилив, субдуральну гематому та субдуральний крововилив.

<sup>c</sup> Включає підвищення натрійуретичного пептиду головного мозку, дисфункцію шлуночка, дисфункцію лівого шлуночка, дисфункцію правого шлуночка, серцеву недостатність, гостру серцеву недостатність, хронічну серцеву недостатність, застійну серцеву недостатність, кардіоміопатію, застійну кардіоміопатію, діастолічну дисфункцію, знижену фракцію викиду та шлуночкову недостатність, лівошлуночкову недостатність, правошлуночкову недостатність та шлуночковий гіпокінез.

<sup>d</sup> Виключає шлунково-кишкові кровотечі та кровотечі ЦНС; ці побічні реакції відносяться до системно-органного класу порушень з боку шлунково-кишкового тракту та системно-органного класу порушень з боку центральної нервової системи відповідно.

<sup>e</sup> Включає дерматит, спричинений дією лікарського засобу, почервоніння шкіри, поліморфну еритему, еритродермію, ексфоліативне висипання, генералізовану еритему, генітальне висипання, червону пітницю, білі вугри, пітницю, гнійниковий псоріаз, висипання, еритематозне висипання, везикульозне висипання, генералізоване висипання, макулопапульозне висипання, макуло-папульозне висипання, папульозне висипання, свербіжне висипання, пустульозне висипання, везикулярне висипання, лущення шкіри, шкірний свербіж, токсикодермію, везикульозну кропив'янку та васкулітне висипання.

<sup>f</sup> У дослідженнях були зафіксовані окремі випадки синдрому Стівенса–Джонсона. Не можна визначити прямого зв'язку цих побічних реакцій із дазатинібом або лікарським засобом, що застосовували одночасно з ним.

<sup>g</sup> Мускульно-скелетний біль, зафіксований під час або після припинення лікування.

<sup>h</sup> Частота повідомляється як поширена у педіатричних дослідженнях.

<sup>i</sup> Гравітаційний набряк, локалізований набряк, периферичний набряк.

<sup>j</sup> Набряк кон'юнктиви, набряк очей, припухлість очей, набряк повік, набряк обличчя, набряк губ, макулярний набряк, набряк порожнини рота, орбітальний набряк, периорбітальний набряк, припухлість обличчя.

<sup>k</sup> Гіперволемія, затримка рідини, шлунково-кишковий набряк, генералізований набряк, набряк, набряк через захворювання серця, перинефричний випіт, післяпроцедурний набряк, вісцеральний набряк.

<sup>l</sup> Набряк статевих органів, набряк місця розрізу, генітальний набряк, набряк статевого члена, скротальний набряк, набрякання шкіри, набряк ячюк, вульвовагінальний набряк.

\* Для отримання додаткової інформації див. розділ «Опис окремих побічних реакцій».

#### Опис окремих побічних реакцій

##### *Мієлосупресія*

*переклад*

**Згідно  
з оригіналом**





Лікування дазатинібом може спричинити появу анемії, нейтропенії та тромбоцитопенії. Такі реакції найперше та найчастіше виникають у пацієнтів із ХМЛ або Rh-позитивним ГЛЛ у прогресуючій фазі, ніж у пацієнтів із ХМЛ у хронічній фазі (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Кровотеча*

Побічні реакції у вигляді кровотеч спричинені застосуванням препарату, починаючи з петехіальної кровотечі та носової кровотечі та завершуючись кровотечами зі шлунково-кишкового тракту та кровотечами ЦНС 3 або 4 ступеня, були виявлені у пацієнтів, які приймали дазатиніб (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Затримка рідини*

Різні побічні реакції, такі як плевральний випіт, асцит, набряк легенів та перикардіальний випіт з або без поверхневого набряку, можна разом описати як «затримка рідини». Під час дослідження вперше діагностованого ХМЛ у хронічній фазі через як мінімум 60 місяців контролю у динаміці побічні реакції у вигляді затримки рідини, пов'язані з застосуванням дазатинібу, включали плевральний випіт (28 %), поверхневий набряк (14 %), легеневу гіпертензію (5 %), генералізований набряк (4 % та перикардіальний випіт (4 %). Застійна серцева недостатність/дисфункція серця та набряк легенів були виявлені у < 2 % пацієнтів.

Загальний коефіцієнт виникнення плеврального випоту (усіх ступенів) у зв'язку з застосуванням дазатинібу з часом становило 10 % через 12 місяців, 14 % через 24 місяці, 19 % через 36 місяців, 24 % через 48 місяців та 28 % через 60 місяців. 46 пацієнтів, які лікувалися дазатинібом, мали повторні плевральні випоти. Сімнадцять пацієнтів мали дві окремі побічні реакції, шестеро мали три побічні реакції, 18 мали від 4 до 8 побічних реакцій, та 5 мали > 8 випадків плевральних випотів.

Медіана часу до першого плеврального випоту 1 або 2 ступеня у зв'язку з застосуванням дазатинібу становила 114 тижнів (діапазон: 4 – 299 тижнів). Менше 10 % пацієнтів з плевральним випотом мали плевральні випоти, тяжкого ступеня (3 або 4 ступеня) пов'язані з застосуванням дазатинібу. Медіана часу до першого виникнення плеврального випоту, пов'язаного з застосуванням дазатинібу,  $\geq 3$  ступеня склала 175 тижнів (діапазон: 114–274 тижні). Медіана тривалості плеврального випоту (усіх ступенів), пов'язаного з застосуванням дазатинібу, склала 283 дні (~40 тижнів).

Плевральний випіт зазвичай був оборотним та вирішувався шляхом призупинення лікування дазатинібом і застосування діуретиків та інших відповідних додаткових засобів (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). Серед пацієнтів, які лікувалися дазатинібом та мали через це плевральний випіт (n=73), 45 (62 %) було призупинено дозування та 30 (41 %) було зменшено дозу. Окрім того, 34 (47 %) отримували діуретики, 23 (32 %) приймали кортикостероїди, та 20 (27 %) застосовували кортикостероїди та діуретики. 9 (12 %) пацієнтів пройшли терапевтичний плеврацентез.

Шість відсотків пацієнтів, які лікувалися дазатинібом, припинили лікування у зв'язку з виникненням плеврального випоту через препарат.

Плевральний випіт не вплинув на здатність пацієнтів отримувати відповідь. Серед пацієнтів, які лікувалися дазатинібом та мали плевральний випіт, 96 % отримали підтверджену повну цитогенетичну відповідь, 82 % отримали велику молекулярну відповідь, та 50 % отримали часткову молекулярну відповідь MR4.5 незважаючи на припинення дозування або коригування дозування.

*не речка з*

**Згідно  
з оригіналом**



Див. розділ «Особливості застосування» для отримання додаткової інформації щодо пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі та ХМЛ або Ph-позитивним ГЛЛ у прогресуючій фазі.

#### *Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ)*

ЛАГ (передкапілярна легенева артеріальна гіпертензія, підтверджена зондуванням правих відділів серця) може виникнути під час лікування дазатинібом. У цих випадках ЛАГ виникла після початку лікування дазатинібом, у тому числі після більше року лікування. Пацієнти, у яких виникла ЛАГ під час лікування дазатинібом, часто приймали одночасно лікарські засоби або мали супутні патології на додаток до основної пухлини. Покращення гемодинаміки та клінічних показників спостерігалися у пацієнтів з ЛАГ після припинення лікування дазатинібом.

#### *Подовження інтервалу QT*

На III етапі дослідження пацієнтів з вперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі 1 пацієнт (< 1%) з загальної кількості пацієнтів, які лікувалися дазатинібом, мав інтервал QT з коригуванням за формулою Фредеріка > 500 мсек через як мінімум 12 місяців контролю у динаміці (див. розділ «Особливості застосування»). Більше пацієнтів з інтервалом QT з коригуванням за формулою Фредеріка > 500 мсек через як мінімум 60 місяців контролю у динаміці виявлено не було.

Під час 5 клінічних досліджень на II етапі у пацієнтів із резистивністю або непереносимістю попереднього лікування, що включало іматиніб, були отримані повторні базові та лікувальні ЕКГ на попередньо визначених часових точках та прочитані централізовано для 865 пацієнтів, які отримували дазатиніб у дозі 70 мг двічі на добу. Інтервал QT коригувався для серцевого ритму за допомогою методу Фредеріка. На усіх часових точках після отримання дози препарату на 8-й день середні зміни відносно базового значення інтервалу, коригованого за формулою Фредеріка (QTcF), становили 4–6 мсек; найвищий 95 % довірчий діапазон становив < 7 мсек. Із 2182 пацієнтів із резистентністю або непереносимістю попереднього лікування, що включало іматиніб, які отримували дазатиніб під час клінічних досліджень, 15 (1 %) мали подовження коригованого інтервалу QT як побічну реакцію. 21 пацієнт (1 %) мав QTcF > 500 мсек (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Серцеві побічні реакції*

Необхідно уважно спостерігати за пацієнтами з факторами ризику або з наявністю в анамнезі серцевих захворювань на прояви клінічних ознак або симптомів, які вказують на дисфункцію серця. Їх необхідно перевірити та лікувати відповідним чином (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Реактивація гепатиту В*

Реактивація гепатиту В пов'язана з інгібіторами тирозинкінази BCR-ABL. Деякі випадки призводили до гострої печінкової недостатності або фульмінантного гепатиту, що призвело до пересадки печінки або летального наслідку (див. розділ «Особливості застосування»).

На III етапі дослідження оптимізації дозування у пацієнтів із ХМЛ у хронічній фазі при резистентності або непереносимості попереднього лікування, що включало іматиніб (медіана тривалості лікування – 30 місяців), рівень появи плеврального випоту та застійної серцевої недостатності/дисфункції серця був нижчим, ніж у пацієнтів, які лікувалися дазатинібом, приймаючи дозу 100 мг 1 раз на добу порівняно з пацієнтами, які лікувалися дазатинібом, приймаючи 70 мг препарату двічі на добу. Мієлосупресія також виникала рідше у пацієнтів, які приймали 100 мг препарату 1 раз на добу (див. «Відхилення від норми»).

*переклад*  
Згідно  
з оригіналом



лабораторного аналізу» нижче). Медіана тривалості лікування групи, яка приймала препарат у дозі 100 мг 1 раз на добу, становила 37 місяців (діапазон – 1–91 місяців). Сумарні коефіцієнти обраних побічних реакцій після застосування 100 мг препарату 1 раз на добу як рекомендованої початкової дози представлені у Таблиці 6<sup>а</sup>.

Таблиця 6<sup>а</sup>.

<b>Окремі побічні реакції, відзначені у дослідженні з оптимізації дози 3 фази (непереносимість імавінібу або резистентна хронічна фаза ХМЛ) <sup>а</sup></b>						
	<b>Мінімум 2 роки спостереження</b>		<b>Мінімум 5 років спостереження</b>		<b>Мінімум 7 років спостереження</b>	
	<b>Усі випадки</b>	<b>3-4 ступеня</b>	<b>Усі випадки</b>	<b>3-4 ступеня</b>	<b>Усі випадки</b>	<b>3-4 ступеня</b>
<b>Переважний прояв</b>	Процент (%) пацієнтів					
<b>Діарея</b>	27	2	28	2	28	2
<b>Затримка рідини</b>	34	4	42	6	48	7
Поверхневий набряк	18	0	21	0	22	0
Плевральний випіт	18	2	24	4	28	5
Генералізований набряк	3	0	4	0	4	0
Перикардіальний випіт	2	1	2	1	3	1
Легенева гіпертензія	0	0	0	0	2	1
<b>Кровотеча</b>	11	1	11	1	12	1
Шлунково-кишкові кровотечі	2	1	2	1	2	1

<sup>а</sup> Дослідження оптимізації дози 3 фази представлені у рекомендованій початковій дозі 100 мг 1 раз на добу (n = 165) популяції

На III етапі дослідження оптимізації дозування у пацієнтів з ХМЛ та Rh-позитивним ГЛЛ у прогресуючій фазі медіана тривалості лікування становила 14 місяців для ХМЛ у фазі акселерації, 3 місяці для міелоїдного бластного ХМЛ, 4 місяці для лімфатичного бластного ХМЛ та 3 місяці для Rh-позитивного ГЛЛ. Обрані побічні реакції, які виникли під час застосування рекомендованої початкової дози у 140 мг 1 раз на добу, представлені у таблиці 6<sup>б</sup>. Курс лікування при застосуванні 70 мг препарату двічі на добу також досліджувався. Курс лікування при застосуванні 140 мг препарату 1 раз на добу показав профіль ефективності порівняно з застосуванням 70 мг препарату двічі на добу, а також прийнятніші показники безпеки.

**Окремі побічні реакції, відзначені у дослідженні по оптимізації дози прогресуюча фаза ХМЛ в Rh + ГЛЛ <sup>а</sup>**

*М. Криваць*  
**Згідно з оригіналом**



	140 мг 1 раз на добу n = 304	
	Усі випадки	3-4 ступеня
Переважаючий прояв	Процент (%) пацієнтів	
Діарея	28	3
Затримка рідини	33	7
Поверхневий набряк	15	<1
Плевральний випіт	20	6
Генералізований набряк	2	0
Застійна серцева недостатність/ серцева дисфункція <sup>b</sup>	1	0
Перикардіальний випіт	2	1
Набряк легенів	1	1
<b>Кровотеча</b>	23	8
Шлунково-кишкові кровотечі	8	6

<sup>a</sup> Результати 3 етапу дослідження оптимізації дозування, проведеного з рекомендованою початковою дозою 140 мг 1 раз на добу серед (n=304) пацієнтів під час дворічного дослідження у динаміці.

<sup>b</sup> Включає дисфункцію шлуночка, серцеву недостатність, застійну серцеву недостатність, кардіоміопатію, застійну кардіоміопатію, діастолічну дисфункцію, знижену фракцію викиду та шлуночкову недостатність.

Крім того, було проведено два дослідження у дітей у загальній кількості 161 пацієнт з Rh + ГЛЛ, у яких дазатиніб застосовували у комбінації з хіміотерапією. В основному дослідженні 106 дітей отримували дазатиніб у поєднанні з хіміотерапією з безперервним режимом дозування. У допоміжному дослідженні з 55 дітей 35 отримували дазатиніб у поєднанні з хіміотерапією з перерваним режимом дозування (2 тижні після лікування, потім від одного до 2 тижнів) і 20 отримували дазатиніб у поєднанні з хіміотерапією на постійній схемі дозування. У 126 дітей, які отримували дазатиніб у режимі безперервного дозування, середня тривалість терапії становила 23,6 місяця (від 1,4 до 33 місяця).

Із 126 дітей, які отримували дазатиніб у режимі безперервного дозування 2 (1,6 %) отримали побічні реакції, що призвели до припинення лікування. Побічні реакції, про які повідомляли у цих двох педіатричних дослідженнях, із частотою  $\geq 10\%$  у пацієнтів, які отримували режим безперервного дозування, наведені в Таблиці 7. Плевральний випіт був зареєстрований у 7 (5,6 %) пацієнтів цієї групи, і тому не включені в таблицю.

Побічні реакції відзначені в  $\geq 10\%$  дітей з Rh + ГЛЛ які застосовували дазатиніб у безперервному режимі дозування у поєднанні з хіміотерапією (N = 126)

*переклад*  
Згідно  
з оригіналом



Побічна реакція	Відсоток (%) пацієнтів	
	Усі випадки	3-4 ступеня
Фебрильна нейтропенія	27,0	26,2
Нудота	20,6	5,6
Бльовота	20,6	4,8
Біль у животі	14,3	3,2
Діарея	12,7	4,8
Пірексія	12,7	5,6
Головний біль	11,1	4,8
Зменшився апетит	10,3	4,8
Втома	10,3	0

Відхилення від норми за результатами лабораторного аналізу

*Гематологія*

Під час III етапу дослідження вперше діагностованого ХМЛ у хронічній фазі, було виявлено наступні лабораторні відхилення від норми 3 або 4 ступеня у пацієнтів, які приймали дазатиніб, через як мінімум 12 місяців контролю у динаміці: нейропенія (21 %), тромбоцитопенія (19 %) та анемія (10 %). Через як мінімум 60 місяців контролю у динаміці, сумарні коефіцієнти нейропенії, тромбоцитопенії та анемії становили 29 %, 22 % та 13 %, відповідно.

Серед пацієнтів, які лікувалися дазатинібом, з уперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі, які мали міелосупресію 3 або 4 ступеня, одужання в цілому наставало після призупинення приймання препарату та/або після зменшення дозування та припинення лікування у 1,6 % пацієнтів через як мінімум 12 місяців контролю у динаміці. Через як мінімум 60 місяців контролю у динаміці сумарний коефіцієнт припинення лікування через міелосупресію 3 або 4 ступеня становив 2,3 %.

У пацієнтів із ХМЛ при резистентності або непереносимості попереднього лікування, що включало іматиніб, відповідною виявленою патологією була цитопенія (тромбоцитопенія, нейропенія та анемія). Проте, поява цитопенії також залежала від стадії захворювання. Частота виникнення гематологічних відхилень 3 та 4 ступеня представлена у таблиці 8.

**Таблиця 8.**

<b>Частота виникнення гематологічних відхилень 3 та 4 ступеня у клінічних дослідженнях у пацієнтів з резистентністю або непереносимістю до попередньої іматиніб-терапії<sup>a</sup></b>				
	<b>Хронічна фаза (n = 165)<sup>b</sup></b>	<b>Фаза акселерації (n = 157)<sup>c</sup></b>	<b>Мієлоїдна бластна фаза (n = 74)<sup>c</sup></b>	<b>Лімфоїдна бластна фаза и Rh + ГЛЛ (n = 168)<sup>c</sup></b>
<b>Процент (%) пацієнтів</b>				
Гематологічні показники				
Нейтропенія	36	58	77	
Тромбоцитопенія	23	63	78	

*Через ЛАГ*  
**Згідно  
з оригіналом**



Анемія	13	47	74	44
--------	----	----	----	----

<sup>a</sup>- Дослідження оптимізації дози 3 фази представлені у дворічному спостереженні.

<sup>b</sup>- Результати дослідження CA180-034 в рекомендованій початковій дозі 100 мг 1 раз на добу.

<sup>c</sup>- Результати дослідження CA180-035 в рекомендованій початковій дозі 140 мг 1 раз на день.

Гематологічні відхилення: нейтропенія (3 ступеня  $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/\text{л}$ , 4 ступеня  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ); тромбоцитопенія (3 ступеня  $\geq 25 - < 50 \times 10^9/\text{л}$ , 4 ступеня  $< 25 \times 10^9/\text{л}$ ); анемія (рівень гемоглобіну  $3 \geq 65 - < 80 \text{ г/л}$ , 4 ступеня  $< 65 \text{ г/л}$ ).

Сумарна цитопенія 3 або 4 ступеня серед пацієнтів, які лікувалися препаратом у дозуванні 100 мг 1 раз на добу була подібна в періодах 2 та 5 років, включаючи: нейтропенію (35 % порівняно з 36 %), тромбоцитопенію (23 % порівняно з 24 %) та анемію (13 % порівняно з 13 %).

Серед пацієнтів з мієлосупресією 3 або 4 ступеня одужання в цілому наставало після призупинення приймання препарату та/або після зменшення дозування та припинення лікування у 5 % пацієнтів. Більшість пацієнтів продовжувало лікування, але мієлосупресія вже не виникала.

### Біохімія

Під час проведення дослідження вперше діагностованого ХМЛ у хронічній фазі, було виявлено гіпофосфатемію 3 або 4 ступеня у 4 % пацієнтів, які лікувалися дазатинібом, а також підвищення трансамінази, креатиніну та білірубину 3 або 4 ступеня у  $\leq 1$  % пацієнтів через як мінімум 12 місяців контролю у динаміці. Через як мінімум 60 місяців контролю у динаміці сумарний коефіцієнт гіпофосфатемії 3 або 4 ступеня становив 7 %, підвищення креатиніну та білірубину 3 або 4 ступеня – 1 %, а коефіцієнт підвищення трансамінази 3 або 4 ступеня залишився 1 %. Лікування дазатинібом не припинялося через наявність представлених біохімічних лабораторних показників.

### 2 роки контролю у динаміці

Підвищення трансамінази або білірубину 3 або 4 ступеня було виявлено у 1 % пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі (при резистентності або непереносимості іматинібу), але такі показники виявилися в 1–7% пацієнтів із ХМЛ та Rh-позитивним ГЛЛ у прогресуючій фазі. Зазвичай вони контролювалися шляхом зменшення дозування або припинення застосування препарату. На III етапі дослідження оптимізації дозування при лікуванні ХМЛ у хронічній фазі підвищення трансамінази або білірубину 3 або 4 ступеня було виявлено в  $\leq 1$  % пацієнтів з подібним захворюванням серед чотирьох груп, які проходили лікування. На III етапі дослідження оптимізації дозування при лікуванні ХМЛ або Rh-позитивного ГЛЛ у прогресуючій фазі, підвищення трансамінази або білірубину 3 або 4 ступеня було виявлено в 1 %– 5 % пацієнтів серед груп, які проходили лікування.

У близько 5 % пацієнтів, які лікувалися дазатинібом та мали нормальний рівень показників, в деякий момент виникла перехідна гіпокальцемія 3 або 4 ступеня під час дослідження. Загалом зв'язку між зменшенням кальцію та клінічними симптомами не було. Пацієнти з гіпокальцемією 3 або 4 ступеня часто одужували від цього захворювання шляхом перорального застосування кальцію.

Гіпокальціємія, гіпокаліємія та гіпофосфатемія 3 або 4 ступеня виявилися у пацієнтів із ХМЛ усіх фаз, але найчастіше – у пацієнтів з мієлоїдною або лімфоїдним бластним позитивним ГЛЛ. Підвищення креатиніну 3 або 4 ступеня виникло в  $< 1$  % пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі та частіше в 1–4 % пацієнтів із ХМЛ у прогресуючій фазі.

### Діти

*переклад*  
Згідно  
з оригіналом



Профіль безпеки при застосуванні дазатинібу у вигляді монотерапії у дітей з Ph + ХМЛ у хронічній фазі був порівняний з профілем безпеки у дорослих. Профіль безпеки при застосуванні дазатинібу у поєднанні з хіміотерапією у дітей з Ph+ ГЛЛ відповідав відомому профілю безпеки дазатинібу у дорослих та очікуваним ефектам хіміотерапії, за винятком більш низького показника плеврального випоту у дітей порівняно з дорослими.

У педіатричних дослідженнях терапії ХМЛ показники лабораторних відхилень були аналогічними з відомим профілем лабораторних показників у дорослих.

#### Особливі групи населення

Хоча результати дослідження безпеки дазатинібу для пацієнтів літнього віку подібні до результатів груп з меншим віком, є більша вірогідність того, що у пацієнтів віком від 65 років виникнуть побічні реакції, які відзначаються, зазвичай такі як стомленість, плевральний випіт, задишка, кашель, кровотеча з нижнього відділу шлунково-кишкового тракту та порушення апетиту, а також є більша вірогідність виникнення менш частих побічних реакцій, таких як здуття живота, запаморочення, перикардіальний випіт, застійна серцева недостатність та зниження маси тіла. Тому пацієнтів літнього віку необхідно ретельно контролювати (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дозволяє продовжити моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності, наведену в Додатку V.

### **4.9 Передозування**

Досвід передозування дазатинібу у клінічних дослідженнях обмежений одиничними випадками. Максимальна доза при передозуванні – 280 мг на добу протягом 1 тижня – була відзначена у двох пацієнтів, і в обох розвинулося значне зниження кількості тромбоцитів. Оскільки дазатиніб пов'язаний з мієлосупресією 3 або 4 ступеня (див. розділ «Особливості застосування»), стан пацієнтів, які приймають дозу, що перевищує рекомендовану, слід ретельно контролювати на предмет мієлосупресії і отримувати відповідну підтримуючу терапію.

## **5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ**

### **5.1 Фармакодинамічні властивості**

Фармакотерапевтична група: протипухлинні засоби, інгібітори протеїнкінази, код АТС: L01EA02.

#### Фармакодинаміка

Дазатиніб знижує дію BCR-ABL кінази та кіназ сімейства SRC разом з іншими відібраними онкогенними кіназами, включаючи рецепторні тирозинкінази, ефрін (EPH) рецепторні кінази та рецептор PDGFβ. Дазатиніб є сильнодіючим, субнаномольним інгібітором BCR-ABL кінази, впливаючи при концентрації 0,6–0,8 нмоль. Він пов'язується з субстратами та активними констеляціями BCR-ABL ензиму.

#### Механізм дії

*М. М. М. М. М.*  
Згідно  
з оригіналом



В умовах *in vitro* дазатиніб проявляє активність у лейкозних кліткових лініях як чутливих, так і резистентних до іматинібу. Ці доклінічні дослідження показують, що дазатиніб може подолати резистивність до іматинібу, виходячи з гіперекспресії BCR-ABL, мутацій домену кінази BCR-ABL, активації альтернативних сигнальних шляхів з участю кіназ сімейства SRC (LYN, HCK), а також гіперекспресії гену множинної лікарської резистентності. Окрім того, дазатиніб знижує дію кіназ сімейства SRC при субнанолярних концентраціях.

В умовах *in vivo* в окремих експериментах з використанням дослідних мишей із ХМЛ дазатиніб запобігав розвитку хронічного ХМЛ до бластної фази і продовжував виживання мишей з лініями клітин ХМЛ, взятих у пацієнтів, вирощених у різних місцях, включаючи центральну нервову систему (ЦНС).

#### Клінічна ефективність і безпека

На I етапі дослідження гематологічні та цитогенетичні відповіді спостерігалися в усіх фазах ХМЛ та Rh-позитивного ГЛЛ у перших 84 пацієнтів, які лікувалися, та тривали до 27 місяців. Відповіді були стійкими на усіх фазах ХМЛ та Rh-позитивного ГЛЛ.

Було проведено чотири простих неконтрольованих та відкритих клінічних дослідження II етапу для визначення безпеки та ефективності дазатинібу для пацієнтів із ХМЛ у хронічній фазі, фазі акселерації або міелоїдній бластній фазі, які мали резистентність або непереносимість іматинібу. Було проведено одне вибіркоче непорівняльне дослідження пацієнтів із хронічною фазою захворювання, які не змогли вилікуватися, приймаючи 400 або 600 мг іматинібу. Початкова доза дазатинібу становила 70 мг двічі на добу. Можна було змінювати дозування для покращення дії або контролювання токсичності.

Було проведено два вибіркових відкритих дослідження III етапу для оцінки ефективності дазатинібу при застосуванні 1 раз на добу порівняно з застосуванням препарату двічі на добу. Окрім того, було проведено одне відкрите вибіркоче порівняльне дослідження III етапу серед дорослих пацієнтів уперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі.

Ефективність дазатинібу базується на показниках гематологічної та цитогенетичної відповіді. Стійкість відповіді та розраховані коефіцієнти виживання додатково підтверджують клінічні переваги дазатинібу.

Під час проведення клінічних досліджень було задіяно 2 712 пацієнтів, серед яких 23 % були віком  $\geq 65$  років, а 5 % віком  $\geq 75$  років.

#### ХМЛ хронічної фази - вперше діагностованій

Міжнародне відкрите багатоцентрове рандомізоване порівняльне дослідження III фази було проведено за участю дорослих пацієнтів із вперше діагностованою хронічною фазою ХМЛ. Пацієнти були рандомізовані на прийом дазатинібу 100 мг один раз на добу або іматинібу 400 мг один раз на добу. Первинною кінцевою точкою була швидкість підтвердженої повної цитогенетичної відповіді (сCCyR) протягом 12 місяців. Вторинні кінцеві точки включали час у сCCyR (міра тривалості реакції), час до сCCyR, швидкість основної молекулярної відповіді (MMR), час до MMR, виживання без прогресування (PFS) та загальне виживання (OS). Інші відповідні результати ефективності включали показники сCCyR і повної молекулярної відповіді (CMR). Дослідження триває.

Загалом 519 пацієнтів були рандомізовані в групу лікування: 259 – до дазатинібу та 260 – до іматинібу. Вихідні характеристики були добре збалансовані між двома групами лікування щодо віку (середній вік становив 46 років для групи дазатинібу та 49 років для групи іматинібу з 10% та 11% пацієнтів у віці 65 років і старше відповідно), статі (жінки 44% і 37% відповідно) і раси (кавказькі 51% і 55%; азіати 42% і 37% відповідно). На початковому етапі лікування Хасфорда був подібним у групах лікування дазатинібом та іматинібом (низький ризик: 34%; проміжний ризик 48% і 47%; високий ризик: 19% і 19% відповідно).

*перенесено*  
Згідно  
з оригіналом







<b>Протягом 24 місяця (95% CI)</b>		
Час до сССуR	1.49 (1.22 – 1.82)	–
Час до MMR	1.69 (1.34 – 2.12)	–
Довготривалість сССуR	0.77 (0.55 – 1.10)	–
<b>Протягом 36 місяців (95% CI)</b>		
Час до сССуR	1.48 (1.22 – 1.80)	–
Час до MMR	1.59 (1.28 – 1.99)	–
Довготривалість сССуR	0.77 (0.53 – 1.11)	–
<b>Протягом 48 місяців (95% CI)</b>		
Час до сССуR	1.45 (1.20 – 1.77)	–
Час до MMR	1.55 (1.26 – 1.91)	–
Довготривалість сССуR	0.81 (0.56 – 1.17)	–
<b>Протягом 60 місяців (95% CI)</b>		
Час до сССуR	1.46 (1.20 – 1.77)	p = 0.0001
Час до MMR	1.54 (1.25 – 1.89)	p < 0.0001
Довготривалість сССуR	0.79 (0.55 – 1.13)	p = 0.1983

<sup>a</sup> Підтверджена повна цитогенетична відповідь (сССуR) визначається як відповідь, відзначена два рази поспіль (принаймні з інтервалом у 28 днів).

<sup>b</sup> Повна цитогенетична відповідь (ССуR) заснована на одній цитогенетичній оцінці кісткового мозку.

<sup>c</sup> Основна молекулярна відповідь (у будь-який час) визначалася як співвідношення BCR-ABL  $\leq$  0,1% за допомогою RQ-PCR у зразках периферичної крові, стандартизованих за міжнародною шкалою. Це кумулятивні ставки, що представляють мінімальне спостереження за вказаний період часу.

\* З поправкою на оцінку Хасфорда та вказано статистичну значущість на попередньо визначеному номінальному рівні значущості. CI = довірчий інтервал

Після 60 місяців спостереження медіана часу до сССуR становила 3,1 місяця в групі дазатинібу і 5,8 місяця в групі іматинібу у пацієнтів з підтвердженим ССуR. Медіана часу до MMR після 60 місяців спостереження становила 9,3 місяця у групі дазатинібу та 15,0 місяців у групі іматинібу у пацієнтів із MMR. Ці результати узгоджуються з результатами через 12, 24 та 36 місяців.

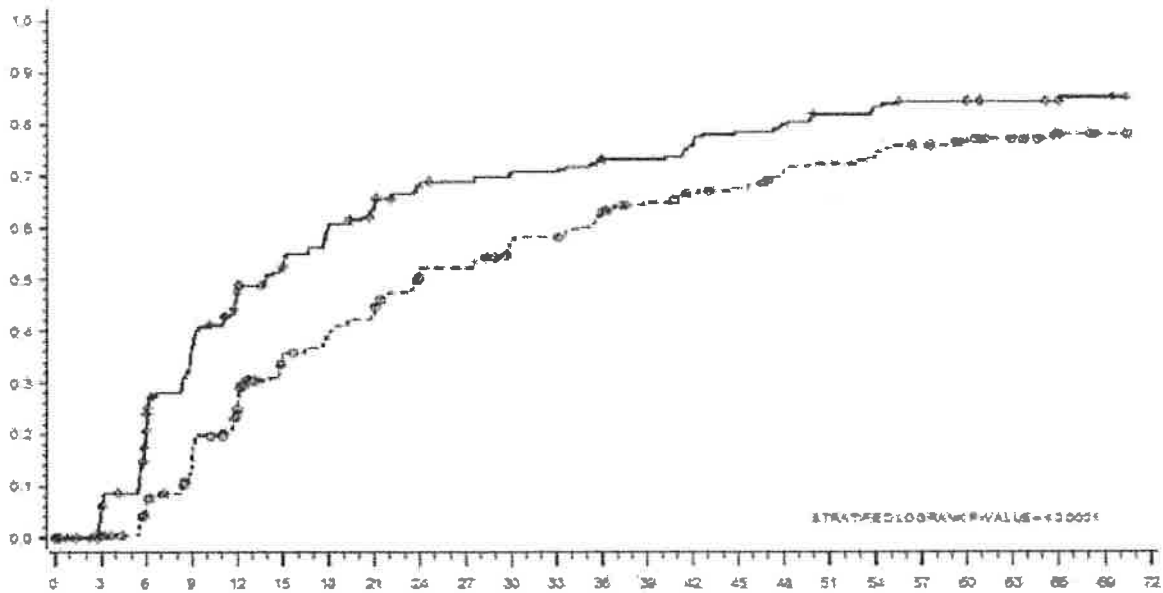
Час до MMR відображено графічно на малюнку 1. Час до MMR був постійно коротшим у пацієнтів, які отримували дазатиніб, порівняно з пацієнтами, які отримували іматиніб.

*переклад*

**Згідно  
з оригіналом**



**Малюнок 1: Оцінка Каплана-Майєра часу до основної молекулярної реакції (MMR)**



Дазатиніб

----- Іматиніб

ГРУПА	# ВІДПОВІДІ / # РАНДОМІЗОВАНО	Коефіцієнт небезпеки (95% CI)
Дазатиніб	198/259	
Іматиніб	167/260	
Дазатиніб порівняно з іматинібом		1.54 (1.25 - 1.89)

Показники cCCyR у групах лікування дазатинібом і іматинібом відповідно протягом 3 місяців (54% і 30%), 6 місяців (70% і 56%), 9 місяців (75% і 63%), 24 місяців (80%) і 74%),

36 місяців (83% і 77%), 48 місяців (83% і 79%) і 60 місяців (83% і 79%) відповідали первинній кінцевій точці. Показники MMR в групах лікування дазатинібом і іматинібом відповідно протягом 3 місяців (8% і 0,4%), 6 місяців (27% і 8%), 9 місяців (39% і 18%),

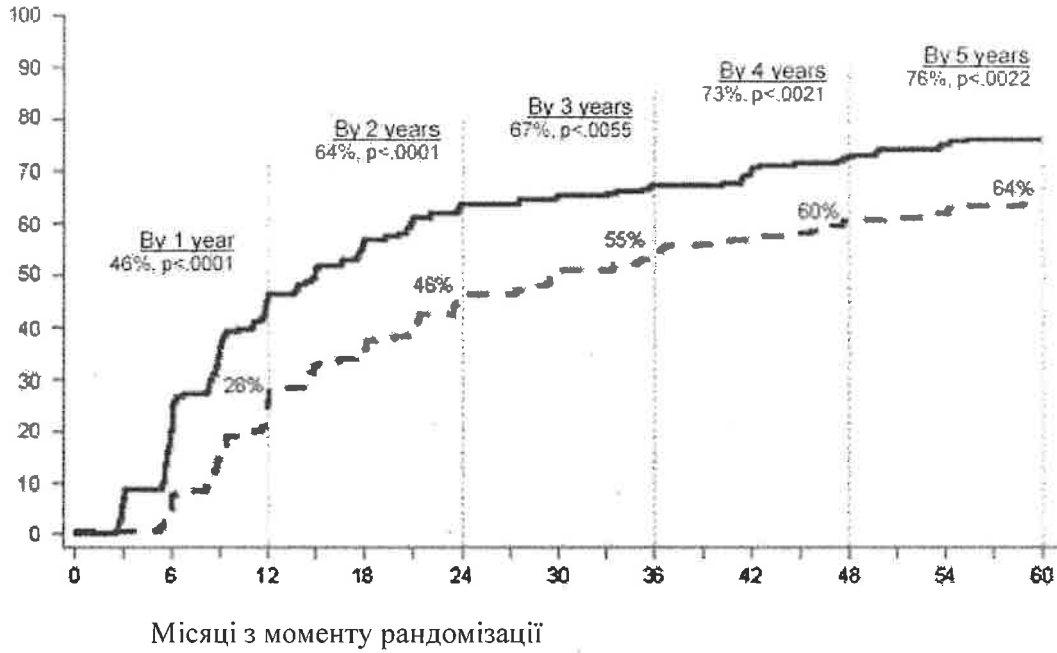
12 місяців (46% і 28%), 24 місяці (64% і 46%), 36 місяців (67% і 55%), 48 місяців (73% і 60%) і 60 місяців (76% і 64%) були також узгоджуватися з первинною кінцевою точкою.

Показники MMR за конкретним моментом часу відображені графічно на малюнку 2. Показники MMR були стабільно вищими у пацієнтів, які отримували дазатиніб, порівняно з пацієнтами, які отримували іматиніб.



*перевірає*  
**Згідно  
 з оригіналом**

**Малюнок 2: Показники MMR з плином часу - всі рандомізовані пацієнти у дослідженні 3 фази вперше діагностованих пацієнтів з хронічною фазою ХМЛ**



Н

Дазатиніб 100 мг 1 раз на добу 259

----- Іматиніб 400 мг 1 раз на добу 260

Частка пацієнтів, які досягли співвідношення VCR-ABL  $\leq 0,01\%$  (зниження на 4 log) у будь-який час, була вищою в групі дазатинібу порівняно з групою іматинібу (54,1% проти 45%). Частка пацієнтів, які досягли співвідношення VCR-ABL  $\leq 0,0032\%$  (зниження на 4,5 log) у будь-який час, була вищою в групі дазатинібу порівняно з групою іматинібу (44% проти 34%).

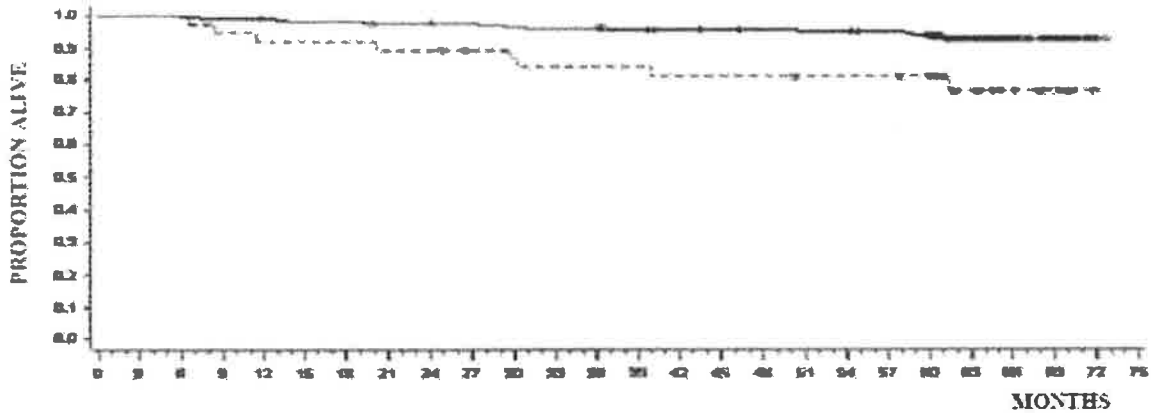
Показники MR4,5 з плином часу відображаються графічно на малюнку 3. Показники MR4,5 з часом були стабільно вищими у пацієнтів, які отримували дазатиніб, порівняно з пацієнтами, які отримували іматиніб.



*М. Крива*  
**Згідно з оригіналом**



**Малюнок 4: Орієнтирний графік загального виживання дазатинібу за рівнем BCR-ABL ( $\leq 10\%$  або  $> 10\%$ ) за 3 місяці у дослідженні 3 фази нещодавно діагностованих пацієнтів з хронічною фазою ХМЛ**



**Patients at risk**

$\leq 10\%$	198	198	197	196	195	193	193	191	191	190	188	187	187	184	182	181	180	179	179	177	171	96	54	29	3	0
$> 10\%$	37	37	37	35	34	34	34	33	33	31	30	29	29	29	28	28	28	27	27	27	26	15	10	6	0	0

Group	# Deaths / # Land patient	Median (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)
$\leq 10\%$	14/198	. (-.)	0.29 (0.12 – 0.69)
$> 10\%$	8/37	. (-.)	

Прогресування захворювання визначали як збільшення лейкоцитів, незважаючи на відповідне терапевтичне лікування, втрату CHR, часткового CyR або CCyR, прогресування до фази прискореної або бластної фази або смерті. Розрахункова частота 60-місячної ВБП становила 88,9% (ДІ: 84% - 92,4%) для груп лікування дазатинібом і іматинібом. Через 60 місяців трансформація до фази акселерації або бластної фази відбулася у меншій кількості пацієнтів, які отримували дазатиніб (n=8; 3%) порівняно з пацієнтами, які отримували іматиніб (n=15; 5,8%). Розрахункова 60-місячна виживаність пацієнтів, які отримували дазатиніб і іматиніб, становила 90,9% (ДІ: 86,6% - 93,8%) і 89,6% (ДІ: 85,2% - 92,8%) відповідно. Між дазатинібом та іматинібом не було різниці в ОС (HR 1,01, 95% ДІ: 0,58-1,73, p=0,9800) і ВБП (HR 1,00, 95% ДІ: 0,58-1,72, p = 0,9998).

У пацієнтів, які повідомляють про прогресування захворювання або припиняють терапію дазатинібом або іматинібом, секвенування BCR-ABL проводили на зразках крові пацієнтів, де вони доступні. Подібні показники мутації спостерігалися в обох групах лікування. Серед пацієнтів, які отримували дазатиніб, були виявлені мутації T315I, F317I/L та V299L. У групі лікування іматинібом було виявлено інший спектр мутацій. Згідно з даними in vitro, дазатиніб не є активним проти мутації T315I.

ХМЛ хронічної фази – резистентність або непереносимість попередньої терапії іматинібом

Два клінічних дослідження були проведені за участю пацієнтів, резистентних або непереносимих до іматинібу; первинною кінцевою точкою ефективності в цих дослідженнях була велика цитогенетична відповідь (MCyR).



*переклад*  
**Згідно з оригіналом**

### Дослідження 1

Відкрите рандомізоване непорівняльне багатоцентрове дослідження було проведено за участю пацієнтів, у яких початкове лікування 400 або 600 мг іматинібу не вдалося. Вони були рандомізовані (2:1) на дазатиніб (70 мг двічі на добу) або іматиніб (400 мг двічі на добу). Перехід до групи альтернативного лікування дозволявся, якщо у пацієнтів були виявлені ознаки прогресування захворювання або непереносимості, які не можна було подолати шляхом зміни дози. Первинною кінцевою точкою був МСуР на 12 тижні. Результати доступні для 150 пацієнтів: 101 був рандомізований на дазатиніб, а 49 — на іматиніб (усі резистентні до іматинібу). Середній час від встановлення діагнозу до рандомізації становив 64 місяці в групі дазатинібу та 52 місяці в групі іматинібу.

Усі пацієнти пройшли комплексне попереднє лікування. Попередня повна гематологічна відповідь (CHR) на іматиніб була досягнута у 93% загальної популяції пацієнтів. Попередній МСуР до іматинібу був досягнутий у 28% та 29% пацієнтів у групі дазатинібу та іматинібу відповідно.

Середня тривалість лікування становила 23 місяці для дазатинібу (44% пацієнтів отримували лікування більше 24 місяців до теперішнього часу) і 3 місяці для іматинібу (10% пацієнтів отримували лікування більше 24 місяців на сьогоднішній день). Дев'яносто три відсотки пацієнтів у групі дазатинібу та 82% пацієнтів у групі іматинібу досягли CHR до перехресного переходу.

Через 3 місяці МСуР зустрічався частіше в групі дазатинібу (36%), ніж у групі, яка отримувала іматиніб (29%). Примітно, що 22% пацієнтів повідомили про повну цитогенетичну відповідь (CCyR) у групі дазатинібу, тоді як лише 8% досягли CCyR у групі іматинібу. При більш тривалому лікуванні та спостереженні (медіана 24 місяці) МСуР був досягнутий у 53% пацієнтів, які отримували дазатиніб (CCyR у 44%) і 33% пацієнтів, які отримували іматиніб (CCyR у 18%) до перехресного переходу. Серед пацієнтів, які отримували іматиніб у дозі 400 мг до початку дослідження, МСуР був досягнутий у 61% пацієнтів у групі дазатинібу та у 50% у групі іматинібу.

На основі оцінок Каплана-Маєра частка пацієнтів, які підтримували МСуР протягом 1 року, становила 92% (95% ДІ: [85%-100%]) для дазатинібу (CCyR 97%, 95% ДІ: [92%-100%]) і 74% (95% ДІ: [49%-100%]) для іматинібу (CCyR 100%). Частка пацієнтів, які підтримували МСуР протягом 18 місяців, становила 90% (95% ДІ: [82%-98%]) для дазатинібу (CCyR 94%, 95% ДІ: [87%-100%]) і 74% (95% ДІ: [49%-100%]) для іматинібу (CCyR 100%).

На основі оцінок Каплана-Майєра частка пацієнтів, які мали виживання без прогресування (ПБП) протягом 1 року, становила 91% (95% ДІ: [85%-97%]) для дазатинібу і 73% (95% ДІ: [54%-91%]) для іматинібу. Частка пацієнтів, які мали ВБП протягом 2 років, становила 86% (95% ДІ: [78%-93%]) для дазатинібу і 65% (95% ДІ: [43%-87%]) для іматинібу.

Загалом у 43% пацієнтів у групі дазатинібу та у 82% у групі, яка отримувала іматиніб, лікування було неефективно, що визначається як прогресування захворювання або перехід на інше лікування (відсутність відповіді, непереносимість досліджуваного препарату тощо).

Швидкість основної молекулярної відповіді (визначена як BCR-ABL/контрольний ген/контрольний ген)  $\leq 0,1\%$  за допомогою RQ-PCR у зразках периферичної крові) до першого перехресного переходу становила 29% для дазатинібу та 12% для іматинібу.

*переклад*  
**Згідно  
 з оригіналом**



### Дослідження 2

Відкрите багатоцентрове дослідження з однією групою досліджень було проведено за участю пацієнтів, резистентних або непереносимих іматинібу (тобто пацієнтів, які відчували значну токсичність під час лікування іматинібом, що виключало подальше лікування).

Загалом 387 пацієнтів отримували дазатиніб по 70 мг двічі на добу (288 резистентних і 99 непереносимих). Середній час від встановлення діагнозу до початку лікування становив 61 місяць. Більшість пацієнтів (53%) отримували попереднє лікування іматинібом більше 3 років. Більшість резистентних пацієнтів (72%) отримували > 600 мг іматинібу. Крім іматинібу, 35% пацієнтів отримували попередню цитотоксичну хімотерапію, 65% раніше отримували інтерферон, а 10% отримували попередню трансплантацію стовбурових клітин. Тридцять вісім відсотків пацієнтів мали вихідні мутації, які, як відомо, створюють резистентність до іматинібу. Середня тривалість лікування дазатинібом становила 24 місяці, при цьому 51% пацієнтів отримували лікування більше 24 місяців на сьогоднішній день. Результати ефективності наведені в таблиці 11. МСyR був досягнутий у 55% пацієнтів з резистентністю до іматинібу та 82% пацієнтів з непереносимістю іматинібу. За мінімум 24-місячного спостереження у 21 з 240 пацієнтів, які досягли МСyR, прогресували, а середня тривалість МСyR не була досягнута.

Згідно з оцінками Каплана-Майєра, 95% (95% ДІ: [92%-98%]) пацієнтів підтримували МСyR протягом 1 року і 88% (95% ДІ: [83%-93%]) підтримували МСyR протягом 1 року. 2 роки. Частка пацієнтів, які підтримували ССyR протягом 1 року, становила 97% (95% ДІ: [94%-99%]) і протягом 2 років становила 90% (95% ДІ: [86%-95%]). Сорок два відсотки резистентних до іматинібу пацієнтів, у яких раніше не було МСyR до іматинібу (n=188), досягли МСyR з дазатинібом.

Було 45 різних мутацій BCR-ABL у 38% пацієнтів, залучених до цього дослідження. Повна гематологічна відповідь або МСyR була досягнута у пацієнтів із різноманітними мутаціями BCR-ABL, пов'язаними з резистентністю до іматинібу, за винятком T315I. Показники МСyR через 2 роки були однаковими, незалежно від того, чи була у пацієнтів вихідна мутація BCR-ABL, мутація Р-петлі чи відсутність мутації (63%, 61% та 62% відповідно).

Серед пацієнтів, резистентних до іматинібу, оцінений рівень ВБП становив 88% (95% ДІ: [84%-92%]) через 1 рік і 75% (95% ДІ: [69%-81%]) через 2 роки. Серед пацієнтів з непереносимістю іматинібу оцінений рівень ВБП становив 98% (95% ДІ: [95%-100%]) через 1 рік і 94% (95% ДІ: [88%-99%]) через 2 роки.

Швидкість основної молекулярної відповіді через 24 місяці становила 45% (35% для пацієнтів з резистентністю до іматинібу і 74% для пацієнтів з непереносимістю іматинібу).

### Прискорена фаза ХМЛ

Було проведено відкрите багатоцентрове дослідження з однією групою у пацієнтів з непереносимістю або резистентністю до іматинібу. Загалом 174 пацієнти отримували дазатиніб по 70 мг двічі на добу (161 резистентний і 13 непереносимий іматиніб). Середній час від встановлення діагнозу до початку лікування становив 82 місяці. Середня тривалість лікування дазатинібом становила 14 місяців, при цьому 31% пацієнтів отримували лікування дазатинібом більше 14 місяців на сьогоднішній день.

*переклад*

**Згідно  
з оригіналом**





більше 24 місяців. Швидкість основної молекулярної відповіді (оцінена у 41 пацієнта з ССуR) становила 46% через 24 місяці. Подальші результати ефективності наведені в таблиці 11.

#### ХМЛ мієлоїдної бластної фази

Було проведено відкрите багатоцентрове дослідження з однією групою у пацієнтів з непереносимістю або резистентністю до іматинібу. Загалом 109 пацієнтів отримували дазатиніб по 70 мг двічі на добу (99 резистентних і 10 непереносимих іматинібу). Середній час від встановлення діагнозу до початку лікування становив 48 місяців. Середня тривалість лікування дазатинібом становила 3,5 місяці, при цьому 12% пацієнтів отримували лікування більше 24 місяців на сьогоднішній день. Швидкість основної молекулярної відповіді (оцінена у 19 пацієнтів із ССуR) становила 68% через 24 місяці. Подальші результати ефективності наведені в таблиці 11.

#### Лімфоїдна бластна фаза ХМЛ і Ph+ ALL

Відкрите багатоцентрове дослідження з однією групою досліджень було проведено у пацієнтів із ХМЛ лімфоїдної бластної фази або Ph+ ОЛЛ, які були резистентними або непереносимими до попередньої терапії іматинібом. Загалом 48 пацієнтів з ХМЛ лімфоїдного бласту отримували дазатиніб у дозі 70 мг двічі на добу (42 резистентні та 6 з непереносимістю іматинібу). Середній час від встановлення діагнозу до початку лікування становив 28 місяців. Середня тривалість лікування дазатинібом становила 3 місяці, 2% отримували лікування протягом > 24 місяців до теперішнього часу. Швидкість основної молекулярної відповіді (усі 22 пацієнтів, які отримували лікування ССуR) становила 50% через 24 місяці. Крім того, 46 пацієнтів з Ph+ ОЛЛ отримували дазатиніб у дозі 70 мг двічі на добу (44 резистентні та 2 з непереносимістю іматинібу). Середній час від встановлення діагнозу до початку лікування становив 18 місяців. Середня тривалість лікування дазатинібом становила 3 місяці, при цьому 7% пацієнтів отримували лікування більше 24 місяців на сьогоднішній день. Швидкість основної молекулярної відповіді (усі 25 пацієнтів, які отримували лікування з ССуR) становила 52% через 24 місяці. Подальші результати ефективності представлені в таблиці 11. Слід зазначити, що основні гематологічні реакції (MaHR) були досягнуті швидко (більшість протягом 35 днів після першого введення дазатинібу для пацієнтів з ХМЛ лімфоїдного бласту та протягом 55 днів для пацієнтів з Ph+ ОЛЛ).

**Таблиця 11: Ефективність клінічних досліджень дазатинібу II фази в одній групі <sup>a</sup>**

	<b>Chronic (n = 387)</b>	<b>Accelerated (n = 174)</b>	<b>Myeloid blast (n = 109)</b>	<b>Lymphoid blast (n = 48)</b>	<b>Ph+ ALL (n = 46)</b>
<b>Haematologic response rate<sup>b</sup> (%)</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)
Duration of MaHR (%; Kaplan-Meier estimates)					
1 year	n/a	79% (71 – 87)	71% (55 – 87)	29% (3 – 56)	32% (8 – 56)
2 year	n/a	60% (50 – 70)	41% (21 – 60)	10% (0 – 28)	24% (2 – 47)
<b>Cytogenetic response<sup>c</sup> (%)</b>					
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)	69% (53 – 81)
<b>Survival (%; Kaplan-Meier estimates)</b>					
Progression-Free					

переклад  
**Згідно  
з оригіналом**



1 year	91% (88 – 94)	64% (57 – 72)	35% (25 – 45)	14% (3 – 25)	21% (9 – 34)
2 year	80% (75 – 84)	46% (38 – 54)	20% (11 – 29)	5% (0 – 13)	12% (2 – 23)
Overall					
1 year	97% (95 – 99)	83% (77 – 89)	48% (38 – 59)	30% (14 – 47)	35% (20 – 51)
2 year	94% (91 – 97)	72% (64 – 79)	38% (27 – 50)	26% (10 – 42)	31% (16 – 47)

Дані, наведені в цій таблиці, отримані з досліджень із застосуванням початкової дози 70 мг двічі на добу. Рекомендовану початкову дозу див. у розділі 4.2.

<sup>a</sup> Цифри, виділені жирним шрифтом, є результатами первинних кінцевих точок.

<sup>b</sup> Критерії гематологічної відповіді (усі відповіді підтверджені через 4 тижні): Велика гематологічна відповідь (MaHR) = повна гематологічна відповідь (CHR) + відсутність ознак лейкемії (NEL).

CHR (хронічний ХМЛ): лейкоцити  $\leq$  ВМН, тромбоцити  $<$  450 000/мм<sup>3</sup>, немає бластів або промієлоцитів в периферичній крові,  $<$  5% мієлоцитів плюс метамієлоцити в периферичній крові, базофіли в периферичній крові  $<$  20% і без екстрамеду.

CHR (розширений ХМЛ/Ph+ ALL): лейкоцити  $\leq$  інституційна ВМН, ANC  $\geq$  1000/мм<sup>3</sup>, тромбоцити  $\geq$  100 000/мм<sup>3</sup>, немає бластів або промієлоцитів у периферичній крові, бласти кісткового мозку  $\leq$  5% мієлоцитів плюс 5% периферичних клітин крові, базофілів у периферичній крові  $<$  20%, екстрамедулярного ураження немає.

NEL: ті ж критерії, що й для CHR, але ANC  $\geq$  500/мм<sup>3</sup> і  $<$  1000/мм<sup>3</sup>, або тромбоцити  $\geq$  20 000/мм<sup>3</sup> і  $\leq$  100 000/мм<sup>3</sup>.

<sup>c</sup> Критерії цитогенетичної відповіді: повна (0% Ph+ метафаз) або часткова ( $>$  0%-35%). МСyR (0% 35%) поєднує як повні, так і часткові відповіді.

n/a = не застосовується; CI = довірчий інтервал; ВМН = верхня межа норми.

Результати пацієнтів із трансплантацією кісткового мозку після лікування дазатинібом не були повністю оцінені.

Клінічні дослідження фази III за участю пацієнтів із ХМЛ у хронічній, прискореній або мієлоїдній фазі бласту та Ph+ ОЛЛ, які були резистентними або непереносимими іматинібу

Було проведено два рандомізовані відкриті дослідження для оцінки ефективності дазатинібу, який призначали один раз на добу, порівняно з дазатинібом, який вводили двічі на день. Результати, описані нижче, засновані на спостереженні не менше 2 років і 7 років після початку терапії дазатинібом.

### Дослідження 1

У дослідженні хронічної фази ХМЛ первинною кінцевою точкою був МСyR у пацієнтів, резистентних до іматинібу. Основною вторинною кінцевою точкою був МСyR за рівнем загальної добової дози у пацієнтів, резистентних до іматинібу. Інші вторинні кінцеві точки включали тривалість МСyR, PFS та загальну виживаність. Загалом 670 пацієнтів, з яких 497 були резистентними до іматинібу, були рандомізовані до групи дазатинібу 100 мг 1 раз на добу, 140 мг 1 раз на добу, 50 мг 2 рази на добу або 70 мг 2 рази на добу. Середня тривалість лікування для всіх пацієнтів, які все ще отримують терапію, з як мінімум 5-річним спостереженням (n=205) становила 59 місяців (діапазон 28-66 місяців). Середня тривалість лікування пацієнтів за 7 років спостереження становила 29,8 місяця (діапазон  $<$  1-92,9).

*Шрек Анд*  
Згідно  
з оригіналом



Ефективність була досягнута в усіх групах лікування дазатинібом. при цьому схема прийому один раз на добу демонструє порівнянну ефективність (не поступається) порівняно з схемою прийому два рази на добу щодо первинної кінцевої точки ефективності (різниця в МСyR 1.9%: 95% довірчий інтервал [-6,8% - 10,6%] ); однак 100 мг один раз на добу режим продемонстрував покращену безпеку та переносимість. Результати ефективності представлені в таблицях 12 і 13.

**Таблиця 12: Ефективність дазатинібу у дослідженні фази III оптимізації дози: стійка до імаїнібу або непереносимість хронічної фази ХМЛ (2-річні результати) <sup>a</sup>**

<b>All patients</b>	n = 167
<b>Imatinib-resistant patients</b>	n = 124
<b>Haematologic response rate<sup>b</sup> (%) (95% CI)</b>	
CHR	92% (86 – 95)
<b>Cytogenetic response<sup>c</sup> (%) (95% CI)</b>	
MCyR	
All patients	63% (56 – 71)
Imatinib-resistant patients	59% (50 – 68)
CCyR	
All patients	50% (42 – 58)
Imatinib-resistant patients	44% (35 – 53)
<b>Major molecular response in patients achieving CCyRd (%) (95% CI)</b>	
All patients	69% (58 – 79)
Imatinib-resistant patients	72% (58 – 83)

<sup>a</sup> Результати, зазначені у рекомендованій початковій дозі 100 мг один раз на добу.

<sup>b</sup> Критерії гематологічної відповіді (всі відповіді підтверджені через 4 тижні): Повна гематологічна відповідь (ХМЛ) (хронічний ХМЛ): лейкоцити  $\leq$  встановлена ВМН, тромбоцити  $<450\ 000/\text{мм}^3$ , немає бластів або промієлоцитів у периферичній крові,  $<5\%$  мієлоцитів плюс метамієлоцити периферична кров, базофіли в периферичній крові  $<20\%$ , екстрамедулярні ураження відсутні.

<sup>c</sup> Критерії цитогенетичної відповіді: повна (0% Ph+ метафаз) або часткова ( $>0\%$ – $35\%$ ). МСyR (0%– $35\%$ ) поєднує як повні, так і часткові відповіді.

<sup>d</sup> Основні критерії молекулярної відповіді: визначаються як BCR-ABL/контрольний транскрипт  $\leq 0,1\%$  за допомогою RQ-PCR у зразках периферичної крові.

**Таблиця 13: Довгострокова ефективність дазатинібу в дослідженні оптимізації дози 3 фази: пацієнти з хронічною фазою ХМЛ, резистентні до імаїнібу або непереносимі.**

	Minimum follow-up period			
	1 year	2 years	5 years	7 years
<b>Major molecular response</b>				
All patients	n/a	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (53/160)
Imatinib-resistant patients	n/a	35% (41/117)	42% (50/120)	44% (50/114)
Imatinib-intolerant patients	n/a	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (18/33)
<b>Progression-free survival<sup>b</sup></b>				
All patients	90% (86 – 95)	80% (73 – 87)	51% (41 – 61)	33% (23 – 43)

не реєстрація  
Згідно  
з оригіналом



Imatinib-resistant patients	88% (82 – 94)	77% (68 – 85)	49% (39 – 59)	39% (29 – 49)
Imatinib-intolerant patients	97% (92 – 100)	87% (76 – 99)	56% (37 – 76)	51% (32 – 67)
<b>Overall survival</b>				
All patients	96% (93 – 99)	91% (86 – 96)	78% (72 – 85)	65% (56 – 72)
Imatinib-resistant patients	94% (90 – 98)	89% (84 – 95)	77% (69 – 85)	63% (53 – 71)
Imatinib-intolerant patients	100% (100 – 100)	95% (88 – 100)	82% (70 – 94)	70% (52 – 82)

<sup>a</sup> Результати, зазначені у рекомендованій початковій дозі 100 мг один раз на добу.

<sup>b</sup> Прогресування визначали як збільшення кількості лейкоцитів, втрату CHR або МСyR, збільшення Ph+ метафаз на  $\geq 30\%$ , підтверджене захворювання АТ/АТ або смерть. PFS аналізували за принципом «намір лікувати», і пацієнти спостерігали за подіями, включаючи подальшу терапію.

За оцінками Каплана-Майєра, частка пацієнтів, які отримували дазатиніб 100 мг 1 раз на добу, які підтримували МСyR протягом 18 місяців, становила 93% (95% ДІ: [88%-98%]).

Ефективність також оцінювалася у пацієнтів з непереносимістю іматинібу. У цій популяції пацієнтів, які отримували 100 мг один раз на добу, МСyR був досягнутий у 77% і ССyR у 67%.

#### Дослідження 2

У дослідженні у розвинутій фазі ХМЛ та Ph+ ОЛЛ первинною кінцевою точкою був MaHR. Загалом 611 пацієнтів були рандомізовані в групу, яка приймала дазатиніб 140 мг 1 раз на добу або 70 мг 2 рази на добу. Середня тривалість лікування становила приблизно 6 місяців (діапазон 0,03-31 місяць).

Схема прийому препарату один раз на добу продемонструвала порівнянну ефективність (не поступається) зі схемою прийому препарату двічі на добу щодо первинної кінцевої точки ефективності (різниця в MaHR 0,8%; 95% довірчий інтервал [-7,1% - 8,7%]); проте схема прийому 140 мг один раз на добу продемонструвала покращену безпеку та переносимість. Показники відповідей представлені в таблиці 14.

**Таблиця 14: Ефективність дазатинібу в дослідженні фази III оптимізації дози: розширена фаза ХМЛ і Ph+ ALL (результати 2 роки) <sup>a</sup>**

	<b>Accelerated (n= 158)</b>	<b>Myeloid blast (n= 75)</b>	<b>Lymphoid blast (n= 33)</b>	<b>Ph+ALL (n= 40)</b>
<b>MaHR<sup>b</sup></b>	66%	28%	42%	38%
(95% CI)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)
<b>CHR<sup>b</sup></b>	47%	17%	21%	33%
(95% CI)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)
<b>NEL<sup>b</sup></b>	19%	11%	21%	5%
(95% CI)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)
<b>МСyR<sup>c</sup></b>	39%	28%	52%	70%
(95% CI)	(31-47)	18-40)	(34-69)	(54-83)
<b>ССyR</b>	32%	17%	39%	
(95% CI)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	

<sup>a</sup> Результати, зазначені у рекомендованій початковій дозі 140 мг 1 раз на добу.

переклад  
**Згідно  
з оригіналом**







### Пацієнти дитячого віку з ОЛЛ

Ефективність дазатинібу в комбінації з хіміотерапією була оцінена в ключовому дослідженні за участю педіатричних пацієнтів віком від одного року з вперше діагностованим Ph+ ОЛЛ.

У цьому багатоцентровому, історично контрольованому дослідженні фази II дазатинібу, доданого до стандартної хіміотерапії, 106 педіатричних пацієнтів із вперше діагностованим Ph+ ALL, з яких 104 пацієнти підтвердили Ph+ ALL, отримували дазатинібу у добовій дозі 60 мг/м<sup>2</sup> при безперервному прийомі. режим лікування до 24 місяців у поєднанні з хіміотерапією. Вісімдесят два пацієнти отримували виключно таблетки дазатинібу, а 24 пацієнти отримували порошок дазатинібу для пероральної суспензії принаймні один раз, 8 з яких отримували виключно порошок дазатинібу для пероральної суспензії. Основна схема хіміотерапії була такою ж, як і в дослідженні AIEOP-BFM ALL 2000 (стандартний хіміотерапевтичний протокол хіміотерапії з багатьма препаратами). Основною кінцевою точкою ефективності була 3-річна виживаність без подій (EFS), яка становила 65,5% (55,5, 73,7).

Мінімальний рівень негативності залишкової хвороби (MRD), оцінений за допомогою перегруповання Ig/TCR, становив 71,7% до кінця консолідації у всіх пацієнтів, які отримували лікування. Коли цей показник був заснований на 85 пацієнтів з оцінками Ig/TCR, оцінка становила 89,4%. Показники негативності MRD наприкінці індукції та консолідації, виміряні за допомогою проточної цитометрії, становили 66,0% та 84,0% відповідно.

## **5.2 Фармакокінетичні властивості**

Фармакокінетика дазатинібу була оцінена на 229 дорослих здорових суб'єктах та 84 пацієнтах.

### Всмоктування

Дазатинібу швидко абсорбується у пацієнтів після перорального введення, причому пікові концентрації становлять через 0,5–3 години.

Після перорального введення збільшення середньої експозиції (AUC) приблизно пропорційно збільшенню дози в дозах від 25 мг до 120 мг двічі на добу. Загальний середній термін напіввиведення дазатинібу становить приблизно 5-6 годин.

Дані, отримані після введення здоровим добровольцям одноразової дози дазатинібу 100 мг через 30 хвилин після їжі з високим вмістом жиру, вказували на 14 % збільшення середньої AUC дазатинібу. Вживання низькокалорійної їжі за 30 хвилин до прийому дазатинібу призвело до збільшення середньої AUC дазатинібу на 21 %. Спостережувані харчові ефекти не представляють клінічно значущих змін експозиції.

### Розподіл

У пацієнтів дазатинібу має великий видимий об'єм розподілу (2,505 л), що свідчить про широке поширення лікарського засобу у позасудинному просторі. При клінічно значущих концентраціях дазатинібу зв'язування з білками плазми крові становило приблизно 96 % на основі експериментів *in vitro*.

### Метаболізм

Ізофермент CYP3A4 є головним ферментом, відповідальним за метаболізм дазатинібу у здорових добровольців, яким вводили 100 мг [14C] -маркованого дазатинібу. Концентрація дазатинібу становив 29 % циркулюючої радіоактивності у плазмі крові. Концентрація дазатинібу становила 29 % циркулюючої радіоактивності у плазмі крові. Концентрація дазатинібу становила 29 % циркулюючої радіоактивності у плазмі крові.

*переклад*  
Згідно  
з оригіналом



крові виміряна *in vitro* активність свідчать про те, що метаболіти дазатинібу мало ймовірно відіграватимуть головну роль у фармакологічній дії препарату.

### Виведення

Препарат виділяється головним чином з калом. Після одноразового прийому внутрішньо [14C]-дазатинібу приблизно 4 % і 85 % радіоактивності виводиться із сечею та калом відповідно за 10 днів. Незмінений дазатиніб становить 0,1 % і 19 % дози, що виводиться з сечею і калом відповідно, а решта частини дози представлена метаболітами.

### Порушення функції печінки та нирок

Фармакокінетику дазатинібу вивчали у 8 пацієнтів з помірними порушеннями функцій печінки після одноразового прийому препарату в дозі 50 мг і у 5 пацієнтів з важкими порушеннями функції печінки після одноразового прийому 20 мг порівняно з фармакокінетичною активністю після прийому препарату в дозі 70 мг. Значення *Stax* і AUC для дазатинібу були нижчими на 47 % і 8 % відповідно при помірному порушенні печінки порівняно зі значеннями *Stax* і AUC у здорових добровольців. У пацієнтів із тяжким порушенням функцій печінки знижене значення *Stax* і AUC для дозування досягається 43 % і 28 % відповідно.

У пацієнтів з порушеннями функції нирок фармакокінетика дазатинібу не змінюється.

### Діти

Фармакокінетику дазатинібу оцінювали у 104 педіатричних пацієнтів хворих на лейкемію або солідні пухлини (72, які отримали препарат таблетки і 32, які отримали порошок для пероральної суспензії).

У педіатричному фармакокінетичному дослідженні експозиція дазатинібу (*C avg*, *C min* і *C max*), що нормалізувалася дозою, є схожою між 21 пацієнтом з ХМЛ у хронічній фазі та 16 пацієнтами з Ph+ ГЛЛ.

Фармакокінетику дазатинібу у вигляді таблеток оцінювали у 72 дітей з рецидивом або рефрактерним лейкозом або солідними пухлинами при пероральних дозах від 60 до 120 мг/м<sup>2</sup> 1 раз на добу і від 50 до 110 мг/м<sup>2</sup> двічі на добу. Дані були об'єднані у двох дослідженнях і показали, що дазатиніб швидко абсорбується. Середній *T max* спостерігався між 0,5 і 6 годинами, а середній період напіввиведення – від 2 до 5 годин у всіх рівнях доз і вікових групах.

### **5.3 Доклінічні дані щодо безпеки**

Доклінічний профіль безпеки дазатинібу оцінювався в батареї досліджень *in vitro* та *in vivo* на мишах, щурах, мавпах і кроликах.

Первинна токсичність виникла в шлунково-кишковій, кровотворній та лімфоїдній системах. Шлунково-кишкова токсичність обмежувала дозу у щурів і мавп, оскільки кишечник був постійним органом-мішенню. У щурів мінімальне або помірне зниження параметрів еритроцитів супроводжувалося змінами кісткового мозку; подібні зміни відбулися у мавп при меншій захворюваності. Лімфоїдна токсичність у щурів полягала у лімфоїдному виснаженні лімфатичних вузлів, селезінки та тимусу та зниженні маси лімфоїдних органів. Зміни з боку шлунково-кишкової, кровотворної та лімфоїдної систем були оборотними після припинення лікування.

*переклад*  
Згідно  
з оригіналом





Зміни нирок у мавп, які отримували лікування протягом 9 місяців, обмежувалися збільшенням фонової мінералізації нирок. Шкірні кровотечі спостерігалися під час гострого перорального дослідження одноразової дози на мавпах, але не спостерігалися у дослідженнях повторних доз ні на мавпах, ні на щурах. У щурів дазатиніб інгібував агрегацію тромбоцитів *in vitro* та подовжував час кровотечі з кутикули *in vivo*, але не викликав спонтанну кровотечу.

Активність дазатинібу *in vitro* в hERG і аналізах волокна Пуркінє дозволила припустити можливість подовження реполяризації серцевих шлуночків (інтервал QT). Однак у дослідженні *in vivo* із застосуванням одноразової дози на телеметрованих мавпах у свідомості не було змін інтервалу QT або форми хвилі ЕКГ.

Дазатиніб не був мутагенним у аналізах бактеріальних клітин *in vitro* (тест Еймса) і не був генотоксичним у дослідженні мікроядер *in vivo* на щурах. Дазатиніб був кластогенним *in vitro* для клітин яєчника китайського хом'яка, що діляться (СНО).

У традиційному дослідженні фертильності та раннього ембріонального розвитку дазатиніб не впливав на фертильність самців або самок, але викликав ембріолетальність при рівнях доз, що наближаються до клінічних впливів на людину. У дослідженнях ембріофетального розвитку дазатиніб також викликав ембріолетальність із пов'язаним зменшенням розміру посліду у щурів, а також зміни скелета плода як у щурів, так і у кроликів. Ці ефекти відбулися при дозах, які не викликали токсичності для матері, що вказує на те, що дазатиніб є селективним репродуктивним токсикантом від імплантації до завершення органогенезу.

У мишей дазатиніб викликав імуносупресію, яка була залежною від дози та ефективно керувалася зниженням дози та/або зміною режиму дозування. Дазатиніб мав фототоксичний потенціал у аналізі фототоксичності нейтрального поглинання червоного *in vitro* у фібробластах миші. Вважалося, що дазатиніб не є фототоксичним *in vivo* після одноразового перорального введення самкам безшерстих мишей при експозиції, що в 3 рази перевищує експозицію людини після введення рекомендованої терапевтичної дози (на основі AUC).

У дворічному дослідженні канцерогенності щурам вводили пероральні дози дазатинібу по 0,3, 1 і 3 мг/кг/добу. Найвища доза призводила до рівня експозиції в плазмі (AUC), загалом еквівалентної експозиції на людину при рекомендованому діапазоні початкових доз від 100 мг до 140 мг на добу. Відзначено статистично значуще збільшення комбінованої захворюваності плоскоклітинним раком і папіломами в матці та шийці матки у жінок із високими дозами та аденоми простати у чоловіків із низькими дозами. Актуальність результатів дослідження канцерогенності на щурах для людей невідома.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ДАНІ

### 6.1 Перелік допоміжних речовин

#### Ядро таблетки

Лактоза, моногідрат (200)  
 Целюлоза мікрокристалічна (101 і 102)  
 Натрію кроскармелоза  
 Гідроксипропілцелюлоза (MW 80 000)  
 Магнію стеарат (Ph.Eur.)



*Григорук*  
**Згідно  
 з оригіналом**

Плівкова оболонка  
Лактоза, моногідрат  
Гіпромелоза  
Титану діоксид (E171)  
Триацетин

## 6.2 Несумісність

Не застосовується.

## 6.3 Термін придатності

3 роки.

## 6.4 Особливі умови зберігання

Цей лікарський засіб не вимагає особливих умов зберігання.

## 6.5 Упаковка

oPA/Al/PVC/Al блістери.

Пляшки HDPE із кришкою з поліпропілену (PP) із захистом від дітей.

Дазатиніб Зентіва 20 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 50 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 70 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, випускається в упаковках по 60 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістерах або по 60 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістерах для дозування разових доз. Крім того, вони також випускаються у флаконах, що містять 60 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Дазатиніб Зентіва 80 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 100 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, та 140 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, випускається в упаковках по 30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістерах або по 30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістерах для дозування разових доз. Крім того, вони також випускаються у флаконах, що містять 30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

## 6.6 Особливі заходи безпеки при утилізації

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, складаються з ядра таблетки, оточеної плівковою оболонкою для запобігання впливу діючої речовини на медичних працівників. Рекомендується використовувати латексні або нітрилові рукавички для належної утилізації під час роботи з таблетками, які ненавмисно подрібнені або розбиті, щоб мінімізувати ризик шкірного впливу.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

*переклад*  
Згідно  
з оригіналом



**7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ****Зентіва Фарма ГмбХ**

65927 Франкфурт-на-Майні

Телефон: 0800 53 53 010

Телефакс: 0800 53 53 011

**8. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ**

Дазатиніб Зентіва 20 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою: 2202932.00.00

Дазатиніб Зентіва 50 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою: 2202933.00.00

Дазатиніб Зентіва 70 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою: 2202934.00.00

Дазатиніб Зентіва 80 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою: 2202935.00.00

Дазатиніб Зентіва 100 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою: 2202936.00.00

Дазатиніб Зентіва 140 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою: 2202937.00.00

**9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ/ПЕРЕРЕЄСТРАЦІЇ**

Дата затвердження: 27.11.2019

**10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ**

Жовтень, 2021

**11. УМОВИ ПРОДАЖУ**

Тільки за рецептом

*переклад*

**Згідно  
з оригіналом**



UA/19871/01/01  
UA/19871/01/02 64  
big 12.01.2023

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dasatinib Zentiva 20 mg Filmtabletten  
Dasatinib Zentiva 50 mg Filmtabletten  
Dasatinib Zentiva 70 mg Filmtabletten  
Dasatinib Zentiva 80 mg Filmtabletten  
Dasatinib Zentiva 100 mg Filmtabletten  
Dasatinib Zentiva 140 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### Dasatinib Zentiva 20 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 20 mg Dasatinib.

#### *Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung*

Jede Filmtablette enthält 28 mg Lactose-Monohydrat.

Dasatinib Zentiva enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette.

#### Dasatinib Zentiva 50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 50 mg Dasatinib.

#### *Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung*

Jede Filmtablette enthält 69 mg Lactose-Monohydrat.

Dasatinib Zentiva enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette.

#### Dasatinib Zentiva 70 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 70 mg Dasatinib.

#### *Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung*

Jede Filmtablette enthält 97 mg Lactose-Monohydrat.

Dasatinib Zentiva enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette.

#### Dasatinib Zentiva 80 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 80 mg Dasatinib.

#### *Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung*

Jede Filmtablette enthält 111 mg Lactose-Monohydrat.

Dasatinib Zentiva enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette.

#### Dasatinib Zentiva 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 100 mg Dasatinib.

#### *Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung*

Jede Filmtablette enthält 138 mg Lactose-Monohydrat.

Dasatinib Zentiva enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette.

Згідно  
з оригіналом



Dasatinib Zentiva 140 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 140 mg Dasatinib.

*Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung*

Jede Filmtablette enthält 194 mg Lactose-Monohydrat.

Dasatinib Zentiva enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Dasatinib Zentiva 20 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene, bikonvexe, runde Filmtablette mit einem Durchmesser von ca. 5,6 mm und der Prägung „D7SB“ auf der einen und „20“ auf der anderen Seite.

Dasatinib Zentiva 50 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene, bikonvexe, ovale Filmtablette mit einer Länge von ca. 11,0 mm, einer Breite von ca. 6,0 mm und der Prägung „D7SB“ auf der einen und „50“ auf der anderen Seite.

Dasatinib Zentiva 70 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene, bikonvexe, runde Filmtablette mit einem Durchmesser von ca. 9,1 mm und der Prägung „D7SB“ auf der einen und „70“ auf der anderen Seite.

Dasatinib Zentiva 80 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene, bikonvexe, dreieckige Filmtablette mit einer Länge von ca. 10,4 mm, einer Breite von ca. 10,6 mm und der Prägung „D7SB“ auf der einen und „80“ auf der anderen Seite.

Dasatinib Zentiva 100 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene, bikonvexe, ovale Filmtablette mit einer Länge von ca. 15,1 mm, einer Breite von ca. 7,1 mm und der Prägung „D7SB“ auf der einen und „100“ auf der anderen Seite.

Dasatinib Zentiva 140 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene, bikonvexe, runde Filmtablette mit einem Durchmesser von ca. 11,7 mm und der Prägung „D7SB“ auf der einen und „140“ auf der anderen Seite.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Dasatinib Zentiva ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit

- Ph+ akuter lymphatischer Leukämie (ALL mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber vorheriger Therapie).

Dasatinib Zentiva ist angezeigt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit

- neu diagnostizierter Ph+ ALL in Kombination mit Chemotherapie.



#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist von einem Arzt einzuleiten, der in der Diagnose und Behandlung von Leukämie-Patienten erfahren ist.

##### Dosierung

##### Erwachsene Patienten

Die empfohlene Initialdosis bei Ph+ ALL beträgt 140 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.4).

##### Kinder und Jugendliche (Ph+ ALL)

Die Dosierung für Kinder und Jugendliche erfolgt körperlsgewichtsbasiert (siehe Tabelle 1). Dasatinib wird einmal täglich oral entweder in Form von Dasatinib Filmtabletten oder Dasatinib Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verabreicht. Die Dosis sollte alle 3 Monate oder häufiger, falls notwendig, aufgrund von Veränderungen des Körpergewichts nachberechnet werden. Die Filmtabletten werden nicht für Patienten empfohlen, die weniger als 10 kg wiegen. Für diese Patienten sollte das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verwendet werden. Je nach Ansprechen des Patienten und Verträglichkeit wird eine Steigerung oder Reduzierung der Dosis empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen bei der Behandlung von Kindern unter 1 Jahr mit Dasatinib vor.

Dasatinib Filmtabletten und Dasatinib Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind nicht bioäquivalent. Patienten, die Tabletten schlucken können und von Dasatinib Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen auf Dasatinib Filmtabletten oder von den Filmtabletten zur Suspension zum Einnehmen wechseln möchten, können dies tun, vorausgesetzt, dass die richtigen Dosierungsempfehlungen für die Darreichungsform eingehalten werden.

Die initial empfohlene tägliche Dosis von Dasatinib Zentiva Filmtabletten für Kinder und Jugendliche ist in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1: Dosierung von Dasatinib Zentiva Filmtabletten für Kinder und Jugendliche mit Ph+ ALL**

Körpergewicht (kg) <sup>a</sup>	Tägliche Dosis (mg)
10 bis weniger als 20 kg	40 mg
20 bis weniger als 30 kg	60 mg
30 bis weniger als 45 kg	70 mg
mindestens 45 kg	100 mg

<sup>a</sup> Die Filmtabletten werden nicht für Patienten empfohlen, die weniger als 10 kg wiegen. Für diese Patienten sollte das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verwendet werden.

##### Dauer der Behandlung

In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Dasatinib Zentiva bei Erwachsenen mit Ph+ ALL bis zur Progression fortgesetzt oder bis die Behandlung nicht länger vom Patienten getragen wurde. Welche Auswirkungen ein Absetzen der Behandlung auf den Langzeitverlauf der Erkrankung nach Erreichen eines zytogenetischen oder molekularen Ansprechens hat [einschließlich einer kompletten zytogenetischen Remission (CCyR, complete cytogenetic response) oder guten molekularen Remission (MMR, major molecular response) und MR4.5], wurde nicht untersucht.

In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Dasatinib bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL für maximal zwei Jahre kontinuierlich zusammen mit aufeinanderfolgender Backbone-Chemotherapie verabreicht. Bei Patienten, die eine nachfolgende Stammzelltransplantation erhalten, kann Dasatinib nach der Transplantation für ein weiteres Jahr verabreicht werden.



Um die empfohlene Dosis zu erreichen, gibt Dasatinib Zentiva als 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg und 140 mg Filmtabletten. Je nach Ansprechen des Patienten und Verträglichkeit wird eine Steigerung oder Reduzierung der Dosis empfohlen.

#### Dosissteigerung

In klinischen Studien an erwachsenen Patienten mit Ph+ ALL wurde eine Dosissteigerung auf 180 mg einmal täglich (bei Ph+ ALL) für Patienten zugelassen, die auf die empfohlene Initialdosis weder hämatologisch noch zytogenetisch ansprechen.

Bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL wird eine Dosissteigerung nicht empfohlen, da Dasatinib bei diesen Patienten in Kombination mit einer Chemotherapie angewendet wird.

#### Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

##### *Myelosuppression*

In klinischen Studien wurde bei Auftreten einer Myelosuppression die Behandlung unterbrochen, die Dosis reduziert oder die Studientherapie abgebrochen. Gegebenenfalls wurden Thrombozyten- und Erythrozytentransfusionen gegeben. Bei Patienten mit fortbestehender Myelosuppression wurden hämatopoetische Wachstumsfaktoren eingesetzt.

Richtlinien für Dosisanpassungen bei Erwachsenen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Richtlinien für Kinder und Jugendliche mit Ph+ ALL, die in Kombination mit Chemotherapie behandelt werden, sind in einem separaten Abschnitt nach der Tabelle aufgeführt.

**Tabelle 2: Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie bei Erwachsenen**

Erwachsene mit Ph+ ALL (Initialdosis 140 mg einmal täglich)	ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l und/oder Thrombozyten < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prüfen, ob Zytopenie im Zusammenhang mit der Leukämie steht (Knochenmarkaspiration oder -biopsie).</li> <li>2. Wenn kein Zusammenhang zwischen Zytopenie und Leukämie besteht, Behandlung aussetzen, bis ANC ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l und Thrombozyten ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l. Dann Behandlung mit ursprünglicher Initialdosis fortsetzen.</li> <li>3. Tritt Zytopenie erneut auf, Schritt 1 wiederholen und Behandlung mit reduzierter Dosis von 100 mg einmal täglich (zweite Episode) oder 80 mg einmal täglich (dritte Episode) fortsetzen.</li> <li>4. Ist die Zytopenie leukämiebedingt, Dosiseskulation auf 180 mg einmal täglich erwägen.</li> </ol>
---	--	---

ANC: absolute Neutrophilenzahl

Bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL wird bei hämatologischen Toxizitäten der Grade 1 bis 4 keine Dosisanpassung empfohlen. Wenn Neutropenie und/oder Thrombozytopenie zu einer Verzögerung des nächsten Behandlungsblocks um mehr als 14 Tage führt, sollte die Behandlung mit Dasatinib Zentiva unterbrochen und mit derselben Dosis wieder aufgenommen werden, sobald der nächste Behandlungsblock beginnt. Wenn die Neutropenie und/oder Thrombozytopenie fortbesteht und der nächste Behandlungsblock um weitere 7 Tage verzögert wird, sollte eine Beurteilung des Knochenmarks durchgeführt werden, um die Zellularität und den Prozentsatz der Blasten zu bestimmen. Wenn die Zellularität des Knochenmarks < 10 % beträgt, sollte die Behandlung mit Dasatinib Zentiva unterbrochen werden, bis ANC > 500/μl (0,5 x 10<sup>9</sup>/l) erreicht ist.



ist. Zu diesem Zeitpunkt kann die Behandlung wieder mit der vollen Dosis aufgenommen werden. Wenn die Zellularität des Knochenmarks  $> 10\%$  beträgt, kann eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Dasatinib Zentiva in Betracht gezogen werden.

#### *Nicht-hämatologische Nebenwirkungen*

Wenn bei der Anwendung von Dasatinib eine mäßige (Grad 2) nicht-hämatologische Nebenwirkung auftritt, ist die Behandlung zu unterbrechen, bis die Nebenwirkung abgeklungen ist oder der Ausgangswert erreicht ist. Wenn eine Nebenwirkung erstmals aufgetreten ist, sollte die Behandlung anschließend mit der ursprünglichen Dosis fortgesetzt werden. Wenn eine Nebenwirkung erneut aufgetreten ist, sollte die Dosis reduziert werden. Wenn bei der Anwendung von Dasatinib eine schwere (Grad 3 oder 4) nicht-hämatologische Nebenwirkung auftritt, muss die Behandlung unterbrochen werden, bis die Nebenwirkung abgeklungen ist. Danach kann die Behandlung, sofern angemessen, mit reduzierter Dosis fortgesetzt werden, je nach ursprünglichem Schweregrad der Nebenwirkung. Für Patienten mit Ph+ ALL, die eine Dosierung von 140 mg einmal täglich erhalten haben, wird eine Dosisreduktion auf 100 mg einmal täglich empfohlen, mit einer weiteren Reduktion, falls erforderlich, von 100 mg einmal täglich auf 50 mg einmal täglich. Falls erforderlich sollte bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL mit nichthämatologischen Nebenwirkungen eine Dosisreduktion entsprechend den oben beschriebenen Empfehlungen für hämatologische Nebenwirkungen erfolgen.

#### *Pleuraerguss*

Wenn ein Pleuraerguss diagnostiziert wurde, ist die Anwendung von Dasatinib zu unterbrechen, bis der Patient untersucht wird, asymptomatisch ist oder der Ausgangswert erreicht ist. Wenn sich das Ereignis nicht innerhalb von etwa einer Woche bessert, sollte ein Behandlungszyklus mit Diuretika oder Kortikosteroiden oder beidem gleichzeitig erwogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Nach Besserung der ersten Episode sollte erwogen werden, die Behandlung mit Dasatinib mit der ursprünglichen Dosis wiederaufzunehmen. Nach Besserung einer nachfolgenden Episode ist die Behandlung mit Dasatinib mit einer um eine Stufe reduzierten Dosis wiederaufzunehmen. Nach Abschluss einer schweren (Grad 3 oder 4) Episode kann die Behandlung, sofern angemessen, mit reduzierter Dosis fortgesetzt werden, je nach ursprünglichem Schweregrad der Nebenwirkung.

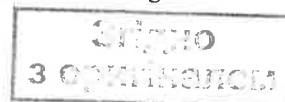
#### *Dosisreduktion bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren und Grapefruitsaft mit Dasatinib Zentiva sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn möglich, sollte eine alternative Begleitmedikation ohne oder mit einem minimalen Enzymhemmungspotenzial ausgewählt werden. Wenn Dasatinib Zentiva mit einem starken CYP3A4-Inhibitor verabreicht werden muss, ist eine Dosisreduzierung in Betracht zu ziehen:

- 40 mg täglich bei Patienten, die 140 mg Dasatinib Zentiva Filmtabletten täglich einnehmen.
- 20 mg täglich bei Patienten, die 100 mg Dasatinib Zentiva Filmtabletten täglich einnehmen.
- 20 mg täglich bei Patienten, die 70 mg Dasatinib Zentiva Filmtabletten täglich einnehmen.

Bei Patienten, die Dasatinib Zentiva 60 mg oder 40 mg täglich einnehmen, sollte erwogen werden, die Dasatinib Zentiva -Dosis zu unterbrechen bis der CYP3A4-Inhibitor abgesetzt wird, oder auf das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mit einer niedrigeren Dosis zu wechseln. Nach Absetzen des Inhibitors sollte eine Auswaschphase von etwa 1 Woche vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Dasatinib Zentiva durchgeführt werden.

Mit diesen reduzierten Dasatinib-Dosen erreicht die Fläche unter der Kurve (Area under the curve = AUC) in der Regel den Bereich, der ohne CYP3A4-Inhibitoren beobachtet wird. Bei Patienten, die starke CYP3A4-Inhibitoren erhalten, sind für diese Dosisanpassungen jedoch keine klinischen Daten verfügbar. Wenn Dasatinib nach Dosisreduktion nicht vertragen wird, muss entweder der starke CYP3A4-Inhibitor abgesetzt oder die Behandlung mit Dasatinib unterbrochen werden, bis der Inhibitor abgesetzt wird. Nach Absetzen des Inhibitors sollte eine Auswaschphase von etwa 1 Woche vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Dasatinib durchgeführt werden.





### Spezielle Patientenpopulationen

#### Ältere Menschen

In dieser Patientengruppe wurden keine klinisch relevanten altersspezifischen pharmakokinetischen Unterschiede beobachtet. Für ältere Menschen sind keine spezifischen Dosisempfehlungen erforderlich.

#### Leberfunktionsstörung

Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung können die empfohlene Initialdosis erhalten. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist jedoch Vorsicht bei der Anwendung von Dasatinib Zentiva geboten (siehe Abschnitt 5.2).

#### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden keine klinischen Studien mit Dasatinib durchgeführt. Da die renale Clearance von Dasatinib und seinen Metaboliten  $< 4\%$  beträgt, ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Verringerung der Gesamtkörper-Clearance zu erwarten.

#### Art der Anwendung

Dasatinib Zentiva muss oral angewendet werden.

Die Filmtabletten dürfen nicht zerdrückt, zerteilt oder gekaut werden, damit die Dosiskonsistenz erhalten bleibt und um das Risiko einer dermalen Exposition zu minimieren. Sie müssen im Ganzen geschluckt werden. Filmtabletten sollen nicht dispergiert werden, da die Exposition bei Patienten, die eine dispergierte Tablette erhalten, geringer ist als bei Patienten, die eine ganze Tablette schlucken. Dasatinib-Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist für Kinder und Jugendliche mit Ph+ ALL erhältlich, die keine Tabletten schlucken können.

Dasatinib Zentiva kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden und sollte immer entweder morgens oder abends eingenommen werden. Dasatinib Zentiva soll nicht mit Grapefruit oder Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

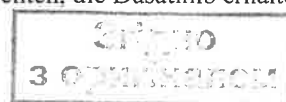
### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Klinisch relevante Wechselwirkungen

Dasatinib ist Substrat und Inhibitor von Cytochrom P450 (CYP) 3A4. Daher besteht die Möglichkeit, dass es zu Wechselwirkungen mit anderen gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln kommt, die hauptsächlich von CYP3A4 metabolisiert werden oder die Aktivität von CYP3A4 beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Dasatinib und Arzneimitteln oder Substanzen, die CYP3A4 stark hemmen (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Ritonavir, Telithromycin, Grapefruitsaft), kann die Dasatinib-Exposition erhöhen. Daher sollte ein potenter CYP3A4-Inhibitor bei Patienten, die Dasatinib erhalten, nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Dasatinib und Arzneimitteln, die CYP3A4 induzieren (z. B. Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital oder pflanzliche Zubereitungen, die *Hypericum perforatum*, auch bekannt als Johanniskraut, enthalten), kann die Dasatinib-Exposition deutlich verringern, so dass möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Therapieversagen besteht. Daher sollten für Patienten, die Dasatinib erhalten, alternati



Arzneimittel mit einem geringeren CYP3A4-Induktionspotenzial gewählt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Dasatinib und einem CYP3A4-Substrat kann die Exposition gegenüber dem CYP3A4-Substrat erhöhen. Daher ist besondere Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Dasatinib und CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite, wie z. B. Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Bepridil oder Ergotalkaloiden (Ergotamin, Dihydroergotamin) (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Dasatinib und einem Histamin-2(H<sub>2</sub>)-Antagonisten (z. B. Famotidin), Protonenpumpeninhibitor (z. B. Omeprazol) oder Aluminiumhydroxid/Magnesiumhydroxid kann die Dasatinib-Exposition reduzieren. Daher wird die Anwendung von H<sub>2</sub>-Antagonisten und Protonenpumpeninhibitoren nicht empfohlen, und Aluminiumhydroxid/Magnesiumhydroxid-Präparate sollten bis 2 Stunden vor und ab 2 Stunden nach der Anwendung von Dasatinib gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Spezielle Patientenpopulationen

Basierend auf den Ergebnissen einer pharmakokinetischen Einzeldosisstudie können Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung die empfohlene Initialdosis erhalten (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund von Limitierungen dieser klinischen Studie ist Vorsicht geboten, wenn Dasatinib bei Patienten mit Leberfunktionsstörung angewendet wird.

#### Wichtige Nebenwirkungen

##### Myelosuppression

Die Behandlung mit Dasatinib wird mit Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie in Verbindung gebracht. Deren Auftreten ist früher und häufiger bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien der CML oder mit Ph<sup>+</sup> ALL als in der chronischen Phase der CML. Bei erwachsenen Patienten mit CML in der fortgeschrittenen Phase oder mit Ph<sup>+</sup> ALL, die mit Dasatinib als Monotherapie behandelt werden, sollte in den ersten zwei Monaten ein komplettes Blutbild wöchentlich und anschließend einmal im Monat oder nach klinischer Indikation erstellt werden. Bei erwachsenen, und Kindern und Jugendlichen Patienten mit CML in der chronischen Phase sollte in den ersten 12 Wochen alle 2 Wochen ein komplettes Blutbild erstellt werden, danach alle 3 Monate oder nach klinischer Indikation. Myelosuppression ist im Allgemeinen reversibel und lässt sich in der Regel durch zeitweiliges Absetzen von Dasatinib oder eine Dosisreduktion behandeln (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Bei Kindern und Jugendlichen mit Ph<sup>+</sup> ALL, die mit Dasatinib in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt wurden, sollte vor Beginn jeder Chemotherapie und je nach klinischer Indikation ein komplettes Blutbild erstellt werden. Während der Konsolidierungsblöcke der Chemotherapie, sollte alle zwei Tage bis zur Genesung ein komplettes Blutbild erstellt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

##### Blutungen

Bei Patienten mit CML in der chronischen Phase (n=548) traten bei 5 Patienten (1 %) unter Dasatinib Blutungen vom Grad 3 oder 4 auf. Bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien der CML, die die empfohlene Dosis Dasatinib erhielten (n=304), traten in klinischen Studien bei 1 % der Patienten schwere Blutungen im zentralen Nervensystem (ZNS) auf. Ein Fall verlief tödlich und war mit Thrombozytopenie vom Grad 4 nach den Allgemeinen Toxizitätskriterien (CTC, Common Toxicity Criteria) assoziiert. Gastrointestinalblutungen vom Grad 3 oder 4 traten bei 6 % der Patienten in fortgeschrittenen Stadien der CML auf und erforderten im Allgemeinen die Unterbrechung der Behandlung und Bluttransfusionen. Andere Blutungen vom Grad 3 oder 4 wurden bei 2 % der Patienten in fortgeschrittenen Stadien der CML beobachtet. Bei den beobachteten diesen Patienten waren die meisten Blutungen typischerweise mit Thrombozytopenie vom Grad 3 oder 4 assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). Zusätzlich weisen *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien



Thrombozytenuntersuchungen darauf hin, dass die Behandlung mit Dasatinib Zentiva die Thrombozytenaktivierung reversibel beeinflusst.

Vorsicht ist geboten, wenn Patienten thrombozytenfunktionshemmende oder gerinnungshemmende Arzneimittel einnehmen müssen.

#### Flüssigkeitsretention

Dasatinib geht mit Flüssigkeitsretention einher. In der klinischen Studie der Phase III bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase wurde nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 60 Monaten eine Flüssigkeitsretention vom Grad 3 oder 4 in der Behandlungsgruppe mit Dasatinib bei 13 Patienten (5 %) und in der Behandlungsgruppe mit Imatinib bei 2 Patienten (1 %) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bezogen auf alle mit Dasatinib behandelten Patienten mit CML in der chronischen Phase trat bei 32 Patienten (6 %), die Dasatinib in der empfohlenen Dosierung erhielten (n=548), eine schwerwiegende Flüssigkeitsretention auf. In klinischen Studien mit Patienten mit CML in der fortgeschrittenen Phase oder Ph+ ALL, die Dasatinib in der empfohlenen Dosierung erhielten (n=304), wurde eine Flüssigkeitsretention vom Grad 3 oder 4 bei 8 % der Patienten berichtet, einschließlich Pleura- und Perikarderguss vom Grad 3 oder 4 bei 7 % bzw. 1 % der Patienten. Bei diesen Patienten wurden Lungenödeme vom Grad 3 oder 4 und pulmonale Hypertonie bei jeweils 1 % der Patienten berichtet.

Bei Patienten, die auf einen Pleuraerguss hinweisende Symptome wie Dyspnoe oder trockenen Husten entwickeln, sollte eine Thorax-Röntgenkontrolle durchgeführt werden. Pleuraergüsse vom Grad 3 oder 4 können eine Thorakozentese und Sauerstoffbehandlung erforderlich machen. Fälle von Flüssigkeitsretention wurden üblicherweise durch unterstützende Maßnahmen einschließlich Diuretika und die kurzzeitige Gabe von Steroiden behandelt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Bei Patienten ab 65 Jahren und älter ist das Auftreten von Pleuraerguss, Dyspnoe, Husten, Perikarderguss und kongestiver Herzinsuffizienz wahrscheinlicher als bei jüngeren Patienten und sie sollten engmaschig überwacht werden.

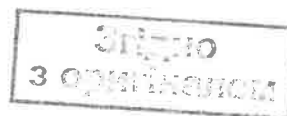
#### Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)

PAH (präkapillare pulmonale arterielle Hypertonie, bestätigt durch Katheterisierung der rechten Herzhälfte) wurde in Zusammenhang mit einer Dasatinibbehandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dabei war PAH nach Behandlungsbeginn bis einschließlich nach mehr als einem Jahr Behandlung mit Dasatinib aufgetreten.

Die Patienten sollten vor Beginn einer Behandlung mit Dasatinib auf Anzeichen und Symptome einer zugrundeliegenden kardiopulmonalen Erkrankung untersucht werden. Bei jedem Patienten, der Symptome einer Herzerkrankung aufweist, sollte zu Behandlungsbeginn eine Echokardiographie durchgeführt werden und bei Patienten mit Risikofaktoren für eine kardiale oder pulmonale Erkrankung ist eine Echokardiographie in Erwägung zu ziehen. Patienten, die nach Behandlungsbeginn Dyspnoe und Müdigkeit entwickeln, sollten hinsichtlich häufiger Ursachen, einschließlich Pleuraerguss, Lungenödem, Anämie oder Lungeninfiltration, untersucht werden. In Übereinstimmung mit den Empfehlungen zum Behandlungsmanagement von nicht-hämatologischen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.2) sollte die Dasatinibdosis reduziert oder die Behandlung während dieser Untersuchung unterbrochen werden. Wenn keine Erklärung gefunden werden kann oder durch die Dosisreduktion oder Unterbrechung keine Besserung eintritt, sollte die Diagnose PAH in Betracht gezogen werden. Die Diagnose sollte anhand der Standardrichtlinien gestellt werden. Wenn sich PAH bestätigt, sollte Dasatinib dauerhaft abgesetzt werden. Nachfolgeuntersuchungen sollten gemäß den Standardrichtlinien durchgeführt werden. Bei mit Dasatinib behandelten Patienten mit PAH wurden nach Absetzen der Therapie mit Dasatinib Verbesserungen der hämodynamischen und klinischen Parameter beobachtet.

#### QT-Verlängerung

*In-vitro*-Daten weisen darauf hin, dass Dasatinib die kardiale ventrikuläre Repolarisation (QT Intervall) verlängern kann (siehe Abschnitt 5.3). In der Phase-III-Studie bei neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase mit 258 Patienten, die mit Dasatinib behandelt wurden, un-



Patienten, die mit Imatinib behandelt wurden, wurde nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 60 Monaten bei 1 Patienten (< 1 %) in jeder Gruppe eine QTc-Verlängerung als Nebenwirkung berichtet. Die mediane Abweichung des QTcF vom Ausgangswert lag bei 3,0 msec bei den mit Dasatinib behandelten Patienten im Vergleich zu 8,2 msec bei den mit Imatinib behandelten Patienten. Bei einem Patienten (< 1 %) in jeder Gruppe kam es zu einem QTcF von > 500 msec. Bei 865 Leukämie-Patienten, die in klinischen Studien der Phase II mit Dasatinib behandelt wurden, betrug die mittlere Abweichung vom Ausgangswert des QTc-Intervalls (herzfrequenzkorrigiertes QT-Intervall nach Fridericia (QTcF)) 4 - 6 msec; das obere 95 % - Konfidenzintervall für alle mittleren Abweichungen vom Ausgangswert betrug < 7 msec (siehe Abschnitt 4.8). Von den 2.182 Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie mit Imatinib, die Dasatinib in klinischen Studien erhalten haben, wurde bei 15 Patienten (1 %) eine QTc-Verlängerung als Nebenwirkung berichtet. Bei 21 dieser Patienten (1 %) kam es zu einem QTcF von > 500 msec.

Dasatinib sollte bei Patienten, bei denen eine QTc-Verlängerung aufgetreten ist oder auftreten kann, mit Vorsicht angewendet werden. Hierzu zählen Patienten mit Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie, Patienten mit kongenitalem long-QT-Syndrom sowie Patienten, die Antiarrhythmika oder andere Arzneimittel einnehmen, die zu einer QT-Verlängerung führen, oder die eine kumulativ hochdosierte Anthrazyklintherapie erhalten. Eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie sollte vor der Anwendung von Dasatinib korrigiert werden.

#### Kardiale Nebenwirkungen

Dasatinib wurde in einer randomisierten klinischen Studie bei 519 Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase untersucht, in die Patienten mit früherer Herzerkrankung eingeschlossen waren. Bei Patienten, die Dasatinib eingenommen hatten, wurden als kardiale Nebenwirkungen kongestive Herzinsuffizienz/kardiale Dysfunktion, Perikarderguss, Arrhythmien, Palpitationen, QT-Verlängerung und Myokardinfarkt (auch mit tödlichem Ausgang) berichtet. Kardiale Nebenwirkungen traten bei Patienten mit Risikofaktoren oder kardialen Vorerkrankungen häufiger auf. Patienten mit Risikofaktoren (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes) oder kardialen Vorerkrankungen (z. B. früherer perkutaner Eingriff am Herzen, dokumentierte Erkrankung der Herzkranzgefäße), sollten sorgfältig auf klinische Anzeichen oder Symptome einer kardialen Dysfunktion wie Brustkorbschmerz, Atemnot und Diaphoresis überwacht werden.

Falls sich derartige klinische Anzeichen oder Symptome entwickeln, wird den Ärzten empfohlen, die Anwendung von Dasatinib zu unterbrechen und die Notwendigkeit einer alternativen CML-spezifischen Behandlung zu erwägen. Nach Abklingen der Nebenwirkungen sollte vor der Wiederaufnahme der Behandlung mit Dasatinib eine funktionelle Beurteilung erfolgen. Die Behandlung mit Dasatinib kann bei leichten/mäßigen Nebenwirkungen ( $\leq$  Grad 2) mit der ursprünglichen Dosis und bei schweren Nebenwirkungen ( $\geq$  Grad 3) mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2). Patienten, die die Behandlung fortsetzen, sollten periodisch überwacht werden.

Patienten mit unkontrollierten oder signifikanten Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurden nicht in die klinischen Studien eingeschlossen.

#### Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren wurden mit thrombotischer Mikroangiopathie (TMA) in Verbindung gebracht, einschließlich Einzelfallberichten zu Dasatinib (siehe Abschnitt 4.8). Wenn bei einem Patienten, der Dasatinib erhält, Labor- oder klinische Befunde auftreten, welche mit einer TMA in Verbindung stehen, sollte die Behandlung mit Dasatinib abgebrochen werden, bis die TMA einschließlich der ADAMTS13-Aktivität und anti-ADAMTS13-Antikörper sorgfältig überprüft werden. Wenn anti-ADAMTS13-Antikörper in Verbindung mit einer niedrigen ADAMTS13-Aktivität erhöht sind, sollte die Behandlung mit Dasatinib nicht fortgesetzt werden.



#### Hepatitis-B-Reaktivierung

Bei Patienten, die chronische Träger dieses Virus sind, ist eine Hepatitis-B-Reaktivierung aufgetreten, nachdem sie BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren erhalten hatten. Einige Fälle führten zu akutem Leberversagen oder zu fulminanter Hepatitis, die eine Lebertransplantation notwendig machten oder zum Tod führten.

Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Dasatinib Zentiva auf eine HBV-Infektion hin untersucht werden. Vor Einleitung der Behandlung bei Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie (einschließlich jener mit aktiver Erkrankung) sollten Experten für Lebererkrankungen und für die Behandlung von Hepatitis B zurate gezogen werden; dies sollte auch bei Patienten erfolgen, die während der Behandlung positiv auf eine HBV-Infektion getestet werden. HBV-Träger, die mit Dasatinib Zentiva behandelt werden, sollten während der Behandlung und über einige Monate nach Ende der Therapie engmaschig bezüglich der Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Auswirkungen auf Wachstum und Entwicklung bei Kindern und Jugendlichen

In pädiatrischen Studien mit Dasatinib bei Imatinib-resistenten /-intoleranten Ph+ CML-CP Kindern und Jugendlichen und bei nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen mit Ph+ CML-CP wurden nach mindestens 2-jähriger Behandlung behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Knochenwachstum und Entwicklung bei 6 Patienten (4,6%) berichtet. Bei einem Patienten war die Intensität schwerwiegend (Wachstumsverzögerung von Grad 3). Diese 6 Fälle schlossen Fälle von verzögertem Epiphysenschluss, Osteopenie, Wachstumsverzögerung und Gynäkomastie ein (siehe Abschnitt 5.1). Diese Ergebnisse sind im Zusammenhang mit chronischen Erkrankungen wie CML schwer zu interpretieren und erfordern eine langfristige Nachbeobachtung.

In pädiatrischen Studien mit Dasatinib in Kombination mit Chemotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostizierter Ph+ ALL wurden nach maximal 2 Jahren Behandlung bei einem Patienten (0,6 %) behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Knochenwachstum und Entwicklung berichtet. Dieser Fall war eine Osteopenie von Grad 1.

Es wurde eine Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen beobachtet, die in klinischen Studien mit Dasatinib behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Eine Überwachung des Knochenwachstums und der Knochenentwicklung bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen.

#### Sonstige Bestandteile

##### *Lactose*

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

##### *Natrium*

Dasatinib Zentiva enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

#### **4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Wirkstoffe, die die Plasmakonzentration von Dasatinib erhöhen können

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Dasatinib ein CYP3A4-Substrat ist. Die gleichzeitige Anwendung von Dasatinib und Arzneimitteln oder Substanzen, die CYP3A4 stark hemmen, wie Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Ritonavir, Telithromycin, Grapefruitsaft kann die Dasatinib-Exposition erhöhen. Daher sollte bei Patienten, die einen potenten CYP3A4-Inhibitor systemisch verabreicht bekommen, Dasatinib nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).



In klinisch relevanten Konzentrationen beträgt die Plasmaproteinbindung von Dasatinib ungefähr 96 % basierend auf *In-vitro*-Experimenten. Es wurden keine Studien zur Bewertung der Dasatinib-Interaktion mit anderen proteingebundenen Arzneimitteln durchgeführt. Das Potenzial zur Verdrängung und deren klinische Relevanz sind nicht bekannt.

#### Wirkstoffe, die die Plasmakonzentration von Dasatinib verringern können

Wenn Dasatinib nach 8-maliger täglicher abendlicher Anwendung von 600 mg Rifampicin, einem potenten CYP3A4-Induktor, gegeben wurde, verringerte sich die AUC von Dasatinib um 82 %. Andere Arzneimittel, die eine CYP3A4-Aktivität induzieren (z. B. Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder pflanzliche Zubereitungen, die *Hypericum perforatum*, auch bekannt als Johanniskraut, enthalten) können ebenfalls den Stoffwechsel anregen und die Plasmakonzentration von Dasatinib verringern. Daher wird von der gleichzeitigen Anwendung potenter CYP3A4-Induktoren und Dasatinib abgeraten. Für Patienten, bei denen Rifampicin oder andere CYP3A4-Induktoren angezeigt sind, sollten alternative Arzneimittel mit geringerem Enzyminduktionspotenzial verwendet werden. Die gleichzeitige Anwendung von Dexamethason, einem schwachen CYP3A4-Induktor, mit Dasatinib ist zulässig. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Dexamethason ist abzusehen, dass die AUC von Dasatinib um etwa 25% abnimmt, was wahrscheinlich klinisch nicht von Bedeutung ist.

#### Histamin-2-Antagonisten und Protonenpumpeninhibitoren

Die langfristige Hemmung der Magensäuresekretion durch H<sub>2</sub>-Antagonisten oder Protonenpumpeninhibitoren (z. B. Famotidin und Omeprazol) führt wahrscheinlich zu einer verringerten Dasatinib-Exposition. In einer Einzeldosisstudie mit gesunden Probanden führte die Anwendung von Famotidin 10 Stunden vor einer Einzeldosis Dasatinib zu einer Verringerung der Dasatinib-Exposition um 61 %. In einer Studie mit 14 gesunden Probanden führte die Anwendung einer einzelnen 100 mg-Dosis von Dasatinib Zentiva 22 Stunden nach einer 4-tägigen 40 mg-Dosis von Omeprazol im Steady-State zu einer Verringerung der AUC von Dasatinib um 43 % und der C<sub>max</sub> von Dasatinib um 42 %. Bei Patienten, die mit Dasatinib Zentiva behandelt werden, sollte statt H<sub>2</sub>-Antagonisten oder Protonenpumpeninhibitoren die Verwendung von Antazida in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Antazida

Daten aus nicht-klinischen Studien zeigen, dass die Löslichkeit von Dasatinib pH-abhängig ist. Bei gesunden Probanden waren nach der gleichzeitigen Anwendung von Aluminiumhydroxid-/Magnesiumhydroxid-Antazida und Dasatinib Zentiva die AUC einer Einzeldosis Dasatinib Zentiva um 55 % und die C<sub>max</sub> um 58 % reduziert. Wenn aber Antazida 2 Stunden vor einer Einzeldosis Dasatinib gegeben wurden, ergaben sich keine relevanten Veränderungen der Dasatinib-Konzentration oder -Exposition. Antazida können also bis 2 Stunden vor oder ab 2 Stunden nach Dasatinib angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

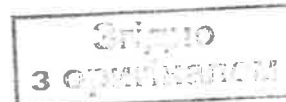
#### Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch Dasatinib verändert werden können

Die gleichzeitige Anwendung von Dasatinib und einem CYP3A4-Substrat kann die Exposition gegenüber dem CYP3A4-Substrat erhöhen. In einer Studie mit gesunden Probanden stiegen nach einer Einzeldosis von 100 mg Dasatinib die AUC und die C<sub>max</sub>-Exposition von Simvastatin, einem bekannten CYP3A4-Substrat, um 20 bzw. 37 %. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Effekt nach mehrfacher Dosierung von Dasatinib größer ist. Deshalb sollten CYP3A4-Substrate mit bekanntermaßen geringer therapeutischer Breite (z. B. Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Bepidil oder Ergotalkaloide [Ergotamin, Dihydroergotamin]) bei Patienten, die Dasatinib erhalten, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

*In-vitro*-Studien zeigen ein mögliches Risiko einer Interaktion mit CYP2C8-Substraten, wie Glitazonen, auf.

#### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.



#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Sowohl sexuell aktive Männer als auch Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Dasatinib eine sehr zuverlässige Methode der Schwangerschaftsverhütung anwenden.

##### Schwangerschaft

Basierend auf Erfahrungen aus der Anwendung am Menschen besteht der Verdacht, dass Dasatinib kongenitale Missbildungen einschließlich Defekte des Neuralrohrs hervorruft. Die Anwendung von Dasatinib in der Schwangerschaft kann schädliche pharmakologische Effekte auf den Fötus haben. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Dasatinib Zentiva darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Patientin erfordert eine Behandlung mit Dasatinib. Bei einer Anwendung von Dasatinib Zentiva während der Schwangerschaft muss die Patientin über die potenziellen Risiken für den Fötus aufgeklärt werden.

##### Stillzeit

Es gibt nur unzureichende/eingeschränkte Informationen zur Exkretion von Dasatinib in die Muttermilch von Menschen und Tieren. Physikalisch-chemische und die verfügbaren pharmakodynamischen/toxikologischen Daten lassen darauf schließen, dass Dasatinib in die Muttermilch übergeht, so dass ein Risiko für Säuglinge nicht ausgeschlossen werden kann. Während der Behandlung mit Dasatinib Zentiva sollte das Stillen eingestellt werden.

##### Fertilität

In Tierstudien wurde die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten durch die Behandlung mit Dasatinib nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 5.3). Ärzte und medizinisches Fachpersonal sollten männliche Patienten im zeugungsfähigen Alter über die möglichen Auswirkungen von Dasatinib auf die Fruchtbarkeit beraten. Diese Beratung kann die Überlegung einer Spermakonservierung beinhalten.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dasatinib Zentiva hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass während der Behandlung mit Dasatinib Nebenwirkungen wie Schwindelgefühl oder unscharfes Sehen auftreten können. Daher ist beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unten beschriebenen Daten spiegeln die Exposition gegenüber Dasatinib als Monotherapie bei allen in klinischen Studien getesteten Dosen wider (n = 2.900 Patienten), einschließlich 324 erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase, 2.388 erwachsene Patienten mit Imatinib-resistenter oder -intoleranter chronischer oder fortgeschrittener CML, Ph+ ALL, und 188 Kinder und Jugendlichen.



Bei den 2.712 erwachsenen Patienten mit CML in der chronischen Phase, CML in der fortgeschrittenen Phase oder Ph+ ALL betrug die mediane Therapiedauer 19,2 Monate (Bereich 0 bis 93,2 Monate).

In einer randomisierten Studie bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in chronischer Phase betrug die mediane Therapiedauer etwa 60 Monate. Die mediane Therapiedauer betrug bei 1.618 erwachsenen Patienten mit CML in der chronischen Phase 29 Monate (Bereich 0 bis 92,9 Monate). Die mediane Therapiedauer bei 1.094 erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener CML oder Ph+ ALL betrug 6,2 Monate (Bereich 0 bis 93,2 Monate). Unter 188 Patienten in pädiatrischen Studien betrug die mediane Therapiedauer 26,3 Monate (Bereich 0 bis 99,6 Monate). In der Untergruppe von 130 Kindern und Jugendlichen mit CML in der chronischen Phase, die mit Dasatinib behandelt wurden, betrug die mediane Therapiedauer 42,3 Monate (Bereich 0,1 bis 99,6 Monate).

Bei der Mehrheit der mit Dasatinib behandelten Patienten traten zu irgendeinem Zeitpunkt Nebenwirkungen auf. In der Gesamtpopulation von 2.712 mit Dasatinib behandelten Patienten traten bei 520 Patienten (19 %) Nebenwirkungen auf, die zum Abbruch der Behandlung führten.

Das Gesamt-Sicherheitsprofil von Dasatinib bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ CML-CP war, unabhängig von der Formulierung, mit dem der Erwachsenen vergleichbar, mit der Ausnahme, dass bei Kindern und Jugendlichen keine Berichte von Perikarderguss, Pleuraerguss, Lungenödem oder pulmonaler Hypertonie auftraten. Von den 130 mit Dasatinib behandelten Kindern und Jugendlichen mit CML-CP traten bei 2 (1,5 %) Kindern Nebenwirkungen auf, die zum Abbruch der Behandlung führten.

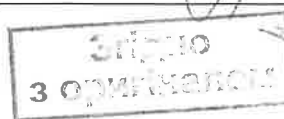
#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen, mit Ausnahme der abweichenden Laborwerte, wurden bei Patienten berichtet, die im Rahmen von klinischen Studien mit Dasatinib als Monotherapie und nach Markteinführung behandelt wurden (Tabelle 3). Diese Reaktionen werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nach Markteinführung nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 3: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen**

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
<i>Sehr häufig</i>	Infektionen (dazu gehören bakterielle, virale, mykotische und nicht spezifizierte Infektionen)
<i>Häufig</i>	Pneumonie (dazu gehören bakterielle, virale und mykotische Pneumonien), Infektionen/Entzündungen der oberen Atemwege, Herpesvirus-Infektion (einschließlich Cytomegalovirus-CMV), infektiöse Enterokolitis, Sepsis (auch gelegentlich Fälle mit tödlichem Ausgang)
<i>Nicht bekannt</i>	Hepatitis-B-Reaktivierung
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
<i>Sehr häufig</i>	Myelosuppression (einschließlich Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie)
<i>Häufig</i>	Febrile Neutropenie
<i>Gelegentlich</i>	Lymphadenopathie, Lymphopenie
<i>Selten</i>	Aplasie der roten Zelllinie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
<i>Gelegentlich</i>	Überempfindlichkeit (einschließlich Erythema nodosum)
<i>Selten</i>	Anaphylaktischer Schock
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
<i>Gelegentlich</i>	Hypothyreose





<i>Selten</i>	Hyperthyreose, Thyreoiditis
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
<i>Häufig</i>	Appetitstörungen <sup>a</sup> , Hyperurikämie
<i>Gelegentlich</i>	Tumorlysesyndrom, Dehydratation, Hypalbuminämie, Hypercholesterinämie
<i>Selten</i>	Diabetes mellitus
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
<i>Häufig</i>	Depression, Schlaflosigkeit
<i>Gelegentlich</i>	Angst, Verwirrtheitszustand, Affektlabilität, verminderte Libido
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
<i>Sehr häufig</i>	Kopfschmerz
<i>Häufig</i>	Neuropathie (einschließlich peripherer Neuropathie), Benommenheit, Dysgeusie, Somnolenz
<i>Gelegentlich</i>	ZNS-Blutungen <sup>ab</sup> , Synkope, Tremor, Amnesie, Gleichgewichtsstörung
<i>Selten</i>	Zerebrovaskulärer Insult, transitorische ischämische Attacken, Krampfanfälle, Optikusneuritis, Fazialisparese, Demenz, Ataxie
<b>Augenerkrankungen</b>	
<i>Häufig</i>	Sehstörungen (dazu gehören beeinträchtigt Sehvermögen, unscharfes Sehen und reduzierte Sehschärfe), trockene Augen
<i>Gelegentlich</i>	Beeinträchtigung des Sehvermögens, Bindehautentzündung, Photophobie, erhöhte Tränensekretion
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
<i>Häufig</i>	Tinnitus
<i>Gelegentlich</i>	Schwerhörigkeit, Vertigo
<b>Herzerkrankungen</b>	
<i>Häufig</i>	Kongestive Herzinsuffizienz/kardiale Dysfunktion <sup>ac</sup> , Perikarderguss <sup>a</sup> , Herzrhythmusstörungen (einschließlich Tachykardie), Palpitationen
<i>Gelegentlich</i>	Myokardinfarkt (auch mit tödlichem Ausgang) <sup>a</sup> , QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm <sup>a</sup> , Perikarditis, ventrikuläre Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Tachykardie), Angina pectoris, Kardiomegalie, anormale T-Welle im Elektrokardiogramm, erhöhter Troponinwert
<i>Selten</i>	Cor pulmonale, Myokarditis, akutes Koronarsyndrom, Herzstillstand, PR-Verlängerung im Elektrokardiogramm, koronare Herzkrankheit, Pleuroperikarditis
<i>Nicht bekannt</i>	Vorhofflimmern/Vorhofflattern
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
<i>Sehr häufig</i>	Blutung <sup>ad</sup>
<i>Häufig</i>	Hypertonie, Flush
<i>Gelegentlich</i>	Hypotonie, Thrombophlebitis, Thrombose
<i>Selten</i>	Tiefe Beinvenenthrombose, Embolie, Livedo reticularis
<i>Nicht bekannt</i>	Thrombotische Mikroangiopathie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
<i>Sehr häufig</i>	Pleuraerguss <sup>a</sup> , Dyspnoe
<i>Häufig</i>	Lungenödem <sup>a</sup> , pulmonale Hypertonie <sup>a</sup> , Lungeninfiltration, Pneumonitis, Husten
<i>Gelegentlich</i>	Pulmonale arterielle Hypertonie, Bronchospasmus, Asthma
<i>Selten</i>	Lungenembolie, akutes Atemnotsyndrom (ARDS)
<i>Nicht bekannt</i>	Interstitielle Lungenerkrankung
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
<i>Sehr häufig</i>	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz
<i>Häufig</i>	Gastrointestinalblutung <sup>a</sup> , Kolitis (einschließlich neutropenischer Kolitis), Gastritis, Schleimhautentzündungen (einschließlich Mukositis/Stomatitis), Dyspepsie, abdominale Distension, Obstipation, Erkrankungen der Mundschleimhäute
<i>Gelegentlich</i>	Pankreatitis (einschließlich akuter Pankreatitis), Ulkus des oberen



	Gastrointestinaltrakts, Ösophagitis, Aszites*, Analfissur, Dysphagie, gastroösophageale Refluxkrankheit
<i>Selten</i>	Eiweißverlustsyndrom, Ileus, Analfistel
<i>Nicht bekannt</i>	tödliche Gastrointestinalblutung *
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
<i>Gelegentlich</i>	Hepatitis, Cholezystitis, Cholestase
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
<i>Sehr häufig</i>	Hautausschlag <sup>e</sup>
<i>Häufig</i>	Alopezie, Dermatitis (einschließlich Ekzem), Pruritus, Akne, trockene Haut, Urtikaria, Hyperhidrose
<i>Gelegentlich</i>	Neutrophile Dermatose, Lichtempfindlichkeit, Pigmentierungsstörung, Pannikulitis, Hautulzera, bullöse Erkrankungen, Nagelerkrankungen, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Störung des Haarwuchses
<i>Selten</i>	Leukozytoklastische Vaskulitis, Hautfibrose
<i>Nicht bekannt</i>	Stevens-Johnson-Syndrom <sup>f</sup>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
<i>Sehr häufig</i>	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems <sup>g</sup>
<i>Häufig</i>	Arthralgie, Myalgie, Muskelschwäche, Muskuloskeletale Steifheit, Muskelkrämpfe
<i>Gelegentlich</i>	Rhabdomyolyse, Osteonekrose, Muskelentzündung, Tendonitis, Arthritis
<i>Selten</i>	Verzögerter Epiphysenschluss <sup>h</sup> Wachstumsverzögerung <sup>h</sup>
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
<i>Gelegentlich</i>	Niereninsuffizienz (einschließlich Nierenversagen), häufiger Harndrang, Proteinurie
<i>Nicht bekannt</i>	Nephrotisches Syndrom
<b>Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen</b>	
<i>Selten</i>	Abort
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
<i>Gelegentlich</i>	Gynäkomastie, Störung der Menstruation
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
<i>Sehr häufig</i>	Peripheres Ödem <sup>i</sup> , Fatigue, Fieber, Gesichtsoedem <sup>i</sup>
<i>Häufig</i>	Astenie, Schmerzen, Brustkorbschmerz, generalisiertes Ödem <sup>*k</sup> , Schüttelfrost
<i>Gelegentlich</i>	Unwohlsein, anderes Oberflächenödem <sup>l</sup>
<i>Selten</i>	Gestörter Gang
<b>Untersuchungen</b>	
<i>Häufig</i>	Gewichtsverlust, Gewichtszunahme
<i>Gelegentlich</i>	Erhöhte Kreatinphosphokinasespiegel, erhöhter Wert der Gamma-Glutamyl-Transferase
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	
<i>Häufig</i>	Kontusion

a. Dazu zählen verminderter Appetit, vorzeitiges Sättigungsgefühl, vermehrter Appetit.

b. Dazu zählen Blutung des zentralen Nervensystems, zerebrales Hämatom, zerebrale Hämorrhagien, extradurales Hämatom, intrakraniale Hämorrhagien, hämorrhagischer Insult, subarachnoidale Hämorrhagien, subdurales Hämatom und subdurale Hämorrhagien.

c. Dazu zählen erhöhte natriuretische Peptid-Werte im Gehirn, ventrikuläre Dysfunktion, links-ventrikuläre Dysfunktion, rechts-ventrikuläre Dysfunktion, Herzinsuffizienz, akutes Herzversagen, chronische Herzinsuffizienz, kongestive Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, kongestive Kardiomyopathie, diastolische Dysfunktion, verringerte Ejektionsfraktion, links-ventrikuläre Insuffizienz, links-ventrikuläre Störung, rechts-ventrikuläre Störung, links-ventrikuläre Hypokinäsie.

d. Ausgeschlossen sind gastrointestinale Blutungen und ZNS-Blutungen; diese Nebenwirkungen werden in der Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bzw. in der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ angegeben.



- e. Dazu zählen Arzneimitteldermitis, Erythem, Erythema multiforme, Erythroze, schuppender Hautausschlag, generalisiertes Erythem, Genitaliausschlag, Hitzeausschlag, Milia, Miliaria, pustuläre Psoriasis, flüchtiger Ausschlag, erythematöses Exanthem, follikuläres Exanthem, generalisiertes Exanthem, makulöses Exanthem, makulopapulöses Exanthem, papulöses Exanthem, juckendes Exanthem, pustulöses Exanthem, vesikuläres Exanthem, Schälung der Haut, Hautreizung, toxischer Hautausschlag, Urticaria vesiculosa, und vaskulärer Ausschlag.
  - f. Nach Markteinführung wurden Einzelfälle von Stevens-Johnson-Syndrom berichtet. Es konnte nicht ermittelt werden, ob diese mukokutanen Nebenwirkungen in direktem Zusammenhang mit Dasatinib Zentiva oder mit Begleitmedikationen standen.
  - g. Muskuloskeletale Schmerzen während oder nach Beendigung der Behandlung.
  - h. In pädiatrischen Studien wurde die Häufigkeit mit "häufig" berichtet
  - i. Gravitationsödem, lokalisiertes Ödem, peripheres Ödem.
  - j. Bindehautödem, Augenödem, Augenschwellung, Augenlidödem, Gesichtsoedem, Lippenödem, Makulaödem, Mundödem, orbitales Ödem, periorbitales Ödem, Gesichtsschwellung.
  - k. Überlastung des Flüssigkeitshaushalts, Flüssigkeitsretention, gastrointestinales Ödem, generalisiertes Ödem, periphere Schwellung, Ödem, Ödem aufgrund von Herzkrankheit, perinephritischer Erguss, post-prozedurales Ödem, viszerales Ödem.
  - l. Genitalschwellung, Ödem an der Inzisionsstelle, Genitalödem, Penisödem, Penissschwellung, Skrotalödem, Hautschwellung, Hodenschwellung, vulvovaginale Schwellung.
- \* Für zusätzliche Details siehe Abschnitt "Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen".

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Myelosuppression

Die Behandlung mit Dasatinib wird mit Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie in Verbindung gebracht. Diese Nebenwirkungen treten bei Patienten mit CML in fortgeschrittenen Stadien oder mit Ph+ ALL früher und häufiger auf als bei CML in der chronischen Phase (siehe Abschnitt 4.4).

##### Blutungen

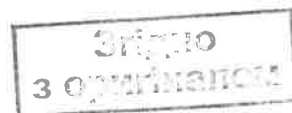
Arzneimittelbedingte Blutungen, von Petechien und Epistaxis bis hin zu Gastrointestinalblutung und ZNS-Blutungen vom Grad 3 oder 4, wurden bei Patienten, die Dasatinib Zentiva einnahmen, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

##### Flüssigkeitsretention

Verschiedene Nebenwirkungen wie Pleuraerguss, Aszites, Lungenödem und Perikarderguss mit oder ohne Oberflächenödem lassen sich unter dem Begriff „Flüssigkeitsretention“ zusammenfassen. Nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 60 Monaten in der Studie bei neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase beinhalteten die mit Dasatinib in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen zur Flüssigkeitsretention Pleuraerguss (28 %), Oberflächenödem (14 %), pulmonale Hypertonie (5 %), generalisiertes Ödem (4 %) und Perikarderguss (4 %). Kongestive Herzinsuffizienz/kardiale Dysfunktion und Lungenödem wurden bei < 2 % der Patienten berichtet.

Die kumulierte Häufigkeit eines mit Dasatinib in Zusammenhang stehenden Pleuraergusses (alle Grade) betrug über die Zeit hinweg 10 % nach 12 Monaten, 14 % nach 24 Monaten, 19 % nach 36 Monaten, 24 % nach 48 Monaten und 28 % nach 60 Monaten. Bei insgesamt 46 mit Dasatinib behandelten Patienten trat rezidivierender Pleuraerguss auf. 17 Patienten hatten 2 separate Nebenwirkungen, 6 hatten 3 Nebenwirkungen, 18 hatten 4 bis 8 Nebenwirkungen und 5 hatten > 8 Nebenwirkungen mit Pleuraerguss.

Die mediane Zeit bis zum ersten mit Dasatinib in Zusammenhang stehenden Grad 1 oder 2 Pleuraerguss betrug 114 Wochen (Bereich: 4 bis 299 Wochen). Weniger als 10 % der Patienten mit Pleuraerguss hatten einen schweren (Grad 3 oder 4) mit Dasatinib in Zusammenhang stehenden Pleuraerguss. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines mit Dasatinib in Zusammenhang stehenden Grad  $\geq 3$  Pleuraergusses betrug 175 Wochen (Bereich: 114 bis 274 Wochen). Die mediane Dauer von mit Dasatinib in Zusammenhang stehendem Pleuraerguss (alle Grade) betrug 283 Tage (~ 40 Wochen).



Der Pleuraerguss war üblicherweise reversibel und wurde durch Unterbrechung der Behandlung mit Dasatinib unter Anwendung von Diuretika oder anderer geeigneter unterstützender Maßnahmen behandelt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Unter den mit Dasatinib behandelten Patienten mit Arzneimittel-induziertem Pleuraerguss (n=73) gab es bei 45 (62 %) Dosisunterbrechungen und bei 30 (41 %) Dosisreduktionen. Zusätzlich erhielten 34 (47 %) Diuretika, 23 (32 %) erhielten Corticosteroide und 20 (27 %) erhielten sowohl Corticosteroide als auch Diuretika. Bei neun (12 %) Patienten wurde eine Pleurapunktion durchgeführt. Sechs Prozent der mit Dasatinib behandelten Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Arzneimittel-induziertem Pleuraerguss ab. Ein Pleuraerguss beeinträchtigte nicht das Ansprechen der Patienten auf die Behandlung. Unter den mit Dasatinib behandelten Patienten mit Pleuraerguss erreichten 96 % eine bestätigte komplette zytogenetische Remission (cCCyR, confirmed complete cytogenetic response), 82 % erreichten eine gute molekulare Remission (MMR), und 50% erreichten MR4.5 trotz Dosisunterbrechungen oder Dosisanpassung. Weitere Informationen über Patienten mit CML in der chronischen Phase und in fortgeschrittenen Stadien der CML oder mit Ph+ ALL siehe Abschnitt 4.4.

#### Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)

PAH (präkapillare pulmonale arterielle Hypertonie, bestätigt durch Katheterisierung der rechten Herzhälfte) wurde in Zusammenhang mit einer Dasatinibbehandlung berichtet. Dabei war PAH nach Behandlungsbeginn bis einschließlich nach mehr als einem Jahr Behandlung mit Dasatinib aufgetreten. Die Patienten, bei denen während der Dasatinibbehandlung PAH berichtet wurde, nahmen häufig gleichzeitig weitere Arzneimittel ein oder litten zusätzlich zur zugrundeliegenden Malignität an Komorbiditäten. Bei Patienten mit PAH wurden nach Absetzen von Dasatinib Verbesserungen der hämodynamischen und klinischen Parameter beobachtet.

#### QT-Verlängerung

In der Phase-III-Studie bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase trat nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 12 Monaten bei einem der mit Dasatinib behandelten Patienten (< 1 %) ein QTcF-Wert > 500 msec auf (siehe Abschnitt 4.4). Nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 60 Monaten wurde bei keinem weiteren Patienten ein QTcF-Wert > 500 msec berichtet.

In fünf klinischen Studien der Phase II bei Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie mit Imatinib wurden wiederholt Basis-EKGs und zu vorher festgelegten Zeitpunkten während der Behandlung EKGs aufgezeichnet und zentral für 865 Patienten ausgewertet, die zweimal täglich 70 mg Dasatinib erhielten. Das QT-Intervall wurde nach der Fridericia-Formel frequenzkorrigiert. Zu allen Zeitpunkten an Tag 8 der Behandlung betrug die mittlere Abweichung vom Ausgangswert im QTcF-Intervall 4-6 msec, mit einem oberen 95 %-Konfidenzintervall von < 7 msec. Von den 2.182 Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie mit Imatinib, die Dasatinib in klinischen Studien erhalten haben wurde bei 15 Patienten (1 %) eine QTc-Verlängerung als Nebenwirkung berichtet. Bei 21 Patienten (1 %) kam es zu einem QTcF von > 500 msec (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kardiale Nebenwirkungen

Patienten mit Risikofaktoren oder kardialen Vorerkrankungen sollten sorgfältig auf klinische Anzeichen oder Symptome einer kardialen Dysfunktion überwacht und entsprechend untersucht und behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Hepatitis-B-Reaktivierung

In Zusammenhang mit BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren wurden Hepatitis-B-Reaktivierungen beobachtet. Einige Fälle führten zu akutem Leberversagen oder zu fulminanter Hepatitis, die Lebertransplantation notwendig machten oder zum Tod führten (siehe Abschnitt 4.4).

In der Dosisoptimierungsstudie der Phase III bei Patienten in der chronischen Phase der CML mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie mit Imatinib (mediane Beobachtungsdauer von 30 Monaten) traten Pleuraerguss und kongestive Herzinsuffizienz



Dysfunktion seltener bei Patienten auf, die mit 100 mg Dasatinib einmal täglich behandelt wurden, als bei Patienten, die zweimal täglich 70 mg Dasatinib erhielten.

Myelosuppression wurde ebenfalls in der Behandlungsgruppe mit 100 mg einmal täglich seltener berichtet (siehe Abweichende Laborwerte weiter unten). Die mediane Behandlungsdauer in der Gruppe mit 100 mg einmal täglich betrug 37 Monate (Bereich 1-91 Monate). Die kumulierten Häufigkeiten ausgewählter Nebenwirkungen, die bei der Anfangsdosis 100 mg einmal täglich berichtet wurden, sind in Tabelle 4a dargestellt.

**Tabelle 4a: Auswahl der in einer Phase-III-Dosisoptimierungsstudie berichteten Nebenwirkungen (Imatinib intolerante oder resistente CML in der chronischen Phase)<sup>a</sup>**

	Minimum 2 Jahre Beobachtungsdauer		Minimum 5 Jahre Beobachtungsdauer		Minimum 7 Jahre Beobachtungsdauer	
	Alle Grade	Grad 3/4	Alle Grade	Grad 3/4	Alle Grade	Grad 3/4
<b>Gebräuchliche Bezeichnung</b>	Prozent (%) der Patienten					
<b>Diarrhoe</b>	27	2	28	2	28	2
<b>Flüssigkeitsretention</b>	34	4	42	6	48	7
Oberflächenödem	18	0	21	0	22	0
Pleuraerguss	18	2	24	4	28	5
Generalisiertes Ödem	3	0	4	0	4	0
Perikarderguss	2	1	2	1	3	1
Pulmonale Hypertonie	0	0	0	0	2	1
<b>Blutung</b>	11	1	11	1	12	1
Gastrointestinale Blutung	2	1	2	1	2	1

<sup>a</sup> Ergebnisse der Phase-III-Dosisoptimierungsstudie aus der Population mit der empfohlenen Anfangsdosis 100 mg einmal täglich (n=165)

In der Phase-III-Dosisoptimierungsstudie ALL betrug die mediane Behandlungsdauer 3 Monate bei Ph+ ALL. Ausgewählte Nebenwirkungen, die bei der Anfangsdosis 140 mg einmal täglich berichtet wurden, sind in Tabelle 4b dargestellt. Ein Regime mit 70 mg zweimal täglich wurde ebenfalls untersucht. Das Regime mit 140 mg einmal täglich zeigte ein vergleichbares Wirksamkeitsprofil wie das Regime mit 70 mg zweimal täglich, hatte aber ein günstigeres Sicherheitsprofil.



**Tabelle 4b: Auswahl der in einer Phase-III-Dosisoptimierungsstudie berichteten Nebenwirkungen: CML in fortgeschrittenen Stadien oder Ph+ ALL<sup>a</sup>**

Gebräuchliche Bezeichnung	140 mg einmal täglich n = 304	
	Alle Grade	Grad 3/4
	Prozent (%) der Patienten	
<b>Diarrhoe</b>	28	3
<b>Flüssigkeitsretention</b>	33	7
Oberflächenödem	15	< 1
Pleuraerguss	20	6
Generalisiertes Ödem	2	0
Kongestive Herzinsuffizienz /kardiale Dysfunktion <sup>b</sup>	1	0
Perikarderguss	2	1
Pulmonales Ödem	1	1
<b>Blutung</b>	23	8
Gastrointestinale Blutung	8	6

<sup>a</sup> Ergebnisse der Phase-III-Dosisoptimierungsstudie aus der Population mit der empfohlenen Anfangsdosis 140 mg einmal täglich (n=304) nach 2 Jahren finaler Studien-Nachbeobachtung.

<sup>b</sup> Dazu zählen ventrikuläre Dysfunktion, Herzinsuffizienz, kongestive Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, kongestive Kardiomyopathie, diastolische Dysfunktion, verringerte Ejektionsfraktion und ventrikuläre Insuffizienz.

Darüber hinaus wurden zwei Studien mit insgesamt 161 Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL durchgeführt, bei denen Dasatinib in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht wurde. In der pivotalen Studie erhielten 106 Kinder und Jugendliche Dasatinib in Kombination mit einer Chemotherapie in einem kontinuierlichen Dosierungsschema. In der supportiven Studie erhielten 35 von 55 Kindern und Jugendlichen Dasatinib in Kombination mit einer Chemotherapie in einem diskontinuierlichen Dosierungsschema (zwei Wochen Behandlung, gefolgt von einer bis zwei Wochen Pause) und 20 Kinder und Jugendliche erhielten Dasatinib in Kombination mit einer Chemotherapie in einem kontinuierlichen Dosierungsschema. Bei den 126 Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL, die mit Dasatinib in einem kontinuierlichen Dosierungsschema behandelt wurden, betrug die mediane Therapiedauer 23,6 Monate (Bereich 1,4 bis 33 Monate).

Von den 126 Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL, die in einem kontinuierlichen Dosierungsschema behandelt wurden, führten die Nebenwirkungen bei 2 Patienten (1,6 %) zum Abbruch der Behandlung. Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von  $\geq 10\%$ , die in den beiden pädiatrischen Studien bei Patienten mit kontinuierlicher Dosierung gemeldet wurden, sind in Tabelle 5 dargestellt. Bitte beachten Sie, dass bei 7 Patienten (5,6 %) in dieser Gruppe Pleuraerguss berichtet wurde und diese daher nicht in der Tabelle aufgeführt sind.

**Tabelle 5: Nebenwirkungen, die bei  $\geq 10\%$  der Kinder und Jugendlichen mit Ph+ ALL berichtet wurden, die mit Dasatinib in einem kontinuierlichen Dosierungsschema in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden (N = 126)<sup>a</sup>**

Nebenwirkung	Prozentualer Anteil (%) der Patienten	
	Alle Grade	Grad 3/4
Febrile Neutropenie	27,0	26,2
Übelkeit	20,6	5,6
Erbrechen	20,6	4,8
Bauchschmerzen	14,3	3,2
Diarrhoe	12,7	4,8
Fieber	12,7	5,6
Kopfschmerzen	11,1	4,8
Verminderter Appetit	10,3	4,8
Fatigue	10,3	0



<sup>a</sup> In der pivotalen Studie erhielten von 106 Patienten insgesamt 24 Patienten mindestens einmal das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und 8 Patienten erhielten ausschließlich das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

### Abweichende Laborwerte

#### Hämatologie

In den Phase-III-Studien bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase, die Dasatinib einnahmen, wurden nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 12 Monate die folgenden anormalen Laborwerte vom Grad 3 oder 4 berichtet: Neutropenie (21 %), Thrombozytopenie (19 %) und Anämie (10 %). Nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 60 Monaten lagen die kumulierten Häufigkeiten für Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie bei 29 %, 22 % bzw. 13 %.

Mit Dasatinib behandelte Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase, bei denen eine Myelosuppression vom Grad 3 oder 4 auftrat, erholten sich meist nach einer kurzen Dosisunterbrechung und/oder -reduktion. Bei 1,6 % der Patienten wurde die Behandlung nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 12 Monaten vollständig abgebrochen. Nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 60 Monaten lag die kumuliert Häufigkeit für einen vollständigen Studienabbruch aufgrund einer Grad 3- oder -4-Myelosuppression bei 2,3 %.

Bei Patienten mit CML und Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie mit Imatinib treten regelmäßig Zytopenien (Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie) auf. Das Auftreten von Zytopenien hängt jedoch auch eindeutig vom Krankheitsstadium ab. Die Häufigkeiten von anormalen hämatologischen Laborwerten vom Grad 3 und 4 sind in Tabelle 6 dargestellt.

**Tabelle 6: In klinischen Studien berichtete abweichende hämatologische Laborwerte vom CTC-Grad 3/4 bei Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie mit Imatinib<sup>a</sup>**

	Chronische Phase (n = 165) <sup>b</sup>	Akzelerierte Phase (n = 157) <sup>c</sup>	Myeloische Blastenkrise (n = 74) <sup>c</sup>	Lymphatische Blastenkrise und Ph+ ALL (n = 168) <sup>c</sup>
Prozentualer Anteil (%) der Patienten				
Hämatologische Parameter				
Neutropenie	36	58	77	76
Thrombozytopenie	23	63	78	74
Anämie	13	47	74	44

<sup>a</sup> Ergebnisse der Phase-III-Dosisoptimierungsstudie nach 2 Jahren Nachbeobachtungsdauer.

<sup>b</sup> Ergebnisse der Studie CA180-034 bei der empfohlenen Anfangsdosis 100 mg einmal täglich.

<sup>c</sup> Ergebnisse der Studie CA180-035 bei der empfohlenen Anfangsdosis 140 mg einmal täglich.

CTC-Grade: Neutropenie (Grad 3  $\geq 0,5$  -  $< 1,0 \times 10^9/l$ , Grad 4  $< 0,5 \times 10^9/l$ ); Thrombozytopenie (Grad 3  $\geq 25$  -  $< 50 \times 10^9/l$ , Grad 4  $< 25 \times 10^9/l$ ); Anämie (Hämoglobin Grad 3  $\geq 65$  -  $< 80$  g/l, Grad 4  $< 0,5 \times 10^9/l$ ).

Bei Patienten, die 100 mg täglich erhielten, traten kumulative Grad 3 oder 4 Zytopenien nach 2 und 5 Jahren in vergleichbarer Weise auf, darunter: Neutropenie (35 % vs. 36 %), Thrombozytopenie (23 % vs. 24 %) und Anämie (13 % vs. 13 %).

Patienten mit Myelosuppression vom Grad 3 oder 4 erholten sich meist nach einer kurzen Dosisunterbrechung und/oder -reduktion. Bei 5 % der Patienten wurde die Behandlung vollständig abgebrochen. Die meisten Patienten setzten die Behandlung ohne erneute Myelosuppression fort.



### *Biochemische Parameter*

In der Studie bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase wurde Hypophosphatämie vom Grad 3 oder 4 bei 4 % der mit Dasatinib behandelten Patienten berichtet. Eine Erhöhung des Transaminase-, Kreatinin- oder Bilirubinspiegels vom Grad 3 oder 4 wurde nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 12 Monaten bei  $\leq 1$  % der Patienten berichtet. Nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 60 Monaten lag die kumulierte Häufigkeit für eine Grad 3 oder 4 Hypophosphatämie bei 7 %, für eine Grad 3 oder 4 Erhöhung des Kreatinin- oder Bilirubinspiegels bei 1 % und für eine Grad 3 oder 4 Erhöhung des Transaminasespiegels blieb sie bei 1 %. Es gab keine Abbrüche der Dasatinib-Therapie in Verbindung mit diesen biochemischen Laborparametern.

### *2 Jahre Beobachtungsdauer*

Eine Erhöhung des Transaminase- oder Bilirubinspiegels vom Grad 3 oder 4 wurde bei 1 % der Patienten in der chronischen Phase der CML (bei Resistenz oder Intoleranz gegenüber Imatinib) berichtet, mit einer gesteigerten Häufigkeit von 1 bis 7 % der Patienten in fortgeschrittenen Stadien der CML und bei Ph+ ALL. Sie ließen sich in der Regel durch Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung kontrollieren. In der Dosisoptimierungsstudie der Phase III bei CML in der chronischen Phase wurden Erhöhungen des Transaminase- oder Bilirubinspiegels vom Grad 3 oder 4 bei  $\leq 1$  % der Patienten berichtet, mit einer ähnlich geringen Inzidenz in den vier Behandlungsgruppen. In der Dosisoptimierungsstudie der Phase III bei CML im fortgeschrittenen Stadium und bei Ph+ ALL wurden Erhöhungen des Transaminase- oder Bilirubinspiegels vom Grad 3 oder 4 bei 1 % bis 5 % der Patienten in allen Behandlungsgruppen berichtet.

Etwa 5 % der mit Dasatinib behandelten Patienten mit normalen Ausgangswerten entwickelten im Verlauf der Studie eine vorübergehende Hypokalzämie vom Grad 3 oder 4. Im Allgemeinen gab es keinen Zusammenhang von verringertem Kalziumspiegel mit klinischen Symptomen. Patienten, die eine Hypokalzämie vom Grad 3 oder 4 entwickelten, erholten sich häufig unter oraler Kalziumsubstitution.

Eine Hypokalzämie, Hypokaliämie oder Hypophosphatämie vom Grad 3 oder 4 wurde bei Patienten in allen Phasen der CML berichtet, jedoch mit einer gesteigerten Häufigkeit bei Patienten in der myeloischen oder lymphatischen Blastenkrise der CML und bei Ph+ ALL. Ein Anstieg des Kreatinins vom Grad 3 oder 4 wurde bei  $< 1$  % der Patienten in der chronischen Phase der CML berichtet mit einer erhöhten Häufigkeit von 1 bis 4 % bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien der CML.

### Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil von Dasatinib als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ CMLCP war vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen.

Das Sicherheitsprofil von Dasatinib in Kombination mit einer Chemotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Dasatinib bei Erwachsenen und den erwarteten Auswirkungen der Chemotherapie, mit Ausnahme einer geringeren Häufigkeit bei Pleuraerguss bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen.

In den CML-Studien bei Kindern und Jugendlichen entsprachen die Häufigkeiten von Laborwertabweichungen dem bekannten Profil für Laborparameter bei Erwachsenen.

In den ALL-Studien bei Kindern und Jugendlichen entsprachen die Häufigkeiten von Laborwertabweichungen dem bekannten Profil für Laborparameter bei Erwachsenen. Ein Zusammenhang mit einem Patienten mit akuter Leukämie, der eine Chemotherapie Vorgeschichte erhalten hat.





### Spezielle Patientenpopulation

Während das Sicherheitsprofil von Dasatinib bei älteren Menschen ähnlich dem in der jüngeren Patientenpopulation war, treten bei Patienten ab 65 Jahren die häufig berichteten Nebenwirkungen wie Fatigue, Pleuraerguss, Dyspnoe, Husten, untere gastrointestinale Blutung und Appetitstörung und die weniger oft berichteten Nebenwirkungen wie geblähter Bauch, Schwindel, Perikarderguss, kongestive Herzinsuffizienz und Gewichtsabnahme mit höherer Wahrscheinlichkeit auf und sollten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Die Erfahrungen zur Überdosierung von SPRYCEL in klinischen Studien sind auf Einzelfälle beschränkt. Die höchste Überdosierung wurde bei zwei Patienten mit 280 mg pro Tag über eine Woche berichtet und bei beiden Patienten trat eine signifikante Abnahme der Thrombozytenzahl auf. Da Dasatinib mit Myelosuppression vom Grad 3 oder 4 einhergeht (siehe Abschnitt 4.4), müssen Patienten, die mehr als die empfohlene Dosis einnehmen, engmaschig auf Myelosuppression überwacht werden und eine geeignete unterstützende Behandlung erhalten.

## **5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EA02.

#### Pharmakodynamische Eigenschaften

Dasatinib hemmt die Aktivität der BCR-ABL-Kinase und der Kinasen der SRC-Familie zusammen mit einer Reihe anderer ausgesuchter onkogener Kinasen wie c-KIT, Ephrin-(EPH)-Rezeptor-Kinasen und PDGF $\beta$ -Rezeptor. Dasatinib ist ein potenter, subnanomolarer Inhibitor der BCR-ABL-Kinase mit Potenz in Konzentrationen von 0,6-0,8 nM. Es bindet an beide, die inaktive und aktive Konformation des BCR-ABL-Enzyms.

#### Wirkmechanismus

*In-vitro* ist Dasatinib aktiv in leukämischen Zelllinien, die Varianten von Imatinib-sensitiven und -resistenten Erkrankungen darstellen. Diese nicht-klinischen Studien zeigen, dass Dasatinib eine Imatinib-Resistenz überwinden kann, die auf BCR-ABL-Überexpression, Mutationen der BCR-ABL Kinase-Domäne, Aktivierung alternativer Signalwege unter Einbeziehung der SRC-Familie-Kinasen (LYN, HCK) oder eine Überexpression des Multi-Drug-Resistance-Gens beruht. Zudem hemmt Dasatinib die Kinasen der SRC-Familie in subnanomolaren Konzentrationen.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In der Phase-I-Studie wurden hämatologische und zytogenetische Remissionsraten bei 84 behandelten Patienten in einem Beobachtungszeitraum von bis zu 27 Monaten beobachtet. Das Ansprechen war in Ph+ ALL anhaltend.

Die Wirksamkeit von Dasatinib wurde auf der Grundlage der hämatologischen und zytogenetischen Remissionsraten bestimmt. Zusätzlich belegen die Dauer der Remission und geschätzten Überlebensraten den klinischen Nutzen von Dasatinib.





Der Krankheitsverlauf von Patienten mit Knochenmarktransplantation nach der Behandlung mit Dasatinib wurde nicht vollständig untersucht.

Klinische Studien der Phase III bei Patienten mit Ph+ ALL mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber Imatinib

Eine randomisierte, unverblindete Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit von Dasatinib bei einmal täglicher Gabe im Vergleich zur zweimal täglichen Gabe von Dasatinib zu untersuchen. Die unten beschriebenen Ergebnisse basieren auf einer Beobachtungsdauer von mindestens 2 Jahren und 7 Jahren nach Beginn der Behandlung mit Dasatinib.

In der Studie in mit Ph+ ALL war der primäre Endpunkt die MaHR. Insgesamt 611 Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert, die entweder einmal täglich 140 mg oder zweimal täglich 70 mg Dasatinib erhielten. Die mediane Behandlungsdauer lag bei ca. 6 Monaten (Bereich 0,03 – 31 Monate).

Das Dosierungsschema mit einmal täglicher Gabe zeigte hinsichtlich des primären Endpunkts zur Wirksamkeit eine vergleichbare Wirksamkeit (Nichtunterlegenheit) gegenüber dem Schema mit zwei täglichen Dosen (Unterschied in der MaHR 0,8 %; 95 % Konfidenzintervall [-7,1 % - 8,7 %]), jedoch zeigte das Regime mit 140 mg einmal täglich eine bessere Sicherheit und Verträglichkeit. Remissionsraten sind in Tabelle 8 dargestellt.

**Tabelle 8: Wirksamkeit von Dasatinib in einer Phase-III-Dosisoptimierungsstudie: Ph+ ALL (2 Jahresergebnisse)<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Ergebnisse bei empfohlener Anfangsdosis 140 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.2).

<sup>b</sup> Kriterien für hämatologische Remission (jede Remission nach 4 Wochen bestätigt: Gute hämatologische Remission (MaHR, major haematologic response) = komplette hämatologische Remission (CHR; complete haematologic response) + kein Anzeichen einer Leukämie (NEL, no evidence of leukaemia).  
CHR: Leukozytenzahl (WBC, white blood cells) ≤ institutsspezifische ULN, ANC ≥ 1.000/mm<sup>3</sup>, Thrombozyten ≥ 100.000/mm<sup>3</sup>, keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut, ≤5 % Blasten im Knochenmark, < 5 % Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut, < 20 % Basophile im peripheren Blut und kein extramedullärer Befall.  
NEL: dieselben Kriterien wie für CHR, aber ANC ≥ 500/mm<sup>3</sup> und < 1,000/mm<sup>3</sup>, oder Thrombozyten ≥ 20,000/mm<sup>3</sup> und ≤ 100,000/mm<sup>3</sup>.

<sup>c</sup> MCyR beinhaltet sowohl vollständige (0 % Ph+-Metaphasen) als auch teilweise (> 0 % - 35 %) Remissionen.

CI = Konfidenzintervall (confidence interval); ULN = obere Grenze des Normbereichs (upper limit of normal range).

Bei Patienten mit Ph+ ALL, die mit dem Regime 140 mg einmal täglich behandelt wurden, lag die mediane Dauer der MaHR bei 5 Monaten, das mediane PFS lag bei 4 Monaten und das mediane Gesamtüberleben lag bei 7 Monaten.



## Kinder und Jugendliche

### Kinder und Jugendliche mit ALL

Die Wirksamkeit von Dasatinib in Kombination mit Chemotherapie wurde in einer pivotalen Studie an Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostizierter Ph+ ALL mit einem Alter ab einem Jahr untersucht.

In dieser multizentrischen, historisch-kontrollierten Phase-II-Studie von Dasatinib zusätzlich zur Standard-Chemotherapie wurden 106 Kinder und Jugendliche mit neu diagnostizierter Ph+ ALL, darunter 104 Patienten mit bestätigter Ph+ ALL, mit Dasatinib in einer Tagesdosis von 60 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Chemotherapie in einem kontinuierlichen Dosierungsschema über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten behandelt. 82 Patienten erhielten ausschließlich Dasatinib-Filmtabletten und 24 Patienten erhielten mindestens einmal Dasatinib Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Von den 24 Patienten erhielten 8 Patienten ausschließlich Dasatinib Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Das Backbone-Chemotherapie-Regime war das gleiche wie in der AIEOP-BFM-ALL-2000-Studie (chemotherapeutisches Standard-Multi-Agent-Chemotherapie-Protokoll). Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren das Ereignisfreie-Überleben (event-free survival = EFS) nach 3 Jahren, welches bei 65,5 % (55,5; 73,7) lag.

Die durch Ig/TCR-Umlagerung ermittelte minimale Resterkrankung (minimal residual disease = MRD) am Ende der Konsolidierung betrug bei allen behandelten Patienten 71,7 %. Als diese Rate auf den 85 Patienten mit auswertbaren Ig/TCR-Bewertungen beruhte, lag die Schätzung bei 89,4 %. Die MRD-Negativitätsraten am Ende der Induktion und der Konsolidierung, gemessen anhand von Durchflusszytometrie, betrug 66,0 % bzw. 84,0 %.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Dasatinib wurde an 229 gesunden erwachsenen Probanden und an 84 Patienten untersucht.

### Resorption

Dasatinib wird im Patienten nach der Einnahme rasch resorbiert, mit maximalen Konzentrationen nach 0,5-3 Stunden. Nach oraler Gabe ist der Anstieg der mittleren Exposition (AUC<sub>τ</sub>) in etwa proportional zur Dosiszunahme bei Dosierungen zwischen 25 mg und 120 mg zweimal täglich. Im Patienten betrug die mittlere terminale Halbwertszeit von Dasatinib zirka 5-6 Stunden.

Bei gesunden Probanden, denen 30 Minuten nach einer stark fetthaltigen Mahlzeit eine 100 mg-Dosis Dasatinib gegeben wurde, zeigte sich eine Zunahme der mittleren AUC von Dasatinib um 14 %. Eine fettarme Mahlzeit 30 Minuten vor der Einnahme von Dasatinib resultierte in 21 % Zunahme der mittleren AUC von Dasatinib. Die beobachteten Auswirkungen der Mahlzeiten stellen keine klinisch relevante Änderung der Exposition dar. Die Variabilität der Dasatinib-Exposition ist unter nüchternen Bedingungen höher (47% CV) als unter Einnahme fettarmer (39% CV) bzw. fettreicher Mahlzeiten (32% CV).

Aus den PK-Analysewerten der Patientenpopulation wurde abgeleitet, dass die Variabilität der Dasatinib-Exposition hauptsächlich auf Schwankungen der Bioverfügbarkeit zwischen einzelnen Ereignissen (44% CV) und in geringerem Maße auf Schwankungen der Bioverfügbarkeit zwischen den einzelnen Individuen und der Variabilität der Clearance (30% CV) zurückzuführen ist. Es wird nicht erwartet, dass die zufällige Variabilität der Exposition zwischen den Ereignissen die kumulative Exposition und die Wirksamkeit oder Sicherheit beeinflusst.



### Verteilung

Bei Patienten hat Dasatinib ein großes scheinbares Verteilungsvolumen (2.505 l), Variationskoeffizient (CV % 93 %), was darauf hindeutet, dass das Arzneimittel überwiegend im Extravasalraum verteilt ist. Bei klinisch relevanten Konzentrationen von Dasatinib betrug die Bindung an Plasmaproteine etwa 96 %, basierend auf *in-vitro*-Experimenten.

### Biotransformation

Dasatinib wird im Menschen sehr stark metabolisiert, wobei mehrere Enzyme an der Entstehung der Metaboliten beteiligt sind. In gesunden Probanden, denen 100 mg <sup>14</sup>C-markiertes Dasatinib gegeben wurde, bestand die zirkulierende Radioaktivität im Plasma zu 29 % aus unverändertem Dasatinib. Die Plasmakonzentration und die gemessene *in-vitro*-Aktivität lassen darauf schließen, von Dasatinib wahrscheinlich keine entscheidende Rolle bei der beschriebenen Pharmakologie des Arzneimittels spielen. CYP3A4 ist ein Hauptenzym, das für die Metabolisierung von Dasatinib verantwortlich ist.

### Elimination

Die mittlere terminale Halbwertszeit von Dasatinib beträgt 3 bis 5 Stunden. Die mittlere scheinbare orale Clearance beträgt 363,8 l/h (CV % 81,3 %).

Ausscheidung vorrangig in den Fäzes, meist als Metaboliten. Nach Einnahme einer oralen Einzeldosis von <sup>14</sup>C-markiertem Dasatinib waren etwa 89 % der Dosis innerhalb von 10 Tagen abgebaut, wobei 4 % bzw. 85 % der Radioaktivität in Urin und Fäzes wiedergefunden wurden. Unverändertes Dasatinib machte etwa 0,1 % bzw. 19 % der Dosis im Urin und Fäzes aus; der Rest der Dosis lag in Form von Metaboliten vor.

### Leber- und Nierenfunktionsstörung

Die Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Dasatinib nach Gabe einer Einzeldosis wurde bei 8 Probanden mit mäßiger Leberfunktionsstörung, die eine Dosis von 50 mg erhielten, und bei 5 Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung, die eine Dosis von 20 mg erhielten, im Vergleich zu entsprechenden gesunden Probanden, die eine Dosis von 70 mg erhielten, untersucht. Bei Probanden mit mäßiger Leberfunktionsstörung waren die mittlere C<sub>max</sub> und die AUC von Dasatinib, angepasst an die Dosis von 70 mg, im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion um 47 % bzw. 8 % verringert. Bei Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung waren die mittlere C<sub>max</sub> und die AUC, angepasst an die Dosis von 70 mg, im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion um 43 % bzw. 28 % verringert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Dasatinib und seine Metaboliten werden in minimalem Ausmaß über die Nieren ausgeschieden.

### Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Dasatinib wurde bei 104 Kindern und Jugendlichen mit Leukämie oder soliden Tumoren untersucht (72 Patienten erhielten die Tablettenformulierung und 32 Patienten erhielten das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen).

In einer pädiatrischen Pharmakokinetik-Studie war die Dosis-normalisierte Dasatinib-Exposition (C<sub>avg</sub>, C<sub>min</sub> und C<sub>max</sub>) zwischen 21 Patienten mit CP-CML und 16 Patienten mit Ph+ ALL ähnlich.

Die Pharmakokinetik der Tablettenformulierung von Dasatinib wurde bei 72 Kindern und Jugendlichen mit rezidivierender oder refraktärer Leukämie oder soliden Tumoren bei oraler Gabe im Bereich von 60 bis 120 mg/m<sup>2</sup> einmal täglich und von 50 bis 110 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich untersucht.

Die Daten von 2 Studien wurden gepoolt und zeigten, dass Dasatinib schnell absorbiert wird. Über alle Dosisstufen und Altersgruppen hinweg lag die beobachtete mittlere T<sub>max</sub> zwischen 1 und 6 Stunden und die mittlere Halbwertszeit zwischen 2 bis 5 Stunden. Die Dasatinib-PK zeigte, dass bei Kindern und Jugendlichen eine Dosisproportionalität mit einer dosisabhängigen Zunahme



der Exposition beobachtet wurde. Es gab keinen signifikanten Unterschied der Dasatinib-PK zwischen Kindern und Jugendlichen. Die geometrischen Mittelwerte von dosis-normalisiertem Dasatinib  $C_{max}$ , AUC (0-T) und AUC (INF) schienen bei Kindern und Jugendlichen bei unterschiedlichen Dosierungen ähnlich zu sein. Eine PPK-Modell-basierte Simulation prognostizierte, dass die in Abschnitt 4.2 beschriebene körperrgewichtsbasierte Dosisempfehlung für Tabletten eine ähnliche Exposition wie bei einer Tablettendosis von 60 mg/m<sup>2</sup> erwarten lässt. Diese Daten sollten berücksichtigt werden, wenn Patienten von den Tabletten zum Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen oder umgekehrt wechseln wollen.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das präklinische Sicherheitsprofil von Dasatinib wurde in einer Reihe von *in-vitro*- und *in-vivo*-Studien an Mäusen, Ratten, Affen und Kaninchen untersucht.

Toxizitäten zeigten sich primär im Gastrointestinaltrakt sowie im hämatopoetischen und im lymphatischen System. Die gastrointestinale Toxizität war bei Ratten und Affen dosislimitierend, da der Darm ein stetiges Zielorgan war. Bei Ratten ging ein minimaler bis leichter Abfall der Erythrozytenwerte mit Knochenmarkveränderungen einher; ähnliche Veränderungen wurden mit geringerer Häufigkeit bei Affen beobachtet. Eine lymphoide Toxizität bei Ratten bestand aus lymphoide Depletion in Lymphknoten, Milz und Thymus sowie reduziertem Gewicht der Lymphorgane. Veränderungen im Gastrointestinaltrakt, hämatopoetischen und lymphatische System waren nach Einstellung der Behandlung reversibel.

Bei Affen, die bis zu 9 Monate lang behandelt wurden, zeigten sich renale Veränderungen, die sich auf eine Zunahme der natürlichen Mineralisierung der Nieren beschränkten. Kutane Hämorrhagien wurden in einer akuten Studie nach oraler Einfachdosierung bei Affen beobachtet, traten aber in Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe weder bei Affen noch bei Ratten auf. Bei Ratten hemmte Dasatinib die Thrombozytenaggregation *in vitro* und verlängerte die Blutungsdauer der Kutikula *in vivo*, induzierte aber keine spontanen Hämorrhagien. Die *in-vitro*-Aktivität von Dasatinib in hERG- und Purkinje-Faser-Assays ließ auf eine mögliche Verlängerung der kardialen ventrikulären Repolarisation (QT-Intervall) schließen. In einer *in-vivo*-Einzeldosisstudie an Affen, die bei Bewusstsein telemetrisch überwacht wurden, zeigten sich jedoch keine Veränderungen des QT-Intervalls oder des EKG-Kurvenverlaufes.

Dasatinib erwies sich im *In-vitro*-Bakterien-Zelltest (Ames-Test) als nicht mutagen und zeigte in einer *in-vivo*-Rattenmikronukleus-Studie kein genotoxisches Potenzial. Dasatinib erwies sich *in vitro* an sich teilenden Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO, Chinese Hamster Ovary) als klastogen.

In einer konventionellen Studie bei Ratten zur Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung beeinträchtigte Dasatinib die männliche oder weibliche Fertilität nicht, aber induzierte bei Dosierungen ähnlich der Exposition bei humantherapeutischer Anwendung Embryonenletalität. In Studien zur embryofötalen Entwicklung verursachte Dasatinib bei Ratten ebenfalls eine Embryonensterblichkeit in Verbindung mit einer verminderten Wurfgröße sowie sowohl bei Ratten als auch Kaninchen fetale Skelettveränderungen. Diese Auswirkungen traten bei Dosierungen auf, die keine maternale Toxizität hervorriefen, was darauf hinweist, dass Dasatinib ein selektives Reproduktionstoxikon von der Nidation bis zum Abschluss der Organogenese ist.

Bei Mäusen führte Dasatinib zu Immunsuppression, die dosisabhängig war und durch Dosisreduktion und/oder Modifikation des Dosierungsschemas effektiv behandelt werden konnte. Dasatinib zeigte in einem *in-vitro*-neutral-red-uptake-Phototoxizitätstest in Mausfibroblasten ein phototoxisches Potenzial. Nach oraler Einmalgabe an weibliche Nacktmäuse bei Exposition zum 3-fachen der humanen Exposition nach Verabreichung der empfohlenen therapeutischen Dosis (basierend auf der AUC) wurde Dasatinib *in vivo* als nicht-phototoxisch angesehen.



In einer zweijährigen Karzinogenitätsstudie bei Ratten erhielten die Tiere orale Dasatinib-Dosen von 0,3; 1 und 3 mg/kg/Tag. Bei der höchsten Dosis wurde eine Exposition im Plasmaspiegel (AUC) festgestellt, die der Exposition beim Menschen bei der empfohlenen Initialdosis von 100 mg bis 140 mg täglich entspricht. Es wurde ein statistisch relevanter Anstieg des kombinierten Auftretens von Plattenepithelkarzinom und Uterus- und Zervixpapillom bei hochdosierten weiblichen Tieren und Prostataadenom bei niedrig dosierten männlichen Tieren festgestellt. Die Bedeutung der Ergebnisse aus der Karzinogenitätsstudie bei Ratten für Menschen ist nicht bekannt.

## 1. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat  
 Mikrokristalline Cellulose (101)  
 Mikrokristalline Cellulose (102)  
 Croscarmellose-Natrium  
 Hyprolöse (53,4–80,5 % Hydroxypropoxy-Gruppen)  
 Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

#### Tablettenhülle:

Lactose-Monohydrat  
 Hypromellose  
 Titandioxid (E171)  
 Triacetin

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC/Al Blisterpackung.  
 HDPE-Flasche mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen (PP).

Dasatinib Zentiva 20 mg Filmtabletten, 50 mg Filmtabletten und 70 mg Filmtabletten sind in Blisterpackungen mit 60 Filmtabletten in Blisterpackungen oder 60 x 1 Filmtablette in Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich. Zudem sind diese auch in Flaschen mit 60 Filmtabletten erhältlich.



Dasatinib Zentiva 80 mg Filmtabletten, 100 mg Filmtabletten und 140 mg Filmtabletten sind in Packungen mit 30 Filmtabletten in Blisterpackungen oder 30 x 1 Filmtablette in Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich. Zudem sind diese auch in Flaschen mit 30 Filmtabletten erhältlich.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Filmtabletten bestehen aus einer Kerntablette, die von einer Filmtablette umgeben ist, um eine Exposition von Angehörigen der Gesundheitsberufe gegenüber dem Wirkstoff zu verhindern. Die Verwendung von Latex- oder Nitril-Handschuhen zur angemessenen Entsorgung beim Umgang mit Tabletten, die versehentlich zerkleinert oder zerbrochen wurden, wird empfohlen, um das Risiko eines Hautkontaktes zu minimieren.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### 7. INHABER DER ZULASSUNG

**Zentiva Pharma GmbH**  
65927 Frankfurt am Main  
Telefon: 0800 53 53 010  
Telefax: 0800 53 53 011

#### 8. ZULASSUNGSNUMMERN

Dasatinib Zentiva 20 mg Filmtabletten:	2202932.00.00
Dasatinib Zentiva 50 mg Filmtabletten:	2202933.00.00
Dasatinib Zentiva 70 mg Filmtabletten:	2202934.00.00
Dasatinib Zentiva 80 mg Filmtabletten:	2202935.00.00
Dasatinib Zentiva 100 mg Filmtabletten:	2202936.00.00
Dasatinib Zentiva 140 mg Filmtabletten:	2202937.00.00

#### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27.11.2019

#### 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2021

#### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig





Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

## SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

### NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Dasatinib Zentiva 20 mg film-coated tablets  
 Dasatinib Zentiva 50 mg film-coated tablets  
 Dasatinib Zentiva 70 mg film-coated tablets  
 Dasatinib Zentiva 80 mg film-coated tablets  
 Dasatinib Zentiva 100 mg film-coated tablets  
 Dasatinib Zentiva 140 mg film-coated tablets

### QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

#### Dasatinib Zentiva 20 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 20 mg dasatinib.

#### Excipient(s) with known effect

Each film-coated tablet contains 28 mg lactose (as monohydrate).

#### Dasatinib Zentiva 50 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 50 mg dasatinib.

#### Excipient(s) with known effect

Each film-coated tablet contains 69 mg lactose (as monohydrate).

#### Dasatinib Zentiva 70 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 70 mg dasatinib.

#### Excipient(s) with known effect

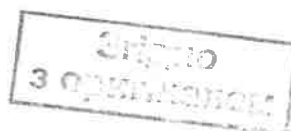
Each film-coated tablet contains 97 mg lactose (as monohydrate).

#### Dasatinib Zentiva 80 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 80 mg dasatinib.

#### Excipient(s) with known effect

Each film-coated tablet contains 111 mg lactose (as monohydrate).



Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

Dasatinib Zentiva 100 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 100 mg dasatinib.

Excipient(s) with known effect

Each film-coated tablet contains 138 mg lactose (as monohydrate).

Dasatinib Zentiva 140 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 140 mg dasatinib.

Excipient(s) with known effect

Each film-coated tablet contains 194 mg lactose (as monohydrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

**PHARMACEUTICAL FORM**

Film-coated tablet.

Dasatinib Zentiva 20 mg film-coated tablets

White to off-white, biconvex, round film-coated tablet with a diameter of approximately 5.6 mm, with “D7SB” debossed on one side and “20” on the other side.

Dasatinib Zentiva 50 mg film-coated tablets

White to off-white, biconvex, oval film-coated tablet with a length of approximately 11.0 mm and a width of approximately 6.0 mm, with “D7SB” debossed on one side and “50” on the other side.

Dasatinib Zentiva 70 mg film-coated tablets

White to off-white, biconvex, round film-coated tablet with a diameter of approximately 9.1 mm, with “D7SB” debossed on one side and “70” on the other side.

Dasatinib Zentiva 80 mg film-coated tablets

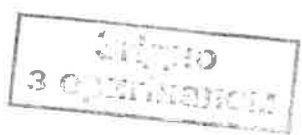
White to off-white, biconvex, triangular film-coated tablet with a length of approximately 10.4 mm and a width of approximately 10.6 mm, with “D7SB” debossed one side and “80” on the other side.

Dasatinib Zentiva 100 mg film-coated tablets

White to off-white, biconvex, oval film-coated tablet with a length of approximately 15.1 mm and a width of approximately 7.1 mm, with “D7SB” debossed on one side and “100” on the other side

Dasatinib Zentiva 140 mg film-coated tablets

White to off-white, biconvex, round film-coated tablet with a diameter of approximately 11 mm, with “D7SB” debossed on one side and “140” on the other side.



Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

## CLINICAL PARTICULARS

### Therapeutic indications

Dasatinib Zentiva is indicated for the treatment of adult patients with:

- newly diagnosed Philadelphia chromosome positive (Ph+) chronic myelogenous leukaemia (CML) in the chronic phase.
- chronic, accelerated or blast phase CML with resistance or intolerance to prior therapy including imatinib.
- Ph+ acute lymphoblastic leukaemia (ALL) and lymphoid blast CML with resistance or intolerance to prior therapy.

Dasatinib Zentiva is indicated for the treatment of paediatric patients with:

- newly diagnosed Ph+ CML in chronic phase (Ph+ CML-CP) or Ph+ CML-CP resistant or intolerant to prior therapy including imatinib.
- newly diagnosed Ph+ ALL in combination with chemotherapy.

### Posology and method of administration

Therapy should be initiated by a physician experienced in the diagnosis and treatment of patients with leukaemia.

#### Posology

##### Adult patients

The recommended starting dose for chronic phase CML is 100 mg dasatinib once daily.

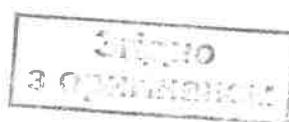
The recommended starting dose for accelerated, myeloid or lymphoid blast phase (advanced phase) CML or Ph+ ALL is 140 mg once daily (see section 4.4).

##### Paediatric population (Ph+ CML-CP and Ph+ ALL)

Dosing for children and adolescents is on the basis of body weight (see Table 1). Dasatinib is administered orally once daily in the form of either dasatinib film-coated tablets or dasatinib powder for oral suspension. The dose should be recalculated every 3 months based on changes in body weight, or more often if necessary. The tablet is not recommended for patients weighing less than 10 kg; the powder for oral suspension should be used for these patients. Dose increase or reduction is recommended based on individual patient response and tolerability. There is no experience with dasatinib treatment in children under 1 year of age.

Dasatinib film-coated tablets and dasatinib powder for oral suspension are not bioequivalent. Patients who are able to swallow tablets and who desire to switch from dasatinib powder for oral suspension to dasatinib tablets or patients who are not able to swallow tablets and who desire to switch from tablets to oral suspension, may do so, provided that the correct dosing recommendations for the dosage form are followed.

The recommended starting daily dosage of Dasatinib Zentiva tablets in paediatric patients is in Table 1.





Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

Dose adjustment for adverse reactions

Myelosuppression

In clinical studies, myelosuppression was managed by dose interruption, dose reduction, or discontinuation of study therapy. Platelet transfusion and red cell transfusion were used as appropriate. Haematopoietic growth factor has been used in patients with resistant myelosuppression. Guidelines for dose modifications in adults are summarised in Table 3 and in paediatric patients with Ph+ CML-CP in Table 4. Guidelines for paediatric patients with Ph+ ALL treated in combination with chemotherapy are in a separate paragraph following the tables.

**Table 3: Dose adjustments for neutropaenia and thrombocytopenia in adults**

<p>Adults with chronic phase CML (starting dose 100 mg once daily)</p>	<p>ANC &lt; 0.5 x 10<sup>9</sup>/L and/or platelets &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/L</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Stop treatment until ANC ≥ 1.0 × 10<sup>9</sup>/L and platelets ≥ 50 × 10<sup>9</sup>/L.</li> <li>2 Resume treatment at the original starting dose.</li> <li>3 If platelets &lt; 25 × 10<sup>9</sup>/L and/or recurrence of ANC &lt; 0.5 × 10<sup>9</sup>/L for &gt; 7 days, repeat step 1 and resume treatment at a reduced dose of 80 mg once daily for second episode. For third episode, further reduce dose to 50 mg once daily (for newly diagnosed patients) or discontinue (for patients resistant or intolerant to prior therapy including imatinib).</li> </ol>
--	--	--

Згідно  
з оригіналом



Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

Adults with accelerated and blast phase CML and Ph+ ALL (starting dose 140 mg once daily)	ANC < $0.5 \times 10^9/L$ and/or platelets < $10 \times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Check if cytopaenia is related to leukaemia (marrow aspirate or biopsy).</li> <li>2 If cytopaenia is unrelated to leukaemia, stop treatment until <math>ANC \geq 1.0 \times 10^9/L</math> and platelets <math>\geq 20 \times 10^9/L</math> and resume at the original starting dose.</li> <li>3 If recurrence of cytopaenia, repeat step 1 and resume treatment at a reduced dose of 100 mg once daily (second episode) or 80 mg once daily (third episode).</li> <li>4 If cytopaenia is related to leukaemia, consider dose escalation to 180 mg once daily.</li> </ol>
---	---	---

ANC: absolute neutrophil count

**Table 4: Dose adjustments for neutropaenia and thrombocytopaenia in paediatric patients with Ph+ CML-CP**

If cytopaenia persists for more than 3 weeks, check if cytopaenia is related to leukaemia (marrow aspirate or biopsy).	Dose (maximum dose per day)		
	Original starting dose	One-level dose	Two-level dose
If cytopaenia is unrelated to leukaemia, stop treatment until $ANC \geq 1.0 \times 10^9/L$ and platelets $\geq 75 \times 10^9/L$ and resume at the original starting dose or at a reduced dose.	<b>Tablets</b>	40 mg	*
		60 mg	20 mg
		70 mg	40 mg
		100 mg	60 mg
3. If cytopaenia recurs, repeat marrow aspirate/biopsy and resume		80 mg	50 mg
			70 mg

ANC: absolute neutrophil count

\*lower tablet dose not available

For paediatric patients with Ph+ CML-CP, if Grade  $\geq 3$  neutropaenia or thrombocytopaenia recurs during complete haematologic response (CHR), Dasatinib Zentiva should be interrupted, and may be subsequently resumed at a reduced dose. Temporary dose reductions for intermediate responses of cytopaenia and disease response should be implemented as needed.

For paediatric patients with Ph+ ALL, no dose modification is recommended in cases of Grade 1 to 4 toxicities. If neutropaenia and/or thrombocytopaenia result in delay of treatment by more than 14 days, Dasatinib Zentiva should be interrupted and resumed at the next block of treatment at the same dose level once the next block of treatment is started. If neutropaenia and/or thrombocytopaenia result in delay of treatment by more than 14 days, a bone marrow assessment should be performed and the next block of treatment is delayed another 7 days, a bone marrow assessment should be performed.



Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

performed to assess cellularity and percentage of blasts. If marrow cellularity is  $<10\%$ , treatment with Dasatinib Zentiva should be interrupted until ANC  $>500/\mu\text{L}$  ( $0.5 \times 10^9/\text{L}$ ), at which time treatment may be resumed at full dose. If marrow cellularity is  $>10\%$ , resumption of treatment with Dasatinib Zentiva may be considered.

#### *Non-haematologic adverse reactions*

If a moderate, grade 2, non-haematologic adverse reaction develops with dasatinib, treatment should be interrupted until the adverse reaction has resolved or returned to baseline. The same dose should be resumed if this is the first occurrence and the dose should be reduced if this is a recurrent adverse reaction. If a severe grade 3 or 4, non-haematologic adverse reaction develops with dasatinib, treatment must be withheld until the adverse reaction has resolved. Thereafter, treatment can be resumed as appropriate at a reduced dose depending on the initial severity of the adverse reaction. For patients with chronic phase CML who received 100 mg once daily, dose reduction to 80 mg once daily with further reduction from 80 mg once daily to 50 mg once daily, if needed, is recommended. For patients with advanced phase CML or Ph+ ALL who received 140 mg once daily, dose reduction to 100 mg once daily with further reduction from 100 mg once daily to 50 mg once daily, if needed, is recommended. In CML-CP paediatric patients with non-haematologic adverse reactions, the dose reduction recommendations for haematologic adverse reactions that are described above should be followed. In Ph+ ALL paediatric patients with non-haematologic adverse reactions, if needed, one level of dose reduction should be followed, according to the dose reduction recommendations for haematologic adverse reactions that are described above.

#### *Pleural effusion*

If a pleural effusion is diagnosed, dasatinib should be interrupted until patient is examined, asymptomatic or has returned to baseline. If the episode does not improve within approximately one week, a course of diuretics or corticosteroids or both concurrently should be considered (see sections 4.4 and 4.8). Following resolution of the first episode, reintroduction of dasatinib at the same dose level should be considered. Following resolution of a subsequent episode, dasatinib at one dose level reduction should be reintroduced. Following resolution of a severe (grade 3 or 4) episode, treatment can be resumed as appropriate at a reduced dose depending on the initial severity of the adverse reaction.

#### *Dose reduction for concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors*

The concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors and grapefruit juice with Dasatinib Zentiva should be avoided (see section 4.5). If possible, an alternative concomitant medication with no or minimal enzyme inhibition potential should be selected. If Dasatinib Zentiva must be administered with a strong CYP3A4 inhibitor, consider a dose decrease to:

- 40 mg daily for patients taking Dasatinib Zentiva 140 mg tablet daily.
- 20 mg daily for patients taking Dasatinib Zentiva 100 mg tablet daily.
- 20 mg daily for patients taking Dasatinib Zentiva 70 mg tablet daily.

For patients taking Dasatinib Zentiva 60 mg or 40 mg daily, consider interrupting the dose of Dasatinib Zentiva until the CYP3A4 inhibitor is discontinued, or switching to a lower dose with a powder for oral suspension formulation. Allow a washout period of approximately 1 week after the inhibitor is stopped before reinitiating Dasatinib Zentiva.

These reduced doses of dasatinib are predicted to adjust the area under the curve (AUC) to the range observed without CYP3A4 inhibitors; however, clinical data are not available with these adjustments in patients receiving strong CYP3A4 inhibitors. If dasatinib is not tolerated after dose reduction, either discontinue the strong CYP3A4 inhibitor or interrupt dasatinib until the inhibitor is discontinued. Allow a washout period of approximately 1 week after the inhibitor is discontinued. After the washout period, the dasatinib dose is increased.



Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

### Special populations

#### Elderly

No clinically relevant age-related pharmacokinetic differences have been observed in these patients. No specific dose recommendation is necessary in elderly.

#### Hepatic impairment

Patients with mild, moderate or severe hepatic impairment may receive the recommended starting dose. However, Dasatinib Zentiva should be used with caution in patients with hepatic impairment (see section 5.2).

#### Renal impairment

No clinical studies were conducted with dasatinib in patients with decreased renal function (the study in patients with newly diagnosed chronic phase CML excluded patients with serum creatinine concentration > 3 times the upper limit of the normal range, and studies in patients with chronic phase CML with resistance or intolerance to prior imatinib therapy excluded patients with serum creatinine concentration > 1.5 times the upper limit of the normal range). Since the renal clearance of dasatinib and its metabolites is < 4%, a decrease in total body clearance is not expected in patients with renal insufficiency.

### Method of administration

Dasatinib Zentiva must be administered orally.

The film-coated tablets must not be crushed, cut or chewed in order to maintain dosing consistency and minimise the risk of dermal exposure; they must be swallowed whole. Film-coated tablets should not be dispersed as the exposure in patients receiving a dispersed tablet is lower than in those swallowing a whole tablet. Dasatinib powder for oral suspension is also available for paediatric Ph+ CML-CP and Ph+ ALL patients, and adult CML-CP patients, who cannot swallow tablets.

Dasatinib Zentiva can be taken with or without a meal and should be taken consistently either in the morning or in the evening (see section 5.2). Dasatinib Zentiva should not be taken with grapefruit or grapefruit juice (see section 4.5).

### **Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

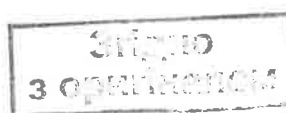
### **Special warnings and precautions for use**

#### Clinically relevant interactions

Dasatinib is a substrate and an inhibitor of cytochrome P450 (CYP) 3A4. Therefore, there is a potential for interaction with other concomitantly administered medicinal products that are metabolised primarily by or modulate the activity of CYP3A4 (see section 4.5).

Concomitant use of dasatinib and medicinal products or substances that potently inhibit CYP3A4 (e.g. ketoconazole, itraconazole, erythromycin, clarithromycin, ritonavir, telithromycin, grapefruit juice) may increase exposure to dasatinib. Therefore, in patients receiving dasatinib, coadministration of a potent CYP3A4 inhibitor is not recommended (see section 4.5).

Concomitant use of dasatinib and medicinal products that induce CYP3A4 (e.g. dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital or herbal preparations containing *perforatum*, also known as St. John's Wort) may substantially reduce exposure to dasatinib, increasing the risk of therapeutic failure. Therefore, in patients receiving dasatinib, coadministration of CYP3A4 inducers is not recommended (see section 4.5).





Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

of alternative medicinal products with less potential for CYP3A4 induction should be selected (see section 4.5).

Concomitant use of dasatinib and a CYP3A4 substrate may increase exposure to the CYP3A4 substrate. Therefore, caution is warranted when dasatinib is coadministered with CYP3A4 substrates of narrow therapeutic index, such as astemizole, terfenadine, cisapride, pimoziide, quinidine, bepridil or ergot alkaloids (ergotamine, dihydroergotamine) (see section 4.5).

The concomitant use of dasatinib and a histamine-2 (H<sub>2</sub>) antagonist (e.g. famotidine), proton pump inhibitor (e.g. omeprazole), or aluminium hydroxide/magnesium hydroxide may reduce the exposure to dasatinib. Thus, H<sub>2</sub> antagonists and proton pump inhibitors are not recommended and aluminium hydroxide/magnesium hydroxide products should be administered up to 2 hours prior to, or 2 hours following the administration of dasatinib (see section 4.5).

#### Special populations

Based on the findings from a single-dose pharmacokinetic study, patients with mild, moderate or severe hepatic impairment may receive the recommended starting dose (see section 5.2). Due to the limitations of this clinical study, caution is recommended when administering dasatinib to patients with hepatic impairment.

#### Important adverse reactions

##### Myelosuppression

Treatment with dasatinib is associated with anaemia, neutropaenia and thrombocytopaenia. Their occurrence is earlier and more frequent in patients with advanced phase CML or Ph+ ALL than in chronic phase CML. In adult patients with advanced phase CML or Ph+ ALL treated with dasatinib as monotherapy, complete blood counts (CBCs) should be performed weekly for the first 2 months, and then monthly thereafter, or as clinically indicated. In adult and paediatric patients with chronic phase CML, complete blood counts should be performed every 2 weeks for 12 weeks, then every 3 months thereafter or as clinically indicated. In paediatric patients with Ph+ ALL treated with dasatinib in combination with chemotherapy, CBCs should be performed prior to the start of each block of chemotherapy and as clinically indicated. During the consolidation blocks of chemotherapy, CBCs should be performed every 2 days until recovery (see sections 4.2 and 4.8). Myelosuppression is generally reversible and usually managed by withholding dasatinib temporarily or by dose reduction.

##### Bleeding

In patients with chronic phase CML (n=548), 5 patients (1%) receiving dasatinib had grade 3 or 4 haemorrhage. In clinical studies in patients with advanced phase CML receiving the recommended dose of dasatinib (n=304), severe central nervous system (CNS) haemorrhage occurred in 1% of patients. One case was fatal and was associated with Common Toxicity Criteria (CTC) grade 4 thrombocytopaenia. Grade 3 or 4 gastrointestinal haemorrhage occurred in 6% of patients with advanced phase CML and generally required treatment interruptions and transfusions. Other grade 3 or 4 haemorrhage occurred in 2% of patients with advanced phase CML. Most bleeding related adverse reactions in these patients were typically associated with grade 3 or 4 thrombocytopaenia (see section 4.8). Additionally, *in vitro* and *in vivo* platelet assays suggest that dasatinib treatment reversibly affects platelet activation.

Caution should be exercised if patients are required to take medicinal products that inhibit platelet function or anticoagulants.

##### Fluid retention

Dasatinib is associated with fluid retention. In the Phase III clinical study in patients with newly diagnosed chronic phase CML, grade 3 or 4 fluid retention was reported in



Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

in the dasatinib-treatment group and in 2 patients (1%) in the imatinib-treatment group after a minimum of 60 months follow-up (see section 4.8). In all dasatinib treated patients with chronic phase CML, severe fluid retention occurred in 32 patients (6%) receiving dasatinib at the recommended dose (n=548). In clinical studies in patients with advanced phase CML or Ph+ ALL receiving dasatinib at the recommended dose (n=304), grade 3 or 4 fluid retention was reported in 8% of patients, including grade 3 or 4 pleural and pericardial effusion reported in 7% and 1% of patients, respectively. In these patients grade 3 or 4 pulmonary oedema and pulmonary hypertension were each reported in 1% of patients.

Patients who develop symptoms suggestive of pleural effusion such as dyspnoea or dry cough should be evaluated by chest X-ray. Grade 3 or 4 pleural effusion may require thoracentesis and oxygen therapy. Fluid retention adverse reactions were typically managed by supportive care measures that include diuretics and short courses of steroids (see sections 4.2 and 4.8). Patients aged 65 years and older are more likely than younger patients to experience pleural effusion, dyspnoea, cough, pericardial effusion and congestive heart failure, and should be monitored closely.

#### Pulmonary arterial hypertension (PAH)

PAH (pre-capillary pulmonary arterial hypertension confirmed by right heart catheterization) has been reported in association with dasatinib treatment (see section 4.8). In these cases, PAH was reported after initiation of dasatinib therapy, including after more than one year of treatment.

Patients should be evaluated for signs and symptoms of underlying cardiopulmonary disease prior to initiating dasatinib therapy. An echocardiography should be performed at treatment initiation in every patient presenting symptoms of cardiac disease and considered in patients with risk factors for cardiac or pulmonary disease. Patients who develop dyspnoea and fatigue after initiation of therapy should be evaluated for common etiologies including pleural effusion, pulmonary oedema, anaemia, or lung infiltration. In accordance with recommendations for management of non-haematologic adverse reactions (see section 4.2) the dose of dasatinib should be reduced or therapy interrupted during this evaluation. If no explanation is found, or if there is no improvement with dose reduction or interruption, the diagnosis of PAH should be considered. The diagnostic approach should follow standard practice guidelines. If PAH is confirmed, dasatinib should be permanently discontinued.

Follow up should be performed according to standard practice guidelines. Improvements in haemodynamic and clinical parameters have been observed in dasatinib-treated patients with PAH following cessation of dasatinib therapy.

#### QT Prolongation

*In vitro* data suggest that dasatinib has the potential to prolong cardiac ventricular repolarisation (QT Interval) (see section 5.3). In 258 dasatinib-treated patients and 258 imatinib-treated patients with a minimum of 60 months follow-up in the Phase III study in newly diagnosed chronic phase CML, 1 patient (< 1%) in each group had QTc prolongation reported as an adverse reaction. The median changes in QTcF from baseline were 3.0 msec in dasatinib-treated patients compared to 8.2 msec in imatinib-treated patients. One patient (< 1%) in each group experienced a QTcF > 500 msec. In 865 patients with leukaemia treated with dasatinib in Phase II clinical studies, the mean changes from baseline in QTc interval using Fridericia's method (QTcF) were 4 - 6 msec; the upper 95% confidence intervals for all mean changes from baseline were < 7 msec (see section 4.8).

Of the 2,182 patients with resistance or intolerance to prior imatinib therapy who received dasatinib in clinical studies, 15 (1%) had QTc prolongation reported as an adverse reaction. Twenty-one of these patients (1%) experienced a QTcF > 500 msec.



Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

Dasatinib should be administered with caution to patients who have or may develop prolongation of QTc. These include patients with hypokalaemia or hypomagnesaemia, patients with congenital long QT syndrome, patients taking anti-arrhythmic medicinal products or other medicinal products which lead to QT prolongation, and cumulative high dose anthracycline therapy. Hypokalaemia or hypomagnesaemia should be corrected prior to dasatinib administration.

#### Cardiac adverse reactions

Dasatinib was studied in a randomised clinical study of 519 patients with newly diagnosed CML in chronic phase which included patients with prior cardiac disease. The cardiac adverse reactions of congestive heart failure/cardiac dysfunction, pericardial effusion, arrhythmias, palpitations, QT prolongation and myocardial infarction (including fatal) were reported in patients taking dasatinib. Cardiac adverse reactions were more frequent in patients with risk factors or a history of cardiac disease. Patients with risk factors (e.g. hypertension, hyperlipidaemia, diabetes) or a history of cardiac disease (e.g. prior percutaneous coronary intervention, documented coronary artery disease) should be monitored carefully for clinical signs or symptoms consistent with cardiac dysfunction such as chest pain, shortness of breath, and diaphoresis.

If these clinical signs or symptoms develop, physicians are advised to interrupt dasatinib administration and consider the need for alternative CML-specific treatment. After resolution, a functional assessment should be performed prior to resuming treatment with dasatinib. Dasatinib may be resumed at the original dose for mild/moderate adverse reactions ( $\leq$  grade 2) and resumed at a dose level reduction for severe adverse reactions ( $\geq$  grade 3) (see section 4.2). Patients continuing treatment should be monitored periodically.

Patients with uncontrolled or significant cardiovascular disease were not included in the clinical studies.

#### Thrombotic microangiopathy (TMA)

BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors have been associated with thrombotic microangiopathy (TMA), including individual case reports for dasatinib (see section 4.8). If laboratory or clinical findings associated with TMA occur in a patient receiving dasatinib, treatment with dasatinib should be discontinued and thorough evaluation for TMA, including ADAMTS13 activity and anti ADAMTS13-antibody determination, should be completed. If anti-ADAMTS13-antibody is elevated in conjunction with low ADAMTS13 activity, treatment with dasatinib should not be resumed.

#### Hepatitis B reactivation

Reactivation of hepatitis B in patients who are chronic carriers of this virus has occurred after these patients received BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors. Some cases resulted in acute hepatic failure or fulminant hepatitis leading to liver transplantation or a fatal outcome.

Patients should be tested for HBV infection before initiating treatment with Dasatinib Zentiva. Experts in liver disease and in the treatment of hepatitis B should be consulted before treatment is initiated in patients with positive hepatitis B serology (including those with active disease) and for patients who test positive for HBV infection during treatment. Carriers of HBV who require treatment with Dasatinib Zentiva should be closely monitored for signs and symptoms of active HBV infection throughout therapy and for several months following termination of therapy (see section 4.2).

#### Effects on growth and development in paediatric patients

In paediatric trials of dasatinib in imatinib-resistant/intolerant Ph+ CML-CP, imatinib-resistant/intolerant Ph+ CML-CP and treatment-naïve Ph+ CML-CP paediatric patients after at least 2 years of treatment, related adverse events associated with bone growth and development were reported in 10% of patients, one of which was severe in intensity (Growth Retardation Grade 3). The



Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

cases of epiphyses delayed fusion, osteopaenia, growth retardation, and gynecomastia (see section 5.1). These results are difficult to interpret in the context of chronic diseases such as CML, and require long-term follow-up.

In paediatric trials of dasatinib in combination with chemotherapy in newly diagnosed Ph<sup>+</sup> ALL paediatric patients after a maximum of 2 years of treatment, treatment-related adverse events associated with bone growth and development were reported in 1 (0.6%) patient. This case was a Grade 1 osteopenia.

Growth retardation has been observed in paediatric patients treated with dasatinib in clinical trials (see section 4.8). Monitoring of bone growth and development in paediatric patients is recommended.

#### Excipients

This medicinal product contains lactose monohydrate. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Each film-coated tablet contains less than 1 mmol (23 mg) sodium, that is to say essentially “sodium-free”.

### **Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

#### Active substances that may increase dasatinib plasma concentrations

*In vitro* studies indicate that dasatinib is a CYP3A4 substrate. Concomitant use of dasatinib and medicinal products or substances which potently inhibit CYP3A4 (e.g. ketoconazole, itraconazole, erythromycin, clarithromycin, ritonavir, telithromycin, grapefruit juice) may increase exposure to dasatinib. Therefore, in patients receiving dasatinib, systemic administration of a potent CYP3A4 inhibitor is not recommended (see section 4.2).

At clinically relevant concentrations, binding of dasatinib to plasma proteins is approximately 96% on the basis of *in vitro* experiments. No studies have been performed to evaluate dasatinib interaction with other protein-bound medicinal products. The potential for displacement and its clinical relevance are unknown.

#### Active substances that may decrease dasatinib plasma concentrations

When dasatinib was administered following 8 daily evening administrations of 600 mg rifampicin, a potent CYP3A4 inducer, the AUC of dasatinib was decreased by 82%. Other medicinal products that induce CYP3A4 activity (e.g. dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital or herbal preparations containing *Hypericum perforatum*, also known as St. John’s Wort) may also increase metabolism and decrease dasatinib plasma concentrations. Therefore, concomitant use of potent CYP3A4 inducers with dasatinib is not recommended. In patients in whom rifampicin or other CYP3A4 inducers are indicated, alternative medicinal products with less enzyme induction potential should be used. Concomitant use of dexamethasone, a weak CYP3A4 inducer, with dasatinib is allowed; dasatinib AUC is predicted to decrease approximately 25% with concomitant use of dexamethasone, which is not likely to be clinically meaningful.

#### Histamine-2 antagonists and proton pump inhibitors

Long-term suppression of gastric acid secretion by H<sub>2</sub> antagonists or proton pump inhibitors (e.g. famotidine and omeprazole) is likely to reduce dasatinib exposure. In a single-dose study in 12 healthy subjects, the administration of famotidine 10 hours prior to a single dose of dasatinib reduced dasatinib exposure by 61%. In a study of 14 healthy subjects, administration of a single 100-mg dose of omeprazole



3 літ  
3 організмів

Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

22 hours following a 4-day, 40-mg omeprazole dose at steady state reduced the AUC of dasatinib by 43% and the  $C_{max}$  of dasatinib by 42%. The use of antacids should be considered in place of  $H_2$  antagonists or proton pump inhibitors in patients receiving dasatinib therapy (see section 4.4).

#### Antacids

Non-clinical data demonstrate that the solubility of dasatinib is pH-dependent. In healthy subjects, the concomitant use of aluminium hydroxide/magnesium hydroxide antacids with dasatinib reduced the AUC of a single dose of dasatinib by 55% and the  $C_{max}$  by 58%. However, when antacids were administered 2 hours prior to a single dose of dasatinib, no relevant changes in dasatinib concentration or exposure were observed. Thus, antacids may be administered up to 2 hours prior to or 2 hours following dasatinib (see section 4.4).

#### Active substances that may have their plasma concentrations altered by dasatinib

Concomitant use of dasatinib and a CYP3A4 substrate may increase exposure to the CYP3A4 substrate. In a study in healthy subjects, a single 100 mg dose of dasatinib increased AUC and  $C_{max}$  exposure to simvastatin, a known CYP3A4 substrate, by 20 and 37% respectively. It cannot be excluded that the effect is larger after multiple doses of dasatinib. Therefore, CYP3A4 substrates known to have a narrow therapeutic index (e.g. astemizole, terfenadine, cisapride, pimozone, quinidine, bepridil or ergot alkaloids [ergotamine, dihydroergotamine]) should be administered with caution in patients receiving dasatinib (see section 4.4).

*In vitro* data indicate a potential risk for interaction with CYP2C8 substrates, such as glitazones.

#### Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

### **Fertility, pregnancy and lactation**

#### Women of childbearing potential/contraception in males and females

Both sexually active men and women of childbearing potential should use effective methods of contraception during treatment.

#### Pregnancy

Based on human experience, dasatinib is suspected to cause congenital malformations including neural tube defects, and harmful pharmacological effects on the foetus when administered during pregnancy. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Dasatinib Zentiva should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with dasatinib. If Dasatinib Zentiva is used during pregnancy, the patient must be informed of the potential risk to the foetus.

#### Breast-feeding

There is insufficient/limited information on the excretion of dasatinib in human or animal breast milk. Physico-chemical and available pharmacodynamic/toxicological data on dasatinib point to excretion in breast milk and a risk to the suckling child cannot be excluded.

Breast-feeding should be stopped during treatment with Dasatinib Zentiva.

#### Fertility

In animal studies, the fertility of male and female rats was not affected by treatment with dasatinib (see section 5.3). Physicians and other healthcare providers should counsel patients



Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

appropriate age about possible effects of dasatinib on fertility, and this counseling may include consideration of semen deposition.

### Effects on ability to drive and use machines

Dasatinib Zentiva has minor influence on the ability to drive and use machines. Patients should be advised that they may experience adverse reactions such as dizziness or blurred vision during treatment with dasatinib. Therefore, caution should be recommended when driving a car or operating machines.

### Undesirable effects

#### Summary of the safety profile

The data described below reflect the exposure to dasatinib as single-agent therapy at all doses tested in clinical studies, (N=2,900), including 324 adult patients with newly diagnosed chronic phase CML, 2,388 adult patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic or advanced phase CML or Ph+ ALL, and 188 paediatric patients. In the 2,712 adult patients with either chronic phase CML, advanced phase CML or Ph+ ALL, the median duration of therapy was 19.2 months (range 0 to 93.2 months).

In a randomized trial in patients with newly diagnosed chronic phase CML, the median duration of therapy was approximately 60 months. The median duration of therapy in 1,618 adult patients with chronic phase CML was 29 months (range 0 to 92.9 months). The median duration of therapy in 1,094 adult patients with advanced phase CML or Ph+ ALL was 6.2 months (range 0 to 93.2 months). Among 188 patients in paediatric studies, the median duration of therapy was 26.3 months (range 0 to 99.6 months). In the subset of 130 chronic phase CML dasatinib-treated paediatric patients, the median duration of therapy was 42.3 months (range 0.1 to 99.6 months).

The majority of dasatinib-treated patients experienced adverse reactions at some time. In the overall population of 2,712 dasatinib-treated adult subjects, 520 (19%) experienced adverse reactions leading to treatment discontinuation.

The overall safety profile of dasatinib in the paediatric Ph+ CML-CP population was similar to that of the adult population, regardless of formulation, with the exception of no reported pericardial effusion, pleural effusion, pulmonary oedema, or pulmonary hypertension in the paediatric population. Of the 130 dasatinib-treated paediatric subjects with CML-CP, 2 (1.5%) experienced adverse reactions leading to treatment discontinuation.

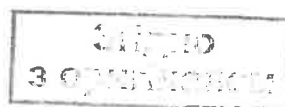
#### Tabulated list of adverse reactions

The following adverse reactions, excluding laboratory abnormalities, were reported in patients treated with dasatinib used as single-agent therapy in clinical studies and post-marketing experience (Table 5). These reactions are presented by system organ class and by frequency. Frequencies are defined as: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); not known (cannot be estimated from available post-marketing data).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

**Table 5: Tabulated summary of adverse reactions**

<b>Infections and infestations</b>	
<i>Very common</i>	infection (including bacterial, viral, fungal, non-specified)







Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

<i>Rare</i>	deep vein thrombosis, embolism, livedo reticularis
<i>Not known</i>	thrombotic microangiopathy
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	
<i>Very common</i>	pleural effusion*, dyspnoea
<i>Common</i>	pulmonary oedema*, pulmonary hypertension*, lung infiltration, pneumonitis,
<i>Uncommon</i>	pulmonary arterial hypertension, bronchospasm, asthma
<i>Rare</i>	pulmonary embolism, acute respiratory distress syndrome
<i>Not known</i>	interstitial lung disease
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
<i>Very common</i>	diarrhoea, vomiting, nausea, abdominal pain
<i>Common</i>	gastrointestinal bleeding*, colitis (including neutropaenic colitis), gastritis, mucosal inflammation (including mucositis/stomatitis), dyspepsia, abdominal distension, constipation, oral soft tissue disorder
<i>Uncommon</i>	pancreatitis (including acute pancreatitis), upper gastrointestinal ulcer, oesophagitis, ascites*, anal fissure, dysphagia, gastroesophageal reflux disease
<i>Rare</i>	protein-losing gastroenteropathy, ileus, anal fistula
<i>Not known</i>	fatal gastrointestinal haemorrhage*
<b>Hepatobiliary disorders</b>	
<i>Uncommon</i>	hepatitis, cholecystitis, cholestasis
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	
<i>Very common</i>	skin rash <sup>e</sup>
<i>Common</i>	alopecia, dermatitis (including eczema), pruritus, acne, dry skin, urticaria, hyperhidrosis
<i>Uncommon</i>	neutrophilic dermatosis, photosensitivity, pigmentation disorder, panniculitis, skin ulcer, bullous conditions, nail disorder, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, hair disorder
<i>Rare</i>	leukocytoclastic vasculitis, skin fibrosis
<i>Not known</i>	Stevens-Johnson syndrome <sup>f</sup>
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	
<i>Very common</i>	musculoskeletal pain <sup>g</sup>
<i>Common</i>	arthralgia, myalgia, muscular weakness, musculoskeletal stiffness, muscle spasm
<i>Uncommon</i>	rhabdomyolysis, osteonecrosis, muscle inflammation, tendonitis, arthritis
<i>Rare</i>	epiphyses delayed fusion, <sup>h</sup> growth retardation <sup>h</sup>
<b>Renal and urinary disorders</b>	
<i>Uncommon</i>	renal impairment (including renal failure), urinary frequency, proteinuria
<i>Not known</i>	nephrotic syndrome
<b>Pregnancy, puerperium and perinatal conditions</b>	
<i>Rare</i>	abortion
<b>Reproductive system and breast disorders</b>	
<i>Uncommon</i>	gynecomastia, menstrual disorder
<b>General disorders and administration site conditions</b>	
<i>Very common</i>	peripheral oedema <sup>i</sup> , fatigue, pyrexia, face oedema <sup>j</sup>
<i>Common</i>	asthenia, pain, chest pain, generalised oedema* <sup>k</sup> , chills
<i>Uncommon</i>	malaise, other superficial oedema <sup>l</sup>
<i>Rare</i>	gait disturbance
<b>Investigations</b>	
<i>Common</i>	weight decreased, weight increased
<i>Uncommon</i>	blood creatine phosphokinase increased, gamma-glutamyltransferase increased
<b>Injury, poisoning, and procedural complications</b>	
<i>Common</i>	contusion







Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

### Fluid retention

Miscellaneous adverse reactions such as pleural effusion, ascites, pulmonary oedema and pericardial effusion with or without superficial oedema may be collectively described as “fluid retention”. In the newly diagnosed chronic phase CML study after a minimum of 60 months follow-up, dasatinib-related fluid retention adverse reactions included pleural effusion (28%), superficial oedema (14%), pulmonary hypertension (5%), generalised oedema (4%), and pericardial effusion (4%). Congestive heart failure/cardiac dysfunction and pulmonary oedema were reported in < 2% of patients.

The cumulative rate of dasatinib-related pleural effusion (all grades) over time was 10% at 12 months, 14% at 24 months, 19% at 36 months, 24% at 48 months and 28% at 60 months. A total of 46 dasatinib-treated patients had recurrent pleural effusions. Seventeen patients had 2 separate adverse reactions, 6 had 3 adverse reactions, 18 had 4 to 8 adverse reactions and 5 had > 8 episodes of pleural effusions.

The median time to first dasatinib-related grade 1 or 2 pleural effusion was 114 weeks (range: 4 to 299 weeks). Less than 10% of patients with pleural effusion had severe (grade 3 or 4) dasatinib-related pleural effusions. The median time to first occurrence of grade  $\geq 3$  dasatinib-related pleural effusion was 175 weeks (range: 114 to 274 weeks). The median duration of dasatinib-related pleural effusion (all grades) was 283 days (~40 weeks).

Pleural effusion was usually reversible and managed by interrupting dasatinib treatment and using diuretics or other appropriate supportive care measures (see sections 4.2 and 4.4). Among dasatinib-treated patients with drug-related pleural effusion (n=73), 45 (62%) had dose interruptions and 30 (41%) had dose reductions. Additionally, 34 (47%) received diuretics, 23 (32%) received corticosteroids, and 20 (27%) received both corticosteroids and diuretics. Nine (12%) patients underwent therapeutic thoracentesis.

Six percent of dasatinib-treated patients discontinued treatment due to drug-related pleural effusion. Pleural effusion did not impair the ability of patients to obtain a response. Among the dasatinib-treated patients with pleural effusion, 96% achieved a cCCyR, 82% achieved a MMR, and 50% achieved a MR4.5 despite dose interruptions or dose adjustment.

See section 4.4 for further information on patients with chronic phase CML and advanced phase CML or Ph+ ALL.

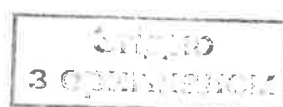
### Pulmonary arterial hypertension (PAH)

PAH (pre-capillary pulmonary arterial hypertension confirmed by right heart catheterization) has been reported in association with dasatinib exposure. In these cases, PAH was reported after initiation of dasatinib therapy, including after more than one year of treatment. Patients with PAH reported during dasatinib treatment were often taking concomitant medicinal products or had co-morbidities in addition to the underlying malignancy. Improvements in haemodynamic and clinical parameters have been observed in patients with PAH following discontinuation of dasatinib.

### QT Prolongation

In the Phase III study in patients with newly diagnosed chronic phase CML, one patient (< 1%) of the dasatinib-treated patients had a QTcF > 500 msec after a minimum of 12 months follow-up (see section 4.4). No additional patients were reported to have QTcF > 500 msec after a minimum of 60 months follow-up.

In 5 Phase II clinical studies in patients with resistance or intolerance to prior therapy, repeated baseline and on-treatment ECGs were obtained at pre-specified time points for 865 patients receiving dasatinib 70 mg twice daily. QT interval was evaluated by Fridericia's method. At all post-dose time points on day 8, the mean changes



Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

interval were 4 - 6 msec, with associated upper 95% confidence intervals < 7 msec. Of the 2,182 patients with resistance or intolerance to prior imatinib therapy who received dasatinib in clinical studies, 15 (1%) had QTc prolongation reported as an adverse reaction. Twenty-one patients (1%) experienced a QTcF >500 msec (see section 4.4).

#### Cardiac adverse reactions

Patients with risk factors or a history of cardiac disease should be monitored carefully for signs or symptoms consistent with cardiac dysfunction and should be evaluated and treated appropriately (see section 4.4).

#### Hepatitis B reactivation

Hepatitis B reactivation has been reported in association with BCR-ABL TKIs. Some cases resulted in acute hepatic failure or fulminant hepatitis leading to liver transplantation or a fatal outcome (see section 4.4).

In the Phase III dose-optimisation study in patients with chronic phase CML with resistance or intolerance to prior imatinib therapy (median duration of treatment of 30 months), the incidence of pleural effusion and congestive heart failure/cardiac dysfunction was lower in patients treated with dasatinib 100 mg once daily than in those treated with dasatinib 70 mg twice daily.

Myelosuppression was also reported less frequently in the 100 mg once daily treatment group (see Laboratory test abnormalities below). The median duration of therapy in the 100 mg once daily group was 37 months (range 1-91 months). Cumulative rates of selected adverse reactions that were reported in the 100 mg once daily recommended starting dose are shown in Table 6a.

**Table 6a: Selected adverse reactions reported in a phase 3 dose optimisation study (imatinib intolerant or resistant chronic phase CML)**

	Minimum of 2 years follow up		Minimum of 5 years follow up		Minimum of 7 years follow up	
	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4
<b>Preferred term</b>	Percent (%) of patients					
<b>Diarrhoea</b>	27	2	28	2	28	2
<b>Fluid retention</b>	34	4	42	6	48	7
Superficial oedema	18	0	21	0	22	0
Pleural effusion	18	2	24	4	28	5
Generalised oedema	3	0	4	0	4	0
Pericardial effusion	2	1	2	1	3	1
Pulmonary	0	0	0	0	2	1

<sup>a</sup> Phase 3 dose optimisation study results reported in recommended starting dose of 100 mg once daily (n=165) population

In the Phase III dose-optimisation study in patients with advanced phase CML and Ph+ ALL, the median duration of treatment was 14 months for accelerated phase CML, 3 months for myeloid blast CML, 4 months for lymphoid blast CML and 3 months for Ph+ ALL. Selected adverse reactions that were reported in the recommended starting dose of 140 mg once daily are shown in Table 6b. The 140 mg once daily regimen showed a similar efficacy profile to the 70 mg twice daily regimen but a more favourable safety profile.

31/10  
3 000 000 000



Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

**Table 6b: Selected adverse reactions reported in phase III dose-optimisation study: Advanced phase CML and Ph+ ALL<sup>a</sup>**

Preferred term	140 mg once daily n = 304	
	All grades	Grade 3/4
	Percent (%) of patients	
<b>Diarrhoea</b>	28	3
<b>Fluid retention</b>	33	7
Superficial oedema	15	<1
Pleural effusion	20	6
Generalised oedema	2	0
Congestive heart failure /cardiac dysfunction <sup>b</sup>	1	0
Pericardial effusion	2	1
Pulmonary oedema	1	1
<b>Haemorrhage</b>	23	8
Gastrointestinal bleeding	8	6

<sup>a</sup> Phase 3 dose optimisation study results reported at the recommended starting dose of 140 mg once daily (n=304) population at 2 year final study follow up.

<sup>b</sup> Includes ventricular dysfunction, cardiac failure, cardiac failure congestive, cardiomyopathy, congestive cardiomyopathy, diastolic dysfunction, ejection fraction decreased, and ventricular failure.

In addition, there were two studies in a total of 161 paediatric patients with Ph+ ALL in which dasatinib was administered in combination with chemotherapy. In the pivotal study, 106 paediatric patients received dasatinib in combination with chemotherapy on a continuous dosing regimen. In a supportive study, of 55 paediatric patients, 35 received dasatinib in combination with chemotherapy on a discontinuous dosing regimen (two weeks on treatment followed by one to two weeks off) and 20 received dasatinib in combination with chemotherapy on a continuous dosing regimen. Among the 126 Ph+ ALL paediatric patients treated with dasatinib on a continuous dosing regimen, the median duration of therapy was 23.6 months (range 1.4 to 33 months).

Of the 126 Ph+ ALL paediatric patients on a continuous dosing regimen, 2 (1.6%) experienced adverse reactions leading to treatment discontinuation. Adverse reactions reported in these two paediatric studies at a frequency of  $\geq 10\%$  in patients on a continuous dosing regimen are shown in Table 7. Of note, pleural effusion was reported in 7 (5.6%) patients in this group, and is therefore not included in the table.

**Table 7: Adverse reactions reported in  $\geq 10\%$  of paediatric patients with Ph+ ALL treated with dasatinib on a continuous dosing regimen in combination with chemotherapy (N=126)<sup>a</sup>**

Adverse reaction	Percent (%) of patients	
	All grades	Grade 3/4
Febrile neutropaenia	27.0	26.2

**Згідно  
з оригіналом**





Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

CTC grades: neutropaenia (Grade 3  $\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/l$ , Grade 4  $< 0.5 \times 10^9/l$ ); thrombocytopenia (Grade 3  $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$ , Grade 4  $< 25 \times 10^9/l$ ); anaemia (haemoglobin Grade 3  $\geq 65 - < 80$  g/l, Grade 4  $< 65$  g/l).

Cumulative grade 3 or 4 cytopenias among patients treated with 100 mg once daily were similar at 2 and 5 years including: neutropaenia (35% vs. 36%), thrombocytopenia (23% vs. 24%) and anaemia (13% vs. 13%).

In patients who experienced grade 3 or 4 myelosuppression, recovery generally occurred following brief dose interruptions and/or reductions and permanent discontinuation of treatment occurred in 5% of patients. Most patients continued treatment without further evidence of myelosuppression.

#### *Biochemistry*

In the newly diagnosed chronic phase CML study, grade 3 or 4 hypophosphataemia was reported in 4% of dasatinib-treated patients, and grade 3 or 4 elevations of transaminases, creatinine, and bilirubin were reported in  $\leq 1\%$  of patients after a minimum of 12 months follow-up. After a minimum of 60 months follow-up the cumulative rate of grade 3 or 4 hypophosphataemia was 7%, grade 3 or 4 elevations of creatinine and bilirubin was 1% and grade 3 or 4 elevations of transaminases remained 1%. There were no discontinuations of dasatinib therapy due to these biochemical laboratory parameters.

#### *2 year follow-up*

Grade 3 or 4 elevations of transaminases or bilirubin were reported in 1% of patients with chronic phase CML (resistant or intolerant to imatinib), but elevations were reported with an increased frequency of 1 to 7% of patients with advanced phase CML and Ph+ ALL. It was usually managed with dose reduction or interruption. In the Phase III dose-optimisation study in chronic phase CML, grade 3 or 4 elevations of transaminases or bilirubin were reported in  $\leq 1\%$  of patients with similar low incidence in the four treatment groups. In the Phase III dose-optimisation study in advanced phase CML and Ph+ALL, grade 3 or 4 elevations of transaminases or bilirubin were reported in 1% to 5% of patients across treatment groups.

Approximately 5% of the dasatinib-treated patients who had normal baseline levels experienced grade 3 or 4 transient hypocalcaemia at some time during the course of the study. In general, there was no association of decreased calcium with clinical symptoms. Patients developing grade 3 or 4 hypocalcaemia often had recovery with oral calcium supplementation.

Grade 3 or 4 hypocalcaemia, hypokalaemia, and hypophosphataemia were reported in patients with all phases of CML but were reported with an increased frequency in patients with myeloid or lymphoid blast phase CML and Ph+ ALL. Grade 3 or 4 elevations in creatinine were reported in  $< 1\%$  of patients with chronic phase CML and were reported with an increased frequency of 1 to 4% of patients with advanced phase CML.

#### Paediatric population

The safety profile of dasatinib administered as single-agent therapy in paediatric patients with Ph+ CML-CP was comparable to the safety profile in adults. The safety profile of dasatinib administered in combination with chemotherapy in paediatric patients with Ph+ ALL was consistent with the known safety profile of dasatinib in adults and the expected effects of chemotherapy, with the exception of a lower pleural effusion rate in paediatric patients as compared to adults.

In the paediatric CML studies, the rates of laboratory abnormalities were consistent with the profile for laboratory parameters in adults.

**Згідно  
з оригіналом**



Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

In the paediatric ALL studies, the rates of laboratory abnormalities were consistent with the known profile for laboratory parameters in adults, within the context of an acute leukaemia patient receiving a background chemotherapy regimen.

#### Special population

While the safety profile of dasatinib in elderly was similar to that in the younger population, patients aged 65 years and older are more likely to experience the commonly reported adverse reactions such as fatigue, pleural effusion, dyspnoea, cough, lower gastrointestinal haemorrhage, and appetite disturbance and more likely to experience less frequently reported adverse reactions such as abdominal distention, dizziness, pericardial effusion, congestive heart failure, and weight decrease and should be monitored closely (see section 4.4).

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

### **Overdose**

Experience with overdose of dasatinib in clinical studies is limited to isolated cases. The highest overdose of 280 mg per day for one week was reported in two patients and both developed a significant decrease in platelet counts. Since dasatinib is associated with grade 3 or 4 myelosuppression (see section 4.4), patients who ingest more than the recommended dose should be closely monitored for myelosuppression and given appropriate supportive treatment.

## **PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic agents, protein kinase inhibitors, ATC code: L01EA02.

#### Pharmacodynamics

Dasatinib inhibits the activity of the BCR-ABL kinase and SRC family kinases along with a number of other selected oncogenic kinases including c-KIT, ephrin (EPH) receptor kinases, and PDGF $\beta$  receptor. Dasatinib is a potent, subnanomolar inhibitor of the BCR-ABL kinase with potency at concentration of 0.6-0.8 nM. It binds to both the inactive and active conformations of the BCR-ABL enzyme.

#### Mechanism of action

*In vitro*, dasatinib is active in leukaemic cell lines representing variants of imatinib-sensitive and resistant disease. These non-clinical studies show that dasatinib can overcome imatinib resistance resulting from BCR-ABL overexpression, BCR-ABL kinase domain mutations, and constitutive signalling pathways involving the SRC family kinases (LYN, HCK), and multiple kinase overexpression. Additionally, dasatinib inhibits SRC family kinases at subnanomolar concentrations.

**Згідно  
з оригіналом**



Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

*In vivo*, in separate experiments using murine models of CML, dasatinib prevented the progression of chronic CML to blast phase and prolonged the survival of mice bearing patient-derived CML cell lines grown at various sites, including the central nervous system.

#### Clinical efficacy and safety

In the Phase I study, haematologic and cytogenetic responses were observed in all phases of CML and in Ph+ ALL in the first 84 patients treated and followed for up to 27 months. Responses were durable across all phases of CML and Ph+ ALL.

Four single-arm, uncontrolled, open-label Phase II clinical studies were conducted to determine the safety and efficacy of dasatinib in patients with CML in chronic, accelerated, or myeloid blast phase, who were either resistant or intolerant to imatinib. One randomised non-comparative study was conducted in chronic phase patients who failed initial treatment with 400 or 600 mg imatinib. The starting dose was 70 mg dasatinib twice daily. Dose modifications were allowed for improving activity or management of toxicity (see section 4.2).

Two randomised, open-label Phase III studies were conducted to evaluate the efficacy of dasatinib administered once daily compared with dasatinib administered twice daily. In addition, one open-label, randomised, comparative Phase III study was conducted in adult patients with newly diagnosed chronic phase CML.

The efficacy of dasatinib is based on haematological and cytogenetic response rates.

Durability of response and estimated survival rates provide additional evidence of dasatinib clinical benefit.

A total of 2,712 patients were evaluated in clinical studies; of these 23% were  $\geq 65$  years of age and 5% were  $\geq 75$  years of age.

#### Chronic phase CML - Newly diagnosed

An international open-label, multicentre, randomised, comparative Phase III study was conducted in adult patients with newly diagnosed chronic phase CML. Patients were randomised to receive either dasatinib 100 mg once daily or imatinib 400 mg once daily. The primary endpoint was the rate of confirmed complete cytogenetic response (cCCyR) within 12 months. Secondary endpoints included time in cCCyR (measure of durability of response), time to cCCyR, major molecular response (MMR) rate, time to MMR, progression free survival (PFS) and overall survival (OS). Other relevant efficacy results included CCyR and complete molecular response (CMR) rates. The study is ongoing.

A total of 519 patients were randomised to a treatment group: 259 to dasatinib and 260 to imatinib. Baseline characteristics were well balanced between the two treatment groups with respect to age (median age was 46 years for the dasatinib group and 49 years for the imatinib group with 10% and 11% of patients 65 years of age or older, respectively), gender (women 44% and 37%, respectively), and race (Caucasian 51% and 55%; Asian 42% and 37%, respectively). At baseline, the distribution of Hasford Scores was similar in the dasatinib and imatinib treatment groups (low risk: 33% and 34%; intermediate risk 48% and 47%; high risk: 19% and 19%, respectively).

With a minimum of 12 months follow-up, 85% of patients randomised to the dasatinib group and 81% of patients randomised to the imatinib group were still receiving first-line treatment.

Discontinuation within 12 months due to disease progression occurred in 3% of dasatinib-treated patients and 5% of imatinib-treated patients.

With a minimum of 60 months follow-up, 60% of patients randomised to the dasatinib group and 58% of patients randomised to the imatinib group were still receiving first-line treatment.

**Згідно  
з оригіналом**





Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

within 60 months due to disease progression occurred in 11% of dasitinib-treated patients and 14% of imatinib-treated patients.

Efficacy results are presented in Table 9. A statistically significantly greater proportion of patients in the dasatinib group achieved a cCCyR compared with patients in the imatinib group within the first 12 months of treatment. Efficacy of dasatinib was consistently demonstrated across different subgroups, including age, gender, and baseline Hasford score.

**Table 9: Efficacy results from a phase 3 study of newly diagnosed patients with chronic phase CML**

	<b>Dasatinib n = 259</b>	<b>Imatinib n = 260</b>	<b>p-value</b>
<b>Response rate (95% CI)</b>			
<b>Cytogenetic response</b>			
<b>within 12 months</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	76.8% (71.2 – 81.8)	66.2% (60.1 – 71.9)	p < 0.007*
CCyR <sup>b</sup>	85.3% (80.4 – 89.4)	73.5% (67.7 – 78.7)	–
<b>within 24 months</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	80.3%	74.2%	–
CCyR <sup>b</sup>	87.3%	82.3%	–
<b>within 36 months</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	82.6%	77.3%	–
CCyR <sup>b</sup>	88.0%	83.5%	–
<b>within 48 months</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	82.6%	78.5%	–
CCyR <sup>b</sup>	87.6%	83.8%	–
<b>within 60 months</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	83.0%	78.5%	–
CCyR <sup>b</sup>	88.0%	83.8%	–
<b>Major molecular response<sup>c</sup></b>			
<b>12 months</b>	52.1% (45.9 – 58.3)	33.8% (28.1 – 39.9)	p < 0.00003*
<b>24 months</b>	64.5% (58.3 – 70.3)	50% (43.8 – 56.2)	–
<b>36 months</b>	69.1% (63.1 – 74.7)	56.2% (49.9 – 62.3)	–
<b>48 months</b>	75.7% (70.0 – 80.8)	62.7% (56.5 – 68.6)	–
<b>60 months</b>	76.4% (70.8 – 81.5)	64.2% (58.1 – 70.1)	p = 0.0021
<b>Hazard ratio (HR)</b>			
<b>within 12 months (99.99% CI)</b>			
Time-to cCCyR	1.55 (1.0 – 2.3)		p < 0.0001*
Time-to MMR	2.01 (1.2 – 3.4)		p < 0.0001*
Durability of cCCyR	0.7 (0.4 – 1.4)		p < 0.035
<b>within 24 months (95% CI)</b>			
Time-to cCCyR	1.49 (1.22 – 1.82)		–
Time-to MMR	1.69 (1.34 – 2.12)		–
Durability of cCCyR	0.77 (0.55 – 1.10)		–
<b>within 36 months (95% CI)</b>			

Згідно  
з оригіналом





Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

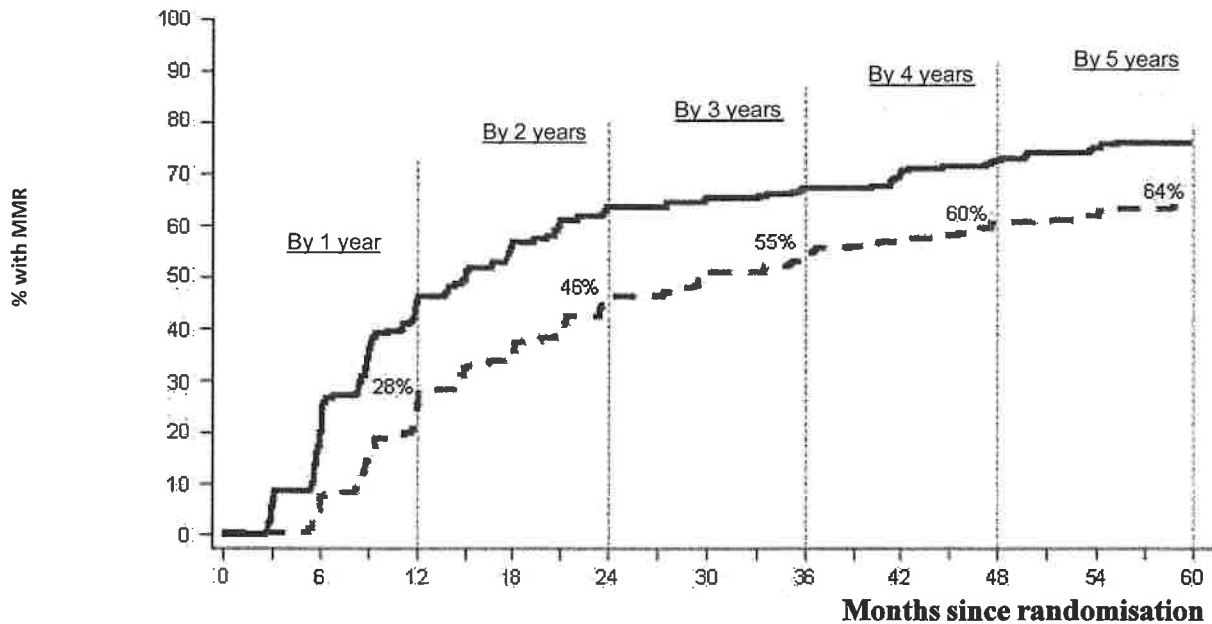
C2-Internal

GROUP	# RESPONDERS / # RANDOMIZED	HAZARD RATIO (95% CI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib over imatinib		1.54 (1.25 - 1.89)

The rates of cCCyR in the dasatinib and imatinib treatment groups, respectively, within 3 months (54% and 30%), 6 months (70% and 56%), 9 months (75% and 63%), 24 months (80% and 74%), 36 months (83% and 77%), 48 months (83% and 79%) and 60 months (83% and 79%) were consistent with the primary endpoint. The rates of MMR in the dasatinib and imatinib treatment groups, respectively, within 3 months (8% and 0.4%), 6 months (27% and 8%), 9 months (39% and 18%), 12 months (46% and 28%), 24 months (64% and 46%), 36 months (67% and 55%), 48 months (73% and 60%) and 60 months (76% and 64%) were also consistent with the primary endpoint.

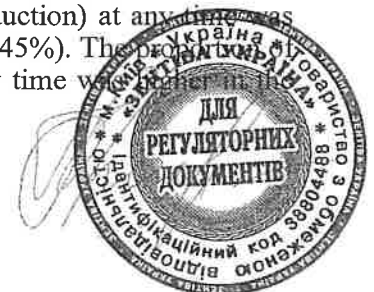
MMR rates by specific time point are displayed graphically in Figure 2. Rates of MMR were consistently higher in dasatinib-treated patients compared with imatinib-treated patients.

**Figure 2: MMR rates over time - all randomised patients in a phase 3 study of newly diagnosed patients with chronic phase CML**



     N  
 \_\_\_\_\_ Dasatinib 100 mg once daily 259  
 - - - - - Imatinib 400 mg once daily 260

The proportion of patients achieving BCR-ABL ratio of  $\leq 0.01\%$  (4-log reduction) at any time was higher in the dasatinib group compared to the imatinib group (54.1% versus 45%). The proportion of patients achieving BCR-ABL ratio of  $\leq 0.0032\%$  (4.5-log reduction) at any time was higher in the dasatinib group compared to the imatinib group (44% versus 34%).



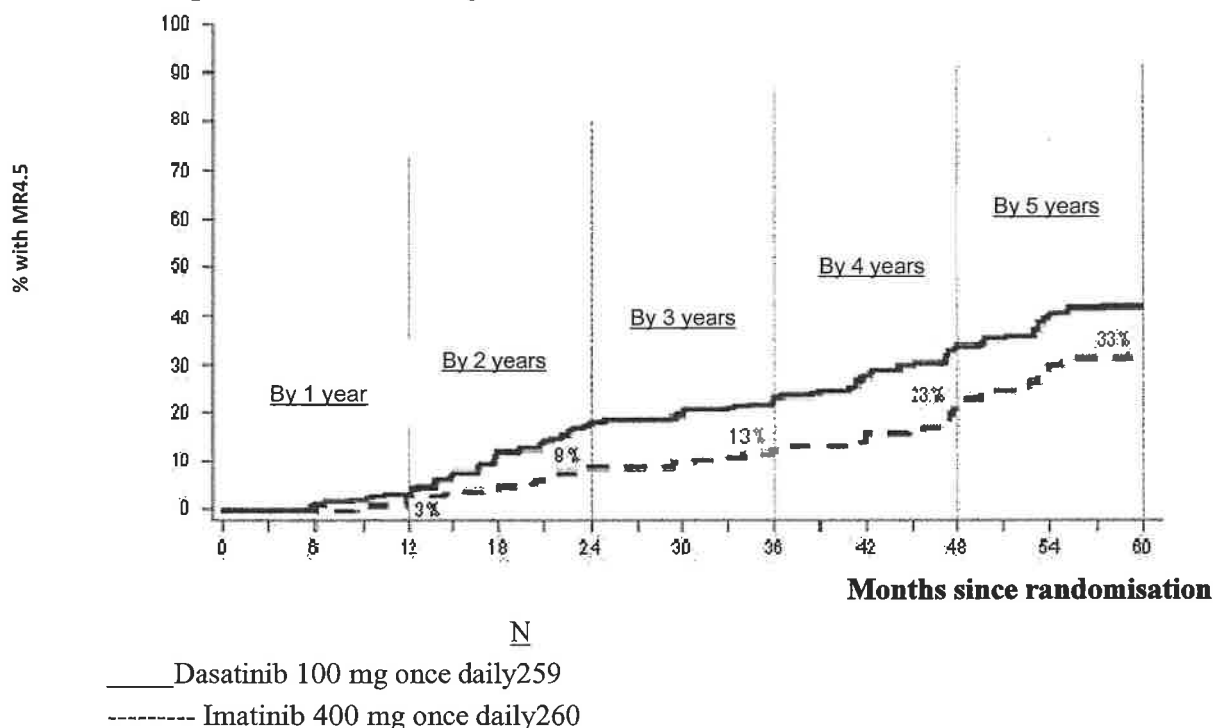
**Згідно з оригіналом**

Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

MR4.5 rates over time are displayed graphically in Figure 3. Rates of MR4.5 over time were consistently higher in dasatinib-treated patients compared with imatinib-treated patients.

**Figure 3: MR4.5 rates over time - all randomised patients in a phase 3 study of newly diagnosed patients with chronic phase CML**



The rate of MMR at any time in each risk group determined by Hasford score was higher in the dasatinib group compared with the imatinib group (low risk: 90% and 69%; intermediate risk: 71% and 65%; high risk: 67% and 54%, respectively).

In an additional analysis, more dasatinib-treated patients (84%) achieved early molecular response (defined as BCR-ABL levels  $\leq 10\%$  at 3 months) compared with imatinib-treated patients (64%). Patients achieving early molecular response had a lower risk of transformation, higher rate of progression-free survival (PFS) and higher rate of overall survival (OS), as shown in Table 10.

**Table 10: Dasatinib patients with BCR-ABL  $\leq 10\%$  and  $> 10\%$  at 3 months**

Dasatinib n = 235	Patients with BCR-ABL $\leq 10\%$ at 3 months	Patients with BCR-ABL $> 10\%$ at 3 months
Number of patients (%)	198 (84.3)	37 (15.7)
Transformation at 60 months, n/N (%)	6/198 (3.0)	5/37 (13.5)
Rate of PFS at 60 months (95% CI)	92.0% (89.6 – 95.2)	73.8% (58.1 – 81.8)
Rate of OS at 60 months (95% CI)	93.8% (89.3 – 96.4)	73.8% (58.1 – 81.8)

Згідно  
з оригіналом

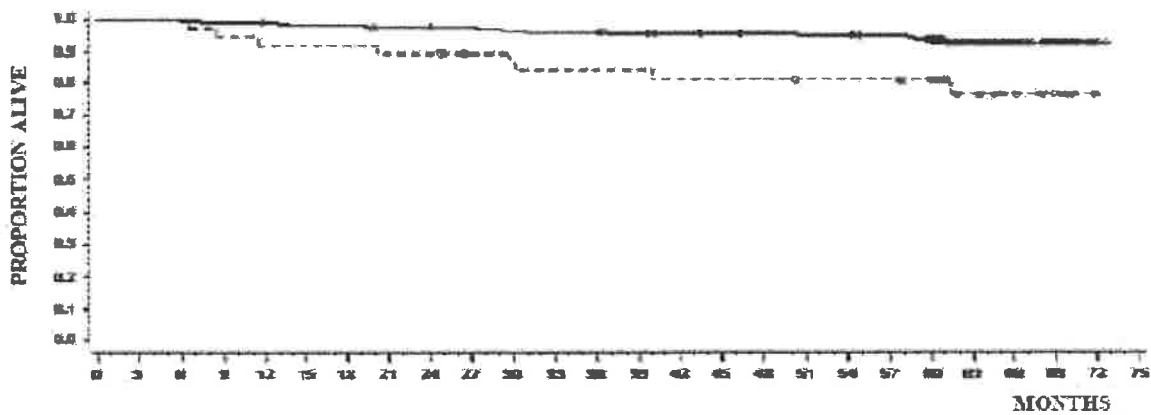


Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

The OS rate by specific time point is displayed graphically in Figure 4. Rate of OS was consistently higher in dasatinib treated patients who achieved BCR-ABL level  $\leq 10\%$  at 3 months than those who did not.

**Figure 4: Landmark plot for overall survival for dasatinib by BCR-ABL level ( $\leq 10\%$  or  $> 10\%$ ) at 3 months in a phase 3 study of newly diagnosed patients with chronic phase CML**



**Patients at risk**

$\leq 10\%$	198	198	197	196	195	193	193	191	191	190	188	187	187	184	182	181	180	179	179	177	171	96	54	29	3	0
$> 10\%$	37	37	37	35	34	34	34	33	33	31	30	29	29	29	28	28	28	27	27	27	26	15	10	6	0	0

Group	# Deaths / # Land patient	Median (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)
$\leq 10\%$	14/198	, (-)	0.29 (0.12 – 0.69)
$> 10\%$	8/37	, (-)	

Disease progression was defined as increasing white blood cells despite appropriate therapeutic management, loss of CHR, partial CyR or CCyR, progression to accelerated phase or blast phase, or death. The estimated 60-month PFS rate was 88.9% (CI: 84% - 92.4%) for both the dasatinib and imatinib treatment groups. At 60 months, transformation to accelerated or blast phase occurred in fewer dasatinib-treated patients (n=8; 3%) compared with imatinib-treated patients (n=15; 5.8%). The estimated 60-month survival rates for dasatinib and imatinib-treated patients were 90.9% (CI: 86.6% - 93.8%) and 89.6% (CI: 85.2% - 92.8%), respectively. There was no difference in OS (HR 1.01, 95% CI: 0.58-1.73, p= 0.9800) and PFS (HR 1.00, 95% CI: 0.58-1.72, p = 0.9998) between dasatinib and imatinib.

In patients who report disease progression or discontinue dasatinib or imatinib therapy, BCR-ABL sequencing was performed on blood samples from patients where these are available. Similar rates of mutation were observed in both the treatment arms. The mutations detected among the dasatinib-treated patients were T315I, F317I/L and V299L. A different spectrum of mutation was observed in the imatinib treatment arm. Dasatinib does not appear to be active against the T315I mutation based on *in vitro* data.

**Згідно з оригіналом**



Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

Chronic phase CML - Resistance or intolerance to prior imatinib therapy

Two clinical studies were conducted in patients resistant or intolerant to imatinib; the primary efficacy endpoint in these studies was Major Cytogenetic Response (MCyR).

*Study 1*

An open-label, randomised, non-comparative multicentre study was conducted in patients who failed initial treatment with 400 or 600 mg imatinib. They were randomised (2:1) to either dasatinib (70 mg twice daily) or imatinib (400 mg twice daily). Crossover to the alternative treatment arm was allowed if patients showed evidence of disease progression or intolerance that could not be managed by dose modification. The primary endpoint was MCyR at 12 weeks. Results are available for 150 patients: 101 were randomised to dasatinib and 49 to imatinib (all imatinib-resistant). The median time from diagnosis to randomisation was 64 months in the dasatinib group and 52 months in the imatinib group.

All patients were extensively pretreated. Prior complete haematologic response (CHR) to imatinib was achieved in 93% of the overall patient population. A prior MCyR to imatinib was achieved in 28% and 29% of the patients in the dasatinib and imatinib arms, respectively.

Median duration of treatment was 23 months for dasatinib (with 44% of patients treated for > 24 months to date) and 3 months for imatinib (with 10% of patients treated for > 24 months to date). Ninety-three percent of patients in the dasatinib arm and 82% of patients in the imatinib arm achieved a CHR prior to crossover.

At 3 months, a MCyR occurred more often in the dasatinib arm (36%) than in the imatinib arm (29%). Notably, 22% of patients reported a complete cytogenetic response (CCyR) in the dasatinib arm while only 8% achieved a CCyR in the imatinib arm. With longer treatment and follow-up (median of 24 months), MCyR was achieved in 53% of the dasatinib-treated patients (CCyR in 44%) and 33% of the imatinib-treated patients (CCyR in 18%) prior to crossover. Among patients who had received imatinib 400 mg prior to study entry, MCyR was achieved in 61% of patients in the dasatinib arm and 50% in the imatinib arm.

Based on the Kaplan-Meier estimates, the proportion of patients who maintained MCyR for 1 year was 92% (95% CI: [85%-100%]) for dasatinib (CCyR 97%, 95% CI: [92%-100%]) and 74% (95% CI: [49%-100%]) for imatinib (CCyR 100%). The proportion of patients who maintained MCyR for 18 months was 90% (95% CI: [82%-98%]) for dasatinib (CCyR 94%, 95% CI: [87%-100%]) and 74% (95% CI: [49%-100%]) for imatinib (CCyR 100%).

Based on the Kaplan-Meier estimates, the proportion of patients who had progression-free survival (PFS) for 1 year was 91% (95% CI: [85%-97%]) for dasatinib and 73% (95% CI: [54%-91%]) for imatinib. The proportion of patients who had PFS at 2 years was 86% (95% CI: [78%-93%]) for dasatinib and 65% (95% CI: [43%-87%]) for imatinib.

A total of 43% of the patients in the dasatinib arm, and 82% in the imatinib arm had treatment failure, defined as disease progression or cross-over to the other treatment (lack of response, intolerance of study medicinal product, etc.).

The rate of major molecular response (defined as BCR-ABL/control transcripts  $\leq$  0.1% by RQ-PCR in peripheral blood samples) prior to crossover was 29% for dasatinib and 12% for imatinib.

*Study 2*

An open-label, single-arm, multicentre study was conducted in patients resistant to imatinib (i.e. patients who experienced significant toxicity during treatment that precluded further treatment).

A total of 387 patients received dasatinib 70 mg twice daily (288 resistant and 99 intolerant). The median time from diagnosis to start of treatment was 61 months. The majority



**Згідно  
з оригіналом**

Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

had received prior imatinib treatment for more than 3 years. Most resistant patients (72%) had received > 600 mg imatinib. In addition to imatinib, 35% of patients had received prior cytotoxic chemotherapy, 65% had received prior interferon, and 10% had received a prior stem cell transplant. Thirty-eight percent of patients had baseline mutations known to confer imatinib resistance. Median duration of treatment on dasatinib was 24 months with 51% of patients treated for > 24 months to date. Efficacy results are reported in Table 11. MCyR was achieved in 55% of imatinib-resistant patients and 82% of imatinib-intolerant patients. With a minimum of 24 months follow-up, 21 of the 240 patients who had achieved a MCyR had progressed and the median duration of MCyR had not been reached.

Based on the Kaplan-Meier estimates, 95% (95% CI: [92%-98%]) of the patients maintained MCyR for 1 year and 88% (95% CI: [83%-93%]) maintained MCyR for 2 years. The proportion of patients who maintained CCyR for 1 year was 97% (95% CI: [94%-99%]) and for 2 years was 90% (95% CI: [86%-95%]). Forty-two percent of the imatinib-resistant patients with no prior MCyR to imatinib (n=188) achieved a MCyR with dasatinib.

There were 45 different BCR-ABL mutations in 38% of patients enrolled in this study. Complete haematologic response or MCyR was achieved in patients harbouring a variety of BCR-ABL mutations associated with imatinib resistance except T315I. The rates of MCyR at 2 years were similar whether patients had any baseline BCR-ABL mutation, P-loop mutation, or no mutation (63%, 61% and 62%, respectively).

Among imatinib-resistant patients, the estimated rate of PFS was 88% (95% CI: [84%-92%]) at 1 year and 75% (95% CI: [69%-81%]) at 2 years. Among imatinib-intolerant patients, the estimated rate of PFS was 98% (95% CI: [95%-100%]) at 1 year and 94% (95% CI: [88%-99%]) at 2 years.

The rate of major molecular response at 24 months was 45% (35% for imatinib-resistant patients and 74% for imatinib-intolerant patients).

#### Accelerated phase CML

An open-label, single-arm, multicentre study was conducted in patients intolerant or resistant to imatinib. A total of 174 patients received dasatinib 70 mg twice daily (161 resistant and 13 intolerant to imatinib). The median time from diagnosis to start of treatment was 82 months. Median duration of treatment on dasatinib was 14 months with 31% of patients treated for > 24 months to date. The rate of major molecular response (assessed in 41 patients with a CCyR) was 46% at 24 months. Further efficacy results are reported in Table 11.

#### Myeloid blast phase CML

An open-label, single-arm, multicentre study was conducted in patients intolerant or resistant to imatinib. A total of 109 patients received dasatinib 70 mg twice daily (99 resistant and 10 intolerant to imatinib). The median time from diagnosis to start of treatment was 48 months. Median duration of treatment on dasatinib was 3.5 months with 12% of patients treated for > 24 months to date. The rate of major molecular response (assessed in 19 patients with a CCyR) was 68% at 24 months. Further efficacy results are reported in Table 11.

#### Lymphoid blast phase CML and Ph+ ALL

An open-label, single-arm, multicentre study was conducted in patients with lymphoid blast phase CML or Ph+ ALL who were resistant or intolerant to prior imatinib therapy. A total of 48 patients with lymphoid blast CML received dasatinib 70 mg twice daily (42 resistant and 6 intolerant to imatinib). The median time from diagnosis to start of treatment was 28 months. Median duration of treatment on dasatinib was 3 months with 2% treated for > 24 months to date. The rate of major molecular response (all 22 treated patients with a CCyR) was 50% at 24 months. Further efficacy results are reported in Table 11. 2 patients with Ph+ ALL received dasatinib 70 mg twice daily (44 resistant and 2 intolerant to imatinib).

Згідно  
з оригіналом



Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

The median time from diagnosis to start of treatment was 18 months. Median duration of treatment on dasatinib was 3 months with 7% of patients treated for > 24 months to date. The rate of major molecular response (all 25 treated patients with a CCyR) was 52% at 24 months. Further efficacy results are reported in Table 11. Of note, major haematologic responses (MaHR) were achieved quickly (most within 35 days of first dasatinib administration for patients with lymphoid blast CML, and within 55 days for patients with Ph+ ALL).

**Table 11: Efficacy in phase II dasatinib single-arm clinical studies<sup>a</sup>**

	<b>Chronic (n = 387)</b>	<b>Accelerated (n = 174)</b>	<b>Myeloid blast (n = 109)</b>	<b>Lymphoid blast (n = 48)</b>	<b>Ph+ ALL (n = 46)</b>
<b>Haematologic response rate<sup>b</sup> (%)</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)
<b>Duration of MaHR (%; Kaplan-Meier estimates)</b>					
1 year	n/a	79% (71 – 87)	71% (55 – 87)	29% (3 – 56)	32% (8 – 56)
2 year	n/a	60% (50 – 70)	41% (21 – 60)	10% (0 – 28)	24% (2 – 47)
<b>Cytogenetic response<sup>c</sup> (%)</b>					
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)
<b>Survival (%; Kaplan-Meier estimates)</b>					
<b>Progression-Free</b>					
1 year	91% (88 – 94)	64% (57 – 72)	35% (25 – 45)	14% (3 – 25)	21% (9 – 34)
2 year	80% (75 – 84)	46% (38 – 54)	20% (11 – 29)	5% (0 – 13)	12% (2 – 23)
<b>Overall</b>					
1 year	97% (95 – 99)	83% (77 – 89)	48% (38 – 59)	30% (14 – 47)	35% (20 – 51)
2 year	94% (91 – 97)	72% (64 – 79)	38% (27 – 50)	26% (10 – 42)	31% (16 – 47)

Data described in this table are from studies using a starting dose of 70 mg twice daily. See section 4.2 for the recommended starting dose.

<sup>a</sup> Numbers in bold font are the results of primary endpoints.

<sup>b</sup> Haematologic response criteria (all responses confirmed after 4 weeks): Major haematologic response (MaHR) = complete haematologic response (CHR) + no evidence of leukaemia (NEL).

CHR (chronic CML): WBC ≤ institutional ULN, platelets < 450,000/mm<sup>3</sup>, no blasts or promyelocytes in peripheral blood, < 5% myelocytes plus metamyelocytes in peripheral blood, basophils in peripheral blood < 20%, and no extramedullary involvement.

CHR (advanced CML/Ph+ ALL): WBC ≤ institutional ULN, ANC ≥ 1,000/mm<sup>3</sup>, platelets ≥ 100,000/mm<sup>3</sup>, no blasts or promyelocytes in peripheral blood, bone marrow blasts ≤ 5%, < 5% myelocytes plus metamyelocytes in peripheral blood, basophils in peripheral blood < 20%, and no extramedullary involvement.

NEL: same criteria as for CHR but ANC ≥ 500/mm<sup>3</sup> and < 1,000/mm<sup>3</sup>, or platelets > 100,000/mm<sup>3</sup> and ≤ 100,000/mm<sup>3</sup>.

**Згідно  
з оригіналом**





Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

<sup>c</sup> Cytogenetic response criteria: complete (0% Ph+ metaphases) or partial (> 0%-35%). MCyR (0%-35%) combines both complete and partial responses.

n/a = not applicable; CI = confidence interval; ULN = upper limit of normal range.

The outcome of patients with bone marrow transplantation after dasatinib treatment has not been fully evaluated.

Phase III clinical studies in patients with CML in chronic, accelerated, or myeloid blast phase, and Ph+ ALL who were resistant or intolerant to imatinib

Two randomised, open-label studies were conducted to evaluate the efficacy of dasatinib administered once daily compared with dasatinib administered twice daily. Results described below are based on a minimum of 2 years and 7 years follow-up after the start of dasatinib therapy.

*Study 1*

In the study in chronic phase CML, the primary endpoint was MCyR in imatinib-resistant patients. The main secondary endpoint was MCyR by total daily dose level in the imatinib-resistant patients. Other secondary endpoints included duration of MCyR, PFS, and overall survival. A total of 670 patients, of whom 497 were imatinib-resistant, were randomised to the dasatinib 100 mg once daily, 140 mg once daily, 50 mg twice daily, or 70 mg twice daily group. The median duration of treatment for all patients still on therapy with a minimum of 5 years of follow-up (n=205) was 59 months (range 28-66 months). Median duration of treatment for all patients at 7 years of follow-up was 29.8 months (range < 1-92.9 months).

Efficacy was achieved across all dasatinib treatment groups with the once daily schedule demonstrating comparable efficacy (non-inferiority) to the twice daily schedule on the primary efficacy endpoint (difference in MCyR 1.9%; 95% confidence interval [-6.8% - 10.6%]); however, the 100 mg once daily regimen demonstrated improved safety and tolerability. Efficacy results are presented in Tables 12 and 13.

**Table 12: Efficacy of dasatinib in phase III dose-optimization study: imatinib resistant or intolerant chronic phase CML (2-year results)<sup>a</sup>**

<b>All patients</b>	n = 167
<b>Imatinib-resistant patients</b>	n = 124
<b>Haematologic response rate<sup>b</sup> (%) (95% CI)</b>	
CHR	92% (86 – 95)
<b>Cytogenetic response<sup>c</sup> (%) (95% CI)</b>	
MCyR	
All patients	63% (56 – 71)
Imatinib-resistant patients	59% (50 – 68)
CCyR	
All patients	50% (42 – 58)
Imatinib-resistant patients	44% (35 – 53)
<b>Major molecular response in patients achieving CCyRd (%) (95% CI)</b>	
All patients	69% (58 – 79)
Imatinib-resistant patients	72% (58 – 83)

<sup>a</sup> Results reported in recommended starting dose of 100 mg once daily

**Згідно  
з оригіналом**





Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

**Table 14: Efficacy of dasatinib in phase III dose-optimisation study: advanced phase CML and Ph+ ALL (2 year results)<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Results reported in recommended starting dose of 140 mg once daily (see section 4.2).

<sup>b</sup> Haematologic response criteria (all responses confirmed after 4 weeks): Major haematologic response (MaHR) = complete haematologic response (CHR) + no evidence of leukaemia (NEL).

CHR: WBC  $\leq$  institutional ULN, ANC  $> 1,000/\text{mm}^3$ , platelets  $\geq 100,000/\text{mm}^3$ , no blasts or promyelocytes in peripheral blood, bone marrow blasts  $\leq 5\%$ ,  $< 5\%$  myelocytes plus metamyelocytes in peripheral blood, basophils in peripheral blood  $< 20\%$ , and no extramedullary involvement.

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

<sup>c</sup> MCyR combines both complete (0% Ph+ metaphases) and partial ( $> 0\%$ -35%) responses.

CI = confidence interval; ULN = upper limit of normal range.

In patients with accelerated phase CML treated with the 140 mg once daily regimen, the median duration of MaHR and the median overall survival was not reached and the median PFS was 25 months.

In patients with myeloid blast phase CML treated with the 140 mg once daily regimen, the median duration of MaHR was 8 months, the median PFS was 4 months, and the median overall survival was 8 months. In patients with lymphoid blast phase CML treated with the 140 mg once daily regimen, the median duration of MaHR was 5 months, the median PFS was 5 months, and the median overall survival was 11 months.

In patients with Ph+ ALL treated with the 140 mg once daily regimen, the median duration of MaHR was 5 months the median PFS was 4 months, and the median overall survival was 7 months.

#### Paediatric population

##### Paediatric patients with CML

Among 130 patients with chronic phase CML (CML-CP) treated in two paediatric studies, a Phase I, open-label, nonrandomized dose-ranging trial and a Phase II, open-label, nonrandomized trial, 84 patients (exclusively from the Phase II trial) were newly diagnosed with CML. Of these, 17 patients (17 from the Phase I trial and 29 from the Phase II trial) were resistant or intolerant to treatment with imatinib. Ninety-seven of the 130 paediatric patients with CML

**Згідно  
з оригіналом**



Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

dasatinib tablets 60 mg/m<sup>2</sup> once daily (maximum dose of 100 mg once daily for patients with high BSA). Patients were treated until disease progression or unacceptable toxicity.

Key efficacy endpoints were: complete cytogenetic response (CCyR), major cytogenetic response (MCyR) and major molecular response (MMR). Results are shown in Table 15.

**Table 15: Efficacy of dasatinib in paediatric patients with CML-CP**  
**Cumulative response over time by minimum follow-up period**

	3 months	6 months	12 months	24 months
<b>CCyR</b> <b>(95% CI)</b>				
Newly diagnosed (N = 51) <sup>a</sup>	43.1% (29.3, 57.8)	66.7% (52.1, 79.2)	96.1% (86.5, 99.5)	96.1% (86.5, 99.5)
Prior imatinib (N = 46) <sup>b</sup>	45.7% (30.9, 61.0)	71.7% (56.5, 84.0)	78.3% (63.6, 89.1)	82.6% (68.6, 92.2)
<b>MCyR</b> <b>(95% CI)</b>				
Newly diagnosed (N = 51) <sup>a</sup>	60.8% (46.1, 74.2)	90.2% (78.6, 96.7)	98.0% (89.6, 100)	98.0% (89.6, 100)
Prior imatinib (N = 46) <sup>b</sup>	60.9% (45.4, 74.9)	82.6% (68.6, 92.2)	89.1% (76.4, 96.4)	89.1% (76.4, 96.4)
<b>MMR</b> <b>(95% CI)</b>				
Newly diagnosed (N = 51) <sup>a</sup>	7.8% (2.2, 18.9)	31.4% (19.1, 45.9)	56.9% (42.2, 70.7)	74.5% (60.4, 85.7)
Prior imatinib (N = 46) <sup>b</sup>	15.2% (6.3, 28.9)	26.1% (14.3, 41.1)	39.1% (25.1, 54.6)	52.2% (36.9, 67.1)

<sup>a</sup> Patients from Phase II paediatric study of newly diagnosed CML-CP receiving oral tablet formulation

<sup>b</sup> Patients from Phase I and Phase II paediatric studies of imatinib-resistant or intolerant CML-CP receiving oral tablet formulation

In the Phase I paediatric study, after a minimum of 7 years of follow-up among the 17 patients with imatinib-resistant or intolerant CML-CP, the median duration of PFS was 53.6 months and the rate of OS was 82.4%.

In the Phase II paediatric study, in patients receiving the tablet formulation, estimated 24-month PFS rate among the 51 patients with newly diagnosed CML-CP was 94.0% (82.6, 98.0), and 81.7% (61.4, 92.0) among the 29 patients with imatinib-resistant/intolerant CML-CP. After 24 months of follow-up, OS in newly diagnosed patients was 100%, and 96.6% in imatinib-resistant or intolerant patients.

In the Phase II paediatric study, 1 newly diagnosed patient and 2 imatinib-resistant or intolerant patients progressed to blast phase CML.

There were 33 newly diagnosed paediatric patients with CML-CP who received powder for oral suspension at a dose of 72 mg/m<sup>2</sup>. This dose represents 30% lower exposure to the recommended dose. In these patients, CCyR and MMR were CCyR: 87.9% and MMR: 45.5% [95% CI: (28.1-63.6)] at 12 months.

Згідно  
з оригіналом



Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

Among dasatinib-treated CML-CP paediatric patients previously exposed to imatinib, the mutations detected at the end of treatment were: T315A, E255K and F317L. However, E255K and F317L were also detected prior to treatment. There were no mutations detected in newly diagnosed CML-CP patients at the end of treatment.

#### Paediatric patients with ALL

The efficacy of dasatinib in combination with chemotherapy was evaluated in a pivotal study in paediatric patients over one year of age with newly diagnosed Ph+ ALL.

In this multicenter, historically-controlled Phase II study of dasatinib added to standard chemotherapy, 106 paediatric patients with newly diagnosed Ph+ ALL, of whom 104 patients had confirmed Ph+ ALL, received dasatinib at a daily dose of 60 mg/m<sup>2</sup> on a continuous dosing regimen for up to 24 months, in combination with chemotherapy. Eighty-two patients received dasatinib tablets exclusively and 24 patients received dasatinib powder for oral suspension at least once, 8 of whom received dasatinib powder for oral suspension exclusively. The backbone chemotherapy regimen was the same as used in the AIEOP-BFM ALL 2000 trial (chemotherapeutic standard multi-agent chemotherapy protocol). The primary efficacy endpoint was 3-year event-free survival (EFS), which was 65.5% (55.5, 73.7).

The minimal residual disease (MRD) negativity rate assessed by Ig/TCR rearrangement was 71.7% by the end of consolidation in all treated patients. When this rate was based on the 85 patients with evaluable Ig/TCR assessments, the estimate was 89.4%. The MRD negativity rates at the end of induction and consolidation as measured by flow cytometry were 66.0% and 84.0%, respectively.

### **Pharmacokinetic properties**

The pharmacokinetics of dasatinib were evaluated in 229 adult healthy subjects and in 84 patients.

#### Absorption

Dasatinib is rapidly absorbed in patients following oral administration, with peak concentrations between 0.5-3 hours. Following oral administration, the increase in the mean exposure (AUC<sub>t</sub>) is approximately proportional to the dose increment across doses ranging from 25 mg to 120 mg twice daily. The overall mean terminal half-life of dasatinib is approximately 5-6 hours in patients.

Data from healthy subjects administered a single 100 mg dose of dasatinib 30 minutes following a high-fat meal indicated a 14% increase in the mean AUC of dasatinib. A low-fat meal 30 minutes prior to dasatinib resulted in a 21% increase in the mean AUC of dasatinib. The observed food effects do not represent clinically relevant changes in exposure. Dasatinib exposure variability is higher under fasted conditions (47% CV) compared to light-fat meal (39% CV) and high-fat meal (32% CV) conditions.

Based on the patient population PK analysis, variability in dasatinib exposure was estimated to be mainly due to inter-occasion variability in bioavailability (44% CV) and, to a lesser extent, due to inter-individual variability in bioavailability and inter-individual variability in clearance (30% and 32% CV, respectively). The random inter-occasion variability in exposure is not expected to affect the cumulative exposure and efficacy or safety.

#### Distribution

In patients, dasatinib has a large apparent volume of distribution (2,505 L), coefficient of variation (CV% 93%) suggesting that the medicinal product is extensively distributed in the extravascular space. At clinically relevant concentrations of dasatinib, binding to plasma proteins was approximately 96% on the basis of *in vitro* experiments.

**Згідно  
з оригіналом**



Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

### Biotransformation

Dasatinib is extensively metabolised in humans with multiple enzymes involved in the generation of the metabolites. In healthy subjects administered 100 mg of [<sup>14</sup>C]-labelled dasatinib, unchanged dasatinib represented 29% of circulating radioactivity in plasma. Plasma concentration and measured *in vitro* activity indicate that metabolites of dasatinib are unlikely to play a major role in the observed pharmacology of the product. CYP3A4 is a major enzyme responsible for the metabolism of dasatinib.

### Elimination

The mean terminal half-life of dasatinib is 3 hours to 5 hours. The mean apparent oral clearance is 363.8 L/hr (CV% 81.3%).

Elimination is predominantly in the faeces, mostly as metabolites. Following a single oral dose of [<sup>14</sup>C]-labelled dasatinib, approximately 89% of the dose was eliminated within 10 days, with 4% and 85% of the radioactivity recovered in the urine and faeces, respectively. Unchanged dasatinib accounted for 0.1% and 19% of the dose in urine and faeces, respectively, with the remainder of the dose as metabolites.

### Hepatic and renal impairment

The effect of hepatic impairment on the single-dose pharmacokinetics of dasatinib was assessed in 8 moderately hepatic-impaired subjects who received a 50 mg dose and 5 severely hepatic-impaired subjects who received a 20 mg dose compared to matched healthy subjects who received a 70 mg dose of dasatinib. The mean  $C_{max}$  and AUC of dasatinib adjusted for the 70 mg dose were decreased by 47% and 8%, respectively, in subjects with moderate hepatic impairment compared to subjects with normal hepatic function. In severely hepatic-impaired subjects, the mean  $C_{max}$  and AUC adjusted for the 70 mg dose were decreased by 43% and 28%, respectively, compared to subjects with normal hepatic function (see sections 4.2 and 4.4).

Dasatinib and its metabolites are minimally excreted via the kidney.

### Paediatric population

The pharmacokinetics of dasatinib have been evaluated in 104 paediatric patients with leukaemia or solid tumours (72 who received the tablet formulation and 32 who received the powder for oral suspension).

In a paediatric pharmacokinetics study, dose-normalized dasatinib exposure ( $C_{avg}$ ,  $C_{min}$  and  $C_{max}$ ) appears similar between 21 patients with CP-CML and 16 patients with Ph+ ALL.

Pharmacokinetics of the tablet formulation of dasatinib were evaluated for 72 paediatric patients with relapsed or refractory leukaemia or solid tumours at oral doses ranging from 60 to 120 mg/m<sup>2</sup> once daily and 50 to 110 mg/m<sup>2</sup> twice daily. Data was pooled across two studies and showed that dasatinib was rapidly absorbed. Mean  $T_{max}$  was observed between 0.5 and 6 hours and mean half-life ranged from 2 to 5 hours across all dose levels and age groups. Dasatinib PK showed dose proportionality with a dose-related increase in exposure observed in paediatric patients. There was no significant difference of dasatinib PK between children and adolescents. The geometric means of dose-normalized dasatinib  $C_{max}$ , AUC (0-T), and AUC (INF) appeared to be similar between children and adolescents at different dose levels. A PPK model-based simulation predicted that the body weight tiered dosing recommendation described for the tablet, in section 4.2, is expected to provide similar exposure to a tablet dose of 60 mg/m<sup>2</sup>. These data should be considered if patients switch from tablets to powder for oral suspension or vice versa.



**Згідно  
з оригіналом**

Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

### Preclinical safety data

The non-clinical safety profile of dasatinib was assessed in a battery of *in vitro* and *in vivo* studies in mice, rats, monkeys, and rabbits.

The primary toxicities occurred in the gastrointestinal, haematopoietic, and lymphoid systems. Gastrointestinal toxicity was dose-limiting in rats and monkeys, as the intestine was a consistent target organ. In rats, minimal to mild decreases in erythrocyte parameters were accompanied by bone marrow changes; similar changes occurred in monkeys at a lower incidence. Lymphoid toxicity in rats consisted of lymphoid depletion of the lymph nodes, spleen, and thymus, and decreased lymphoid organ weights. Changes in the gastrointestinal, haematopoietic and lymphoid systems were reversible following cessation of treatment.

Renal changes in monkeys treated for up to 9 months were limited to an increase in background kidney mineralisation. Cutaneous haemorrhage was observed in an acute, single-dose oral study in monkeys but was not observed in repeat-dose studies in either monkeys or rats. In rats, dasatinib inhibited platelet aggregation *in vitro* and prolonged cuticle bleeding time *in vivo*, but did not invoke spontaneous haemorrhage.

Dasatinib activity *in vitro* in hERG and Purkinje fiber assays suggested a potential for prolongation of cardiac ventricular repolarisation (QT interval). However, in an *in vivo* single-dose study in conscious telemetered monkeys, there were no changes in QT interval or ECG wave form.

Dasatinib was not mutagenic in *in vitro* bacterial cell assays (Ames test) and was not genotoxic in an *in vivo* rat micronucleus study. Dasatinib was clastogenic *in vitro* to dividing Chinese Hamster Ovary (CHO) cells.

Dasatinib did not affect male or female fertility in a conventional rat fertility and early embryonic development study, but induced embryoletality at dose levels approximating human clinical exposures. In embryofetal development studies, dasatinib likewise induced embryoletality with associated decreases in litter size in rats, as well as foetal skeletal alterations in both rats and rabbits. These effects occurred at doses that did not produce maternal toxicity, indicating that dasatinib is a selective reproductive toxicant from implantation through the completion of organogenesis.

In mice, dasatinib induced immunosuppression, which was dose-related and effectively managed by dose reduction and/or changes in dosing schedule. Dasatinib had phototoxic potential in an *in vitro* neutral red uptake phototoxicity assay in mouse fibroblasts. Dasatinib was considered to be non-phototoxic *in vivo* after a single oral administration to female hairless mice at exposures up to 3-fold the human exposure following administration of the recommended therapeutic dose (based on AUC).

In a two-year carcinogenicity study, rats were administered oral doses of dasatinib at 0.3, 1, and 3 mg/kg/day. The highest dose resulted in a plasma exposure (AUC) level generally equivalent to the human exposure at the recommended range of starting doses from 100 mg to 140 mg daily. A statistically significant increase in the combined incidence of squamous cell carcinomas and papillomas in the uterus and cervix of high-dose females and of prostate adenoma in low-dose males was noted. The relevance of the findings from the rat carcinogenicity study for humans is not known.

## PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### List of excipients

#### Tablet core

Lactose monohydrate (200)

Cellulose, microcrystalline (101 and 102)

Згідно  
з оригіналом



Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

Croscarmellose sodium  
Hydroxypropylcellulose (MW 80,000)  
Magnesium stearate

#### Film-coating

Lactose monohydrate  
Hypromellose  
Titanium dioxide (E171)  
Triacetin

#### **Incompatibilities**

Not applicable.

#### **Shelf life**

3 years.

#### **Special precautions for storage**

This medicinal product does not require any special storage conditions.

#### **Nature and contents of container**

oPA/Al/PVC/Al blisters.  
HDPE container with a child resistant polypropylene (PP) closure.

#### Dasatinib Zentiva 20 mg<.> <50 mg> <and> <70 mg film-coated tablets

Boxes containing 60 film-coated tablets in blisters, or boxes containing 60 × 1 film-coated tablets in unit dose blisters. Boxes containing containers with 60 film-coated tablets.

#### Dasatinib Zentiva 80 mg <.> <100 mg> <and> <140 mg> film-coated tablets

Boxes containing 30 film-coated tablets in blisters, or boxes containing 30 × 1 film-coated tablets in unit dose blisters. Boxes containing containers with 30 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

#### **Special precautions for disposal and other handling**

The film-coated tablets consist of a core tablet, surrounded by a film-coating to protect the tablets from moisture and light, and to provide a barrier to the active substance. The use of latex or nitrile gloves is recommended for healthcare professionals to the active substance.

**Згідно  
з оригіналом**





Dasatinib film-coated tablets DE-H-5897-001-006 – 10/2021 Shelf life

C2-Internal

disposal when handling tablets that are inadvertently crushed or broken is recommended, to minimise the risk of dermal exposure.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

### **MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

[To be completed nationally]

### **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

[To be completed nationally]

### **DATE OF FIRST AUTHORISATION / RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

[To be completed nationally]

### **DATE OF REVISION OF THE TEXT**

[To be completed nationally]

**Згідно  
з оригіналом**



UA/19871/01/01  
UA/19871/01/02 218  
big 12.01.2023

### Листок-вкладиш: Інформація для пацієнта

Дазатиніб Зентіва® 50 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
Дазатиніб Зентіва® 70 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
Дазатиніб Зентіва® 80 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
Дазатиніб Зентіва® 100 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
Дазатиніб Зентіва® 140 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

дазатиніб

**Уважно прочитайте листок-вкладиш до початку прийому лікарського засобу, оскільки він містить важливу для вас інформацію.**

- Збережіть цей листок-вкладиш. Можливо, вам необхідно буде прочитати його ще раз.
- Якщо у вас виникли запитання, зверніться до лікаря чи фармацевта.
- Цей лікарський засіб призначається тільки вам. Не передавайте його іншим особам. Це може їм зашкодити, навіть якщо у них такі ж симптоми, як у вас.
- Якщо ви відчуваєте побічні дії, зверніться до лікаря чи фармацевта. Це також стосується побічних дій, що не зазначені у цьому листку-вкладиші. Див. Розділ 4.

#### Інформація, зазначена у цьому листку-вкладиші

1. Що таке Дазатиніб Зентіва і для чого він застосовується
2. Що необхідно знати перед початком прийому Дазатиніб Зентіва
3. Як приймати Дазатиніб Зентіва
4. Можливі побічні дії
5. Як зберігати Дазатиніб Зентіва
6. Вміст упаковки та інша інформація

#### 1 Що таке Дазатиніб Зентіва, і для чого він застосовується?

Дазатиніб Зентіва містить діючу речовину дазатиніб.

Цей лікарський засіб використовується для лікування хронічного мієлоїдного лейкозу (ХМЛ) у дорослих, підлітків та дітей віком від 1 року. Лейкемія - це рак лейкоцитів. Лейкоцити зазвичай допомагають організму боротися з інфекцією. У людей з ХМЛ лейкоцити, які називаються гранулоцитами, починають рости неконтрольовано. Дазатиніб Зентіва пригнічує ріст цих клітин.

Дазатиніб Зентіва також використовується для лікування гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ) із наявністю позитивної філадельфійської хромосоми (Ph+) у дорослих, підлітків і дітей віком менше 1 року, а також лімфатичного бластного ХМЛ при резистентності або непереносимості попереднього лікування. У людей з ГЛЛ лейкоцити, які називаються лейкоцитами,

*переклад*  
**Згідно  
з оригіналом**



розмножуються занадто швидко і живуть занадто довго. Дазатиніб Зентіва пригнічує ріст цих клітин.

Якщо у вас виникли питання стосовно принципу дії Дазатиніб Зентіва або причин, з яких його вам було призначено, зверніться за консультацією до лікаря.

## 2 Що необхідно знати перед початком прийому Дазатиніб Зентіва?

**Не приймайте** Дазатиніб Зентіва:

- якщо у вас алергія (гіперчутливість) на дазатиніб чи будь-який інший компонент, що зазначений у розділі 6.

Якщо у вас є алергія, зверніться до лікаря за консультацією.

### Застереження та заходи безпеки

Перед початком застосування Дазатиніб Зентіва проконсультуйтеся у особистого лікаря, якщо:

- Ви приймаєте ліки для розрідження крові або запобігання утворенню тромбів (див. «Інші лікарські засоби та Дазатиніб Зентіва»).
- У вас є або були в минулому проблеми з печінкою чи серцем.
- Під час прийому Дазатиніб Зентіва починають виникати труднощі з диханням, біль у грудях або кашель: це може бути ознакою затримки рідини в легенях або грудній клітці (що частіше зустрічається у пацієнтів у віці 65 років і старше), або через зміни в кровоносних судинах, що живлять легені.
- Ви раніше хворіли на інфекцію гепатиту В або існує підозра про наявність цієї інфекції зараз. Дазатиніб Зентіва може призвести до того, що гепатит В знову перейде в активну фазу, що в деяких випадках може бути летальним. Пацієнти мають пройти ретельне обстеження на наявність ознак цієї інфекції перед початком лікування.
- Якщо під час прийому Дазатиніб Зентіва з'являються синці, кровотечі, лихоманка, втома та сплутаність свідомості, зверніться до лікаря. Це може бути ознакою пошкодження кровоносних судин, відомого як тромботична мікроангіопатія (ТМА).

Ваш лікар буде регулярно контролювати ваш стан, щоб переконатися, що Дазатиніб Зентіва дає бажаний ефект. Ви також будете регулярно здавати аналізи крові під час прийому Дазатиніб Зентіва.

### Діти та підлітки

Не давайте цей препарат дітям молодше одного року. Існує обмежений досвід використання Дазатиніб Зентіва у цій віковій групі. У дітей, які приймають Дазатиніб Зентіва, необхідно ретельно спостерігати за ростом і розвитком кісток.

### Інші лікарські засоби та Дазатиніб Зентіва

Якщо ви приймаєте чи нещодавно приймали інші лікарські засоби, повідомне про це лікаря.

*переклад*  
Згідно  
з оригіналом



Дазатиніб Зентіва в основному метаболізується в печінці. Деякі лікарські засоби можуть вплинути на дію Дазатиніб Зентіва, якщо вони застосовуються одночасно.

**Ці лікарські засоби не можна використовувати разом з Дазатиніб Зентіва:**

- Кетоконазол, ітраконазол - це противірусні препарати.
- Еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин – це антибіотики.
- Ритонавір - це противірусний препарат.
- Фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал - це засоби для лікування епілепсії.
- Рифампіцин - це засіб для лікування туберкульозу.
- Фамотидин, омепразол - це ліки, що блокують кислотність шлунка.
- Звіробій - рослинний препарат, який відпускається без рецепта і використовується для лікування депресії та інших станів (також відомий як *Hypericum perforatum*).

Не приймайте лікарські засоби, які нейтралізують кислотність шлунка (антациди, такі як гідроксид алюмінію або гідроксид магнію) за 2 години до або через 2 години після прийому Дазатиніб Зентіва.

Повідомте лікаря, якщо ви приймаєте ліки для розрідження крові або запобігання утворенню тромбів.

**Дазатиніб Зентіва та продукти харчування чи напої**

Не приймайте Дазатиніб Зентіва одночасно з грейпфрутом або грейпфрутовим соком.

**Вагітність та період годування груддю**

Якщо ви вагітні або підозрюєте вагітність, повідомте про це лікаря. Не слід застосовувати Дазатиніб Зентіва в період вагітності, окрім випадків очевидної необхідності. Ваш лікар обговорить з вами потенційний ризик прийому Дазатиніб Зентіва під час вагітності.

Під час прийому Дазатиніб Зентіва як жінкам, так і чоловікам буде рекомендовано використовувати ефективну контрацепцію.

Якщо ви годуєте груддю, повідомте про це лікаря. Під час прийому Дазатиніб Зентіва слід припинити годування груддю.

**Керування автотранспортом та іншими механізмами**

Будьте особливо обережні під час керування автотранспортом або роботи з механізмами, якщо у вас виникли побічні ефекти, такі як запаморочення та порушення зору.

**Дазатиніб Зентіва містить лактозу та натрій**

Якщо лікар вам повідомив, що у вас непереносимість деяких цукрів, зверніться до лікаря перед прийомом цього лікарського засобу.



Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/таблетка натрію, тобто практично є безнатрієвим.

### 3 Як приймати Дазатиніб Зентіва?

Лише лікар з досвідом лікування лейкемії може призначити вам Дазатиніб Зентіва. Завжди приймайте лікарський засіб за призначенням лікаря. Якщо ви в чомусь сумніваєтесь, зверніться до лікаря чи фармацевта. Дазатиніб Зентіва призначають дорослим і дітям віком від 1 року.

Рекомендована початкова доза для дорослих пацієнтів із хронічною фазою ХМЛ становить 100 мг 1 раз на добу.

Рекомендована початкова доза для дорослих пацієнтів із ХМЛ або Ph+ ГЛЛ у фазі акселерації або бластній фазі становить 140 мг 1 раз на добу.

Дозування для дітей з хронічною фазою ХМЛ або Ph+ ГЛЛ визначається на основі маси тіла. Дазатиніб призначають перорально один раз на добу у формі таблеток дазатинібу або порошку дазатинібу для приготування пероральної суспензії. Таблетки дазатинібу не рекомендуються пацієнтам з масою тіла менше 10 кг. Порошок для приготування пероральної суспензії слід застосовувати пацієнтам з масою тіла менше 10 кг і пацієнтам, які не можуть ковтати таблетки. Зміна дози може відбутися при переході між препаратами (наприклад, таблетками та порошком для пероральної суспензії), тому не слід переходити з одного препарату на інший. Ваш лікар визначить правильну лікарську форму та дозу на основі вашої ваги, будь-яких побічних ефектів та реакції на лікування. Початкова доза Дазатиніб Зентіва для дітей розраховується за масою тіла, як показано нижче:

<i>Маса тіла (кг)<sup>a</sup></i>	<i>Добова доза (мг)</i>
Від 10 до 20 кг	40 мг
Від 20 до 30 кг	60 мг
Від 30 до 45 кг	70 мг
понад 45 кг	100 мг

<sup>a</sup>Таблетки не рекомендовані пацієнтам з масою тіла менше 10 кг; таким пацієнтам слід застосовувати порошок для приготування пероральної суспензії.

Немає рекомендацій щодо дозування Дазатиніб Зентіва для дітей до 1 року.

Залежно від того, як ви реагуєте на лікування, ваш лікар може запропонувати вищу або нижчу дозу або навіть ненадовго припинити лікування. Для вищих або нижчих доз вам може знадобитися приймати комбінації таблеток різного дозування.

**Як приймати Дазатиніб Зентіва?**

*Згідно з*  
**Згідно з оригіналом**



Приймайте таблетки в один і той же час щодня. Таблетки слід ковтати цілими. Не подрібнюйте, не ріжте і не розжовуйте їх. Не приймайте подрібнені таблетки. Ви не можете бути впевнені, що отримаєте правильну дозу, якщо подрібнити, розрізати, розжувати або розкришити таблетки. [Назва продукту] можна приймати незалежно від прийому їжі.

#### **Спеціальні вказівки щодо поводження з Дазатиніб Зентіва**

Малоімовірно, що таблетки [Назва продукту] розкришаться. Але якщо так, то інші особи, крім пацієнта, повинні використовувати рукавички під час утилізації Дазатиніб Зентіва.

#### **Як довго приймати Дазатиніб Зентіва**

Приймайте Дазатиніб Зентіва] щодня, поки лікар не скаже вам припинити. Обов'язково приймайте Дазатиніб Зентіва так довго, як це призначив лікар.

#### **Якщо ви прийняли більше Дазатиніб Зентіва, ніж потрібно**

Якщо ви випадково прийняли забагато таблеток, негайно зверніться до лікаря. Вам може знадобитися медична допомога.

#### **Якщо ви забули прийняти Дазатиніб Зентіва**

Не приймайте подвійну дозу, якщо ви забули прийняти лікарський засіб. Прийміть наступну заплановану дозу в звичайний час.

Якщо у вас виникли запитання щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до лікаря чи фармацевта.

#### **4. Які побічні ефекти можливі?**

Як і усі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні дії, проте вони проявляються не у всіх.

#### **Вказані нижче симптоми можуть бути ознаками серйозних побічних ефектів:**

- Якщо у вас біль у грудях, утруднене дихання, кашель і непритомність.
- Якщо у вас виникла несподівана кровотеча або синці без травм.
- Якщо ви виявили кров у блювоті, випорожненнях або сечі, або у вас чорний стілець.
- Якщо ви маєте ознаки інфекційного захворювання, такі як лихоманка, сильний озноб.
- Якщо у вас гарячка, біль у роті чи горлі, утворення пухирів або лущення шкіри та/або слизових оболонок.

**Негайно зверніться до лікаря** якщо ви помітили що-небудь з перерахованого вище.

**Дуже поширені** побічні реакції (можуть проявлятися більше ніж у 1 із 10 пацієнтів):

- Інфекції (у тому числі бактеріальні, вірусні та грибові).
- Серце та легені: задишка.

*переклад*  
**Згідно  
 з оригіналом**



- Проблеми з травленням: діарея, нудота (нудота, блювота).
- Шкіра, волосся, очі, загальний стан: шкірний висип, лихоманка, набряк навколо обличчя, рук і ніг, головний біль, відчуття втоми або слабкості, кровотеча.
- Біль: біль у м'язах (під час або після припинення лікування), біль у черевній порожнині.
- Лабораторні показники: низький рівень тромбоцитів, низький рівень лейкоцитів (нейтропенія), анемію, рідину навколо легенів.

**Поширені** побічні реакції (трапляються у 1 із 10 пацієнтів):

- Інфекції: пневмонія, герпесвірусна інфекція (включаючи цитомегаловірус - ЦМВ), інфекції верхніх дихальних шляхів, серйозні інфекції крові або тканин (у тому числі нечасті випадки з летальним наслідком).
- Серце та легені: прискорене серцебиття, нерегулярне серцебиття, застійна серцева недостатність, слабкість серцевого м'яза, високий артеріальний тиск, підвищення артеріального тиску в легенях, кашель.
- Проблеми з травленням: порушення апетиту, порушення смаку, здуття, запалення товстої кишки, запор, печія, виразка у роті, збільшення ваги, зниження ваги, гастрит.
- Шкіра, волосся, очі, загальний стан: поколювання, свербіж, сухість шкіри, акне, запалення шкіри, постійний шум у вухах, випадання волосся, надмірне потовиділення, розлади зору (включаючи нечіткість зору та порушення зору), сухість ока, синці, депресія, безсоння, почервоніння, запаморочення, набряк (синці), анорексія, сонливість, генералізований набряк.
- Біль: біль у суглобах, м'язова слабкість, біль у грудях, біль у руках і ногах, озноб, скутість у м'язах і суглобах, м'язовий спазм.
- Лабораторні показники: рідина навколо серця, рідина в легенях, аритмія, фебрильну нейтропенія, шлунково-кишкова кровотеча, високий рівень сечової кислоти в крові.

**Нечасті** побічні реакції (трапляються у 1 із 100 пацієнтів):

- Серце та легені: серцевий напад (включаючи летальні наслідки), запалення оболонки (фіброзного мішка), що оточує серце, нерегулярне серцебиття, біль у грудях через недостатнє кровопостачання серця (стенокардія), низький артеріальний тиск, звуження дихальних шляхів, що може викликати утруднення дихання, астму, підвищення артеріального тиску в артеріях (кровоносних судинах) легенів.
- Проблеми з травленням: запалення підшлункової залози, виразка шлунка, запалення стравоходу, набряк живота, тріщини анального каналу, утруднення ковтання, запалення жовчного міхура, закупорка жовчних проток, гастро-езофагіальний рефлюкс (стан, коли кислота та інший вміст шлунка повертаються в горло).
- Шкіра, волосся, очі, загальний стан: алергічна реакція, включаючи чутливі червоні вузлики на шкірі (вузлова еритема), занепокоєння, сплутаність свідомості, перепади настрою, зниження статевого потягу, непритомність, тремор, запалення ока, що викликає почервоніння або біль, шкірне захворювання, що характеризується чутливими, червоними, чітко вираженими плямами з раптовим початком лихоманки та підвищенням кількості лейкоцитів (нейтрофільний дерматоз), втрата слуху, чутливість до світла, погіршення зору, підвищена сльозотеча, порушення кольору шкіри, запалення підшкірної жирової тканини, виразки на шкірі, утворення пухирів на шкірі, розлади нігтів, волосся, кисті та стопи, набряк, недостатність, часте сечовипускання, збільшення грудей у чоловіків, порушення менструального циклу, загальна слабкість і дискомфорт, низька функція щитовидної залози, втрата рівноваги під час ходьби, остеонекроз (зменшення припливу крові до кістки).

*переклад*  
**Згідно  
 з оригіналом**



спричинити втрату кісткової тканини та відмирання кісток), артрит, набряк шкіри в будь-якій частині тіла.

- Біль: запалення вен, яке може викликати почервоніння, болючість і набряк, запалення сухожилля.
- Мозок: втрата пам'яті.
- Лабораторні показники: порушення показників аналізів крові та, можливо, порушення функції нирок, спричинені тканинами відмираючої пухлини (синдром лізису пухлини), низький рівень альбуміну в крові, низький рівень лімфоцитів (типу лейкоцитів), високий рівень холестерину в крові, збільшення лімфатичних вузлів, мозкова кровотеча, порушення електричної активності серця, збільшення серця, запалення печінки, білок в сечі, підвищення креатинфосфокінази (фермент, що міститься в основному в серці, мозку і скелетних м'язах), підвищений рівень тропоніну (фермент, що міститься в основному в серці та скелетних м'язах), підвищений рівень гамма- глутамілтрансферази (фермент, що міститься в печінці).

**Рідкісні** побічні реакції (трапляються у 1 із 1 000 пацієнтів):

- Серце та легені: збільшення правого шлуночка серця, запалення серцевого м'яза, порушення кровопостачання серцевого м'яза (гострий коронарний синдром), зупинка серця (зупинка кровотоку від серця), ішемічна хвороба серця, запалення тканини, що покриває серце і легені, тромби, тромби в легенях.
- Проблеми з травленням: втрата засвоєння з шлунково-кишкового тракту життєво важливих поживних речовин, таких як білок, непрохідність кишечника, анальний свищ (ненормальний отвір від анального отвору до шкіри навколо заднього проходу), порушення функції нирок, цукровий діабет.
- Шкіра, волосся, очі, загальний стан: судоми, запалення зорового нерва, що може спричинити повну або часткову втрату зору, синьо-фіолетові плями на шкірі, аномально висока функція щитовидної залози, запалення щитовидної залози, атаксія (пов'язаний стан з порушенням м'язової координації), утруднення ходьби, викидень, запалення кровоносних судин шкіри, фіброз шкіри.
- Головний мозок: інсульт, тимчасовий епізод неврологічної дисфункції, спричинений втратою кровотоку, параліч лицьового нерва, деменція.
- Імунна система: важка алергічна реакція.
- Скелетно-м'язова та сполучна тканина: уповільнене зрощення закруглених кінців, що утворюють суглоби (епіфізи); уповільнення або затримка росту.

Інші побічні ефекти, частота яких **невідомо** (не можна оцінити за наявними даними):

- Запалення легенів.
- Кровотеча в шлунку або кишечнику, що може призвести до смерті.
- Рецидив інфекції гепатиту В, якщо у вас був гепатит В в минулому (інфекція печінки).
- Реакція з підвищенням температури, висипами на шкірі та виразкою слизових оболонок.
- Захворювання нирок із такими симптомами, як набряк і відхилення від нормальних результатів лабораторних досліджень, наприклад, білок у сечі та низький рівень білка в крові.
- Пошкодження кровоносних судин, відоме як тромботична мікроангіопатія (ТМА), включаючи зниження кількості еритроцитів, зниження тромбоцитів та утворення тромбів.

Ваш лікар перевірить наявність деяких із цих симптомів під час лікування.

*переклад*  
Згідно  
з оригіналом





### Повідомлення про побічні реакції

Якщо ви відчуваєте побічні дії, зверніться до лікаря чи фармацевта. Це також стосується побічних дій, що не зазначені у цьому листку-вкладиші. Ви також можете повідомити про побічні дії за допомогою системи повідомлень, що зазначена у Додатку V. Повідомивши про побічні дії, ви надасте додаткову інформацію про безпеку застосування цього препарату.

### 5 Як зберігати Дазатиніб Зентіва?

Препарат слід зберігати в недоступному для дітей місці.

Не приймайте цей препарат після завершення його терміну придатності, що вказаний на упаковці. Термін придатності передбачає останній день вказаного місяця.

Даний лікарський засіб не потребує особливих умов зберігання.

Не викидайте лікарський засіб до побутових відходів. Запитайте фармацевта, як утилізувати лікарські засоби, які ви вже не використовуєте. Такі дії допоможуть захистити навколишнє середовище.

### Вміст упаковки та інша інформація

#### Що входить до складу Дазатиніб Зентіва

- Діюча речовина - це дазатиніб. Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить дазатинібу 20 мг, 50 мг, 70 мг, 80 мг, 100 мг або 140 мг.
- Інші речовини:

*Ядро таблетки:* лактози моногідрат; целюлоза, мікрокристалічна; кроскармелоза натрію; гідроксипропілцелюлоза; стеарат магнію.

*Оболонка таблетки:* лактози моногідрат; гіпромелоза; титану діоксид (E171); триацетин.

#### Який вигляд має Дазатиніб Зентіва та вміст упаковки

Дазатиніб Зентіва 20 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору, двоопуклі, круглі, діаметром приблизно 5,6 мм, з тисненням «D7SB» з одного боку та «20» з іншого.

Дазатиніб Зентіва 50 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору, двоопуклі, овальні, довжиною приблизно 11,0 мм і шириною приблизно 6,0 мм, з тисненням «D7SB» з одного боку та «50» з іншого.

*переклад*  
Згідно  
з оригіналом



Дазатиніб Зентіва 70 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору, двоопуклі, круглі, діаметром приблизно 9,1 мм, з тисненням «D7SB» з одного боку та «70» з іншого.

Дазатиніб Зентіва 80 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору, двоопуклі, трикутні, довжиною приблизно 10,4 мм і шириною приблизно 10,6 мм, з тисненням «D7SB» з одного боку та «80» з іншого.

Дазатиніб Зентіва 100 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору, двоопуклі, овальні, довжиною приблизно 15,1 мм і шириною приблизно 7,1 мм, з тисненням «D7SB» з одного боку та «100» з іншого.

Дазатиніб Зентіва 140 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору, двоопуклі, круглі, діаметром приблизно 11,7 мм, з тисненням «D7SB» з одного боку та «140» з іншого.

Дазатиніб Зентіва 20 мг <, > <50 мг><та> <70 мг>, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, випускаються в коробках, що містять 60 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістерах або містять 60 × 1 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістерах з разовою дозою. Вони також випускаються в контейнерах по 60 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Дазатиніб Зентіва 80 мг <, > <100 мг><та> <140 мг>, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, доступні в коробках, що містять 30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістерах або містять 30 × 1 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістерах з разовою дозою. Вони також випускаються в контейнерах по 30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Не всі розміри упаковок підлягають продажу.

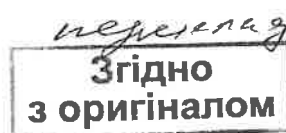
#### **Власник реєстраційного посвідчення та виробник**

**Зентіва Фарма ГмбХ**  
65927 Франкфурт-на-Майні  
Телефон: 0800 53 53 010  
Телефакс: 0800 53 53 011

#### **Виробник**

СІНТОН ХІСПАНІЯ, С.Л.  
Калле Каstellо, 1,  
Полігоно Лес Салінас,  
Сант Боі де Ллобрегат,  
Барселона, 08830, Іспанія

чи



Сінтон БВ  
Мікровег 22,  
НЕЙМЕГЕН,  
6545СМ, Нідерланди

**Цей лікарський засіб зареєстрований у країнах-членах Європейської Економічної Зони під наступними назвами:**

Німеччина      Дазатиніб Зентіва 20 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
Дазатиніб Зентіва 50 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
Дазатиніб Зентіва 70 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
Дазатиніб Зентіва 80 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
Дазатиніб Зентіва 100 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
Дазатиніб Зентіва 140 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

**Цей листок-вкладки востаннє переглядався [Підлягає заповненню в країні реєстрації]**

*переклад*  
**Згідно  
з оригіналом**







- Рифампіцин - це засіб для лікування туберкульозу.
- Фамотидин, омепразол - це ліки, що блокують кислотність шлунка.
- Звіробій - рослинний препарат, який відпускається без рецепта і використовується для лікування депресії та інших станів (також відомий як *Hypericum perforatum*).

Не приймайте лікарські засоби, які нейтралізують кислотність шлунка (антациди, такі як гідроксид алюмінію або гідроксид магнію) за 2 години до або через 2 години після прийому Дазатиніб Зентіва.

Повідомте лікаря, якщо ви приймаєте ліки для розрідження крові або запобігання утворенню тромбів.

### **Дазатиніб Зентіва та продукти харчування чи напої**

Не приймайте Дазатиніб Зентіва одночасно з грейпфрутом або грейпфрутовим соком.

### **Вагітність та період годування груддю**

Якщо ви вагітні або підозрюєте вагітність, повідомте про це лікаря. Не слід застосовувати Дазатиніб Зентіва в період вагітності, окрім випадків очевидної необхідності. Ваш лікар обговорить з вами потенційний ризик прийому Дазатиніб Зентіва під час вагітності.

Під час прийому Дазатиніб Зентіва як жінкам, так і чоловікам буде рекомендовано використовувати ефективну контрацепцію.

Якщо ви годуєте груддю, повідомте про це лікаря. Під час прийому Дазатиніб Зентіва слід припинити годування груддю.

### **Керування автотранспортом та іншими механізмами**

Будьте особливо обережні під час керування автотранспортом або роботи з механізмами, якщо у вас виникли побічні ефекти, такі як запаморочення та порушення зору.

### **Дазатиніб Зентіва містить лактозу та натрій**

Якщо лікар вам повідомив, що у вас непереносимість деяких цукрів, зверніться до лікаря перед прийомом цього лікарського засобу.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/таблетка натрію, тобто практично є безнатрієвим.

## **3 Як приймати Дазатиніб Зентіва?**

Лише лікар з досвідом лікування лейкемії може призначити вам Дазатиніб Зентіва. Завжди приймайте лікарський засіб за призначенням лікаря. Якщо ви в чомусь сумніваєтесь, зверніться до лікаря чи фармацевта. Дазатиніб Зентіва призначають дорослим і дітям віком від 1 року.

Рекомендована початкова доза для дорослих пацієнтів із хронічною фазою ХМЛ становить 1 мг 1 раз на добу.

Інші технічні позначення, коди, зокрема символ захисту бренду Зентіва (можуть бути нанесені додатково).

*не респанд*  
Згідно



Рекомендована початкова доза для дорослих пацієнтів із ХМЛ або Rh+ ГЛЛ у фазі акселерації або бластній фазі становить 140 мг 1 раз на добу.

Дозування для дітей з хронічною фазою ХМЛ або Rh+ ГЛЛ визначається на основі маси тіла. Дазатиніб Зентіва призначають перорально один раз на добу у формі таблеток дазатинібу або порошку дазатинібу для приготування пероральної суспензії. Таблетки дазатинібу не рекомендуються пацієнтам з масою тіла менше 10 кг. Порошок для приготування пероральної суспензії слід застосовувати пацієнтам з масою тіла менше 10 кг і пацієнтам, які не можуть ковтати таблетки. Зміна дози може відбутися при переході між препаратами (наприклад, таблетками та порошком для пероральної суспензії), тому не слід переходити з одного препарату на інший. Ваш лікар визначить правильну лікарську форму та дозу на основі вашої ваги, будь-яких побічних ефектів та реакції на лікування. Початкова доза Дазатиніб Зентіва для дітей розраховується за масою тіла, як показано нижче:

<i>Маса тіла (кг)<sup>a</sup></i>	<i>Добова доза (мг)</i>
Від 10 до 20 кг	40 мг
Від 20 до 30 кг	60 мг
Від 30 до 45 кг	70 мг
понад 45 кг	100 мг

<sup>a</sup>Таблетки не рекомендовані пацієнтам з масою тіла менше 10 кг; таким пацієнтам слід застосовувати порошок для приготування пероральної суспензії.

Немає рекомендацій щодо дозування Дазатиніб Зентіва для дітей до 1 року.

Залежно від того, як ви реагуєте на лікування, ваш лікар може запропонувати вищу або нижчу дозу або навіть ненадовго припинити лікування. Для вищих або нижчих доз вам може знадобитися приймати комбінації таблеток різного дозування.

### **Як приймати Дазатиніб Зентіва?**

Приймайте таблетки в один і той же час щодня. Таблетки слід ковтати цілими. Не подрібнюйте, не ріжте і не розжовуйте їх. Не приймайте подрібнені таблетки. Ви не можете бути впевнені, що отримаєте правильну дозу, якщо подрібнити, розрізати, розжувати або розкришити таблетки. Дазатиніб Зентіва можна приймати незалежно від прийому їжі.

### **Спеціальні вказівки щодо поводження з Дазатиніб Зентіва**

Малоймовірно, що таблетки Дазатиніб Зентіва розкришаться. Але якщо так, то інші особи, крім пацієнта, повинні використовувати рукавички під час утилізації Дазатиніб Зентіва.

### **Як довго приймати Дазатиніб Зентіва**

Приймайте Дазатиніб Зентіва щодня, поки лікар не скаже вам припинити. Обов'язково приймайте Дазатиніб Зентіва так довго, як це призначив лікар.

### **Якщо ви прийняли більше Дазатиніб Зентіва, ніж потрібно**

Якщо ви випадково прийняли забагато таблеток, негайно зверніться до лікаря. Вам знадобитися медична допомога.

Інші технічні позначення, коди, зокрема символ захисту бренду Зентіва (можуть бути нанесені додатково)



*немає у*  
**Згідно**  
**з оригіналом**

### Якщо ви забули прийняти Дазатиніб Зентіва

Не приймайте подвійну дозу, якщо ви забули прийняти лікарський засіб. Прийміть наступну заплановану дозу в звичайний час.

Якщо у вас виникли запитання щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до лікаря чи фармацевта.

### 4. Які побічні ефекти можливі?

Як і усі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні дії, проте вони проявляються не у всіх.

#### Вказані нижче симптоми можуть бути ознаками серйозних побічних ефектів:

- Якщо у вас біль у грудях, утруднене дихання, кашель і непритомність.
- Якщо у вас виникла несподівана кровотеча або синці без травм.
- Якщо ви виявили кров у блювоті, випорожненнях або сечі, або у вас чорний стілець.
- Якщо ви маєте ознаки інфекційного захворювання, такі як лихоманка, сильний озноб.
- Якщо у вас гарячка, біль у роті чи горлі, утворення пухирів або лущення шкіри та/або слизових оболонок.

**Негайно зверніться до лікаря** якщо ви помітили що-небудь з перерахованого вище.

#### Дуже поширені побічні реакції (можуть проявлятися більше ніж у 1 із 10 пацієнтів):

- Інфекції (у тому числі бактеріальні, вірусні та грибові).
- Серце та легені: задишка.
- Проблеми з травленням: діарея, нудота (нудота, блювота).
- Шкіра, волосся, очі, загальний стан: шкірний висип, лихоманка, набряк навколо обличчя, рук і ніг, головний біль, відчуття втоми або слабкості, кровотеча.
- Біль: біль у м'язах (під час або після припинення лікування), біль у черевній порожнині.
- Лабораторні показники: низький рівень тромбоцитів, низький рівень лейкоцитів (нейтропенія), анемію, рідину навколо легенів.

#### Поширені побічні реакції (трапляються у 1 із 10 пацієнтів):

- Інфекції: пневмонія, герпесвірусна інфекція (включаючи цитомегаловірус - ЦМВ), інфекції верхніх дихальних шляхів, серйозні інфекції крові або тканин (у тому числі нечасті випадки з летальним наслідком).
- Серце та легені: прискорене серцебиття, нерегулярне серцебиття, застійна серцева недостатність, слабкість серцевого м'яза, високий артеріальний тиск, підвищення артеріального тиску в легенях, кашель.
- Проблеми з травленням: порушення апетиту, порушення смаку, здуття, запалення товстої кишки, запор, печія, виразка у роті, збільшення ваги, зниження ваги, гастрит.
- Шкіра, волосся, очі, загальний стан: поколювання, свербіж, сухість шкіри, акне, запалення шкіри, постійний шум у вухах, випадання волосся, надмірне потовиділення, роздратування (включаючи нечіткість зору та порушення зору), сухість ока, синці, депресія, почервоніння, запаморочення, набряк (синці), анорексія, сонливість, генералізовані набряки.
- Біль: біль у суглобах, м'язова слабкість, біль у грудях, біль у руках і ногах, набряк м'язів і суглобів, м'язовий спазм.

Інші технічні позначення. коди. зокрема символ захисту бренду Зентіва (можуть бути нанесені додатково)

*переклад*  
**Згідно**  
 з оригіналом





- Лабораторні показники: рідина навколо серця, рідина в легенях, аритмія, фебрильну нейтропенія, шлунково-кишкова кровотеча, високий рівень сечової кислоти в крові.

**Нечасті** побічні реакції (трапляються у 1 із 100 пацієнтів):

- Серце та легені: серцевий напад (включаючи летальні наслідки), запалення оболонки (фіброзного мішка), що оточує серце, нерегулярне серцебиття, біль у грудях через недостатнє кровопостачання серця (стенокардія), низький артеріальний тиск, звуження дихальних шляхів, що може викликати утруднення дихання, астму, підвищення артеріального тиску в артеріях (кровоносних судинах) легенів.
- Проблеми з травленням: запалення підшлункової залози, виразка шлунка, запалення стравоходу, набряк живота, тріщини анального каналу, утрудненне ковтання, запалення жовчного міхура, закупорка жовчних проток, гастро-езофагіальний рефлюкс (стан, коли кислота та інший вміст шлунка повертаються в горло).
- Шкіра, волосся, очі, загальний стан: алергічна реакція, включаючи чутливі червоні вузлики на шкірі (вузлова еритема), занепокоєння, сплутаність свідомості, перепади настрою, зниження статевого потягу, непритомність, тремор, запалення ока, що викликає почервоніння або біль, шкірне захворювання, що характеризується чутливими, червоними, чітко вираженими плямами з раптовим початком лихоманки та підвищенням кількості лейкоцитів (нейтрофільний дерматоз), втрата слуху, чутливість до світла, погіршення зору, підвищена сльозотеча, порушення кольору шкіри, запалення підшкірної жирової тканини, виразки на шкірі, утворення пухирів на шкірі, розлади нігтів, волосся, кисті та стопи, ниркова недостатність, часте сечовипускання, збільшення грудей у чоловіків, порушення менструального циклу, загальна слабкість і дискомфорт, низька функція щитовидної залози, втрата рівноваги під час ходьби, остеонекроз (зменшення припливу крові до кісток, що може спричинити втрату кісткової тканини та відмирання кісток), артрит, набряк шкіри в будь-якій частині тіла.
- Біль: запалення вен, яке може викликати почервоніння, болючість і набряк, запалення сухожилля.
- Мозок: втрата пам'яті.
- Лабораторні показники: порушення показників аналізів крові та, можливо, порушення функції нирок, спричинені тканинами відмираючої пухлини (синдром лізису пухлини), низький рівень альбуміну в крові, низький рівень лімфоцитів (типу лейкоцитів), високий рівень холестерину в крові, збільшення лімфатичних вузлів, мозкова кровотеча, порушення електричної активності серця, збільшення серця, запалення печінки, білок в сечі, підвищення креатинфосфокінази (фермент, що міститься в основному в серці, мозку і скелетних м'язах), підвищений рівень тропоніну (фермент, що міститься в основному в серці та скелетних м'язах), підвищений рівень гамма- глутамілтрансферази (фермент, що міститься в печінці).

**Рідкісні** побічні реакції (трапляються у 1 із 1 000 пацієнтів):

- Серце та легені: збільшення правого шлуночка серця, запалення серцевого м'яза, порушення кровопостачання серцевого м'яза (гострий коронарний синдром), зупинка серця (зупинка кровотоку від серця), ішемічна хвороба серця, запалення тканини, що покриває серце і легені, тромби, тромби в легенях.
- Проблеми з травленням: втрата засвоєння з шлунково-кишкового тракту життєво важливих поживних речовин, таких як білок, непрохідність кишечника, анальний свищ (отвір від анального отвору до шкіри навколо заднього проходу), порушення функції цукровий діабет.
- Шкіра, волосся, очі, загальний стан: судоми, запалення зорового нерва, що може призвести до повну або часткову втрату зору, синьо-фіолетові плями на шкірі, аномально низька функція щитовидної залози, запалення щитовидної залози, атаксія (пов'язаний стан з порушенням координації рухів).



Інші технічні позначення, коди, зокрема символ захисту бренду Зентіва (можуть бути нанесені додатково)

*позначка з*  
**Згідно**  
 з оригіналом

м'язової координації), утруднення ходьби, викидень, запалення кровеносних судин шкіри, фіброз шкіри.

- Головний мозок: інсульт, тимчасовий епізод неврологічної дисфункції, спричинений втратою кровотоку, параліч лицьового нерва, деменція.
- Імунна система: важка алергічна реакція.
- Скелетно-м'язова та сполучна тканина: уповільнене зрощення закруглених кінців, що утворюють суглоби (епіфізи); уповільнення або затримка росту.

Інші побічні ефекти з **невідомою частотою** (частота не може бути оцінена на основі наявних даних)

- Запальні захворювання легень
  - Шлункова або кишкова кровотеча, що може призвести до летального наслідку
  - Рецидив (реактивація) інфекції гепатиту В, якщо Ви перенесли гепатит В (інфекцію печінки) в минулому
  - Реакція з пропасницею, утворенням пухирів на шкірі та виразок на слизових оболонках.
  - Захворювання нирок із симптомами, що включають набряки та змінені лабораторні показники, такі як білок у сечі та низький рівень білка в крові.
  - Пошкодження кровеносних судин, відоме як тромботична мікроангіопатія (ТМА), включаючи зменшення кількості еритроцитів, зменшення кількості тромбоцитів та утворення тромбів.
- Ваш лікар перевірить Вас на наявність деяких з цих побічних ефектів під час лікування.

#### **Повідомлення про побічні ефекти**

Якщо ви помітили будь-які побічні ефекти, зверніться до лікаря або фармацевта. Це також стосується побічних ефектів, які не згадані в цій брошурі.

Ви також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо в Федеральний інститут лікарських засобів та медичних виробів

Департамент фармакогляду

Курт-Георг-Кізінгер-Алле 3

D-53175 Бонн

Веб-сайт: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

Повідомлення. Повідомляючи про побічні реакції, Ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

## **5 Як зберігати Дазатиніб Зентіва?**

Препарат слід зберігати в недоступному для дітей місці.

Не приймайте цей препарат після завершення його терміну придатності, що вказаний на упаковці. Термін придатності передбачає останній день вказаного місяця.

Даний лікарський засіб не потребує особливих умов зберігання.

Не викидайте лікарський засіб до побутових відходів. Запитайте фармацевта, як правильно утилізувати лікарські засоби, які ви вже не використовуєте. Такі дії допоможуть захистити навколишнє середовище.

Інші технічні позначення, коди, зокрема символ захисту бренду Зентіва (можуть бути нанесені додатково)



*Сергій Козак*  
Згідно



**Власник реєстраційного посвідчення****Зентіва Фарма ГмбХ**

65927 Франкфурт-на-Майні

Телефон: 0800 53 53 010

Телефакс: 0800 53 53 011

**Виробник**

СІНТОН ХІСПАНІЯ, С.Л.

Калле Каstellо, 1,

Полігоно Лес Салінас,

Сант Боі де Ллобрегат,

Барселона, 08830, Іспанія

чи

Сінтон БВ

Мікروهег 22,

НЕЙМЕГЕН,

6545СМ, Нідерланди

**Цей лікарський засіб зареєстрований у країнах-членах Європейської Економічної Зони під наступними назвами:**

Німеччина      Дазатиніб Зентіва 20 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
 Дазатиніб Зентіва 50 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
 Дазатиніб Зентіва 70 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
 Дазатиніб Зентіва 80 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
 Дазатиніб Зентіва 100 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
 Дазатиніб Зентіва 140 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

**Цей листок-вкладиш востаннє переглядався у травні 2022.**

ZENTIVA



1065033591

Інші технічні позначення, коди, зокрема символ захисту бренду Зентіва (можуть бути нанесені додатково)

*не реєстровано*  
 Згідно

UA/19871/01/01  
UA/19871/01/02<sup>134</sup>  
big 12.01.2023  
C2-Internal

## Wortlaut der für die Packungsbeilage vorgesehenen Angaben

### Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Dasatinib Zentiva 20 mg Filmtabletten  
Dasatinib Zentiva 50 mg Filmtabletten  
Dasatinib Zentiva 70 mg Filmtabletten  
Dasatinib Zentiva 80 mg Filmtabletten  
Dasatinib Zentiva 100 mg Filmtabletten  
Dasatinib Zentiva 140 mg Filmtabletten

Dasatinib

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Dasatinib Zentiva und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme Anwendung von Dasatinib Zentiva beachten?
3. Wie ist Dasatinib Zentiva einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Dasatinib Zentiva aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Dasatinib Zentiva und wofür wird es angewendet?

Dasatinib Zentiva enthält den Wirkstoff Dasatinib.

Dasatinib Zentiva wird zur Behandlung von Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) akuter lymphatischer Leukämie (ALL) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr eingesetzt. Bei Patienten mit ALL vermehren sich weiße Blutzellen, die auch Lymphozyten genannt werden, zu schnell und leben zu lang. Dasatinib Zentiva hemmt das Wachstum dieser leukämischen Zellen.

Wenn Sie Fragen haben, wie Dasatinib Zentiva wirkt oder warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde, fragen Sie Ihren Arzt.

**Згідно  
з оригіналом**



## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Dasatinib Zentiva beachten?

### Dasatinib Zentiva darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Dasatinib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.  
Wenn Sie allergisch sein könnten, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Dasatinib Zentiva anwenden,

- wenn Sie Arzneimittel zur Blutverdünnung oder zur Vorbeugung von Blutgerinnseln nehmen (siehe „Einnahme von Dasatinib Zentiva zusammen mit anderen Arzneimitteln“)
- wenn Sie ein Leber- oder Herzproblem haben oder früher hatten
- wenn Sie bei der Behandlung mit Dasatinib Zentiva Schwierigkeiten beim Atmen, Brustschmerzen oder Husten bekommen: Dies können Anzeichen von Flüssigkeitsansammlungen in der Lunge oder dem Brustraum sein (welche häufiger bei Patienten ab 65 Jahren auftreten) oder Anzeichen einer Veränderung der Blutgefäße, die die Lunge versorgen
- wenn Sie in der Vergangenheit eine Hepatitis-B-Infektion hatten oder möglicherweise derzeit haben. Dies ist wichtig, weil Dasatinib Zentiva zu einer Reaktivierung der Hepatitis-B-Erkrankung führen könnte, welche in manchen Fällen tödlich verlaufen kann. Patienten werden von ihren Ärzten sorgfältig auf Anzeichen dieser Infektion hin untersucht, bevor die Behandlung begonnen wird.
- wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie während der Therapie mit Dasatinib Zentiva Blutergüsse, Blutungen, Fieber, Müdigkeit und Verwirrung verspüren. Dies kann ein Anzeichen für eine Schädigung der Blutgefäße sein, die als thrombotische Mikroangiopathie (TMA) bezeichnet wird.

Ihr Arzt wird Ihr Befinden regelmäßig überwachen, um zu überprüfen, ob Dasatinib Zentiva die gewünschte Wirkung zeigt. Auch Ihr Blut wird regelmäßig getestet, während Sie Dasatinib Zentiva einnehmen.

### Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf Kindern unter 1 Jahr nicht verabreicht werden. Es gibt nur begrenzte Erfahrungswerte von Dasatinib Zentiva in dieser Altersgruppe. Knochenwachstum und -entwicklung werden bei Kindern, die Dasatinib Zentiva einnehmen, genau überwacht.

### Einnahme von Dasatinib Zentiva zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen in Zukunft andere Arzneimittel einzunehmen.

Dasatinib Zentiva wird hauptsächlich von der Leber abgebaut. Bestimmte Arzneimittel können die Wirkung von Dasatinib Zentiva beeinträchtigen, wenn sie zusammen eingenommen/angewendet werden.

### Die folgenden Arzneimittel dürfen nicht zusammen mit Dasatinib Zentiva angewendet werden:

- Ketoconazol, Itraconazol – diese sind Arzneimittel gegen Pilzkrankungen (Antimykotika)
- Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin – diese sind Antibiotika
- Ritonavir – dies ist ein virushemmendes (antivirales) Arzneimittel

**Згідно  
з оригіналом**



- Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital – diese sind Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie
- Rifampicin – dies ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose
- Famotidin, Omeprazol – diese sind Arzneimittel, die die Magensäure hemmen
- Johanniskraut – eine pflanzliche Zubereitung, die ohne Verschreibung erhältlich ist und zur Behandlung von Depressionen und anderen Zuständen verwendet wird (auch bekannt als *Hypericum perforatum*)

Nehmen Sie innerhalb von 2 Stunden vor und 2 Stunden nach der Einnahme von Dasatinib Zentiva bitte keine Arzneimittel ein, die die Magensäure neutralisieren (Antazida wie z. B. Aluminiumhydroxid oder Magnesiumhydroxid).

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel zur Blutverdünnung oder zur Vorbeugung von Blutgerinnseln einnehmen.

#### **Einnahme von Dasatinib Zentiva zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Nehmen Sie Dasatinib Zentiva nicht zusammen mit Grapefruits oder Grapefruitsaft ein.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder vermuten schwanger zu sein. Dasatinib Zentiva darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, außer wenn dringend erforderlich. Ihr Arzt wird mit Ihnen die möglichen Risiken einer Einnahme von Dasatinib Zentiva während der Schwangerschaft besprechen. Sowohl Männern als auch Frauen, die Dasatinib Zentiva einnehmen, wird dringend eine zuverlässige Empfängnisverhütung während der Behandlung angeraten.

Informieren Sie Ihren Arzt wenn Sie stillen. Sie sollten das Stillen einstellen, während Sie Dasatinib Zentiva einnehmen

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Besondere Vorsicht bei der Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen ist geboten, wenn Nebenwirkungen wie Schwindelgefühl und unscharfes Sehen auftreten.

#### **Dasatinib Zentiva enthält Lactose und Natrium**

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist Dasatinib Zentiva einzunehmen?**

Dasatinib Zentiva wird Ihnen nur von einem Arzt verschrieben, der auf dem Gebiet der Leukämiebehandlung erfahren ist. Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Dasatinib Zentiva wird Erwachsenen und Kindern ab 1 Jahr verschrieben.

Als Anfangsdosis für erwachsene Patienten bei Ph+ ALL wird empfohlen, einmal täglich 140 mg einzunehmen.

Die Dosierung für Kinder mit Ph+ ALL erfolgt körpertgewichtsabhängig. Dasatinib Zentiva wird oral einmal täglich in Form von Dasatinib-Filmtabletten oder Dasatinib Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verabreicht.

**Згідно  
з оригіналом**



Dasatinib-Filtabletten werden nicht für Patienten mit einem Körpergewicht unter 10 kg empfohlen. Das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sollte für Patienten mit einem Körpergewicht unter 10 kg verwendet werden. Eine Dosisänderung kann notwendig sein, wenn zwischen den Formulierungen gewechselt wird (d. h. Tabletten und Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen), so dass Sie nicht von einem zum anderen wechseln sollten. Auf Grundlage Ihres Gewichts, der Nebenwirkungen und des Ansprechens auf die Behandlung wird Ihr Arzt die richtige Formulierung und Dosis wählen. Die Anfangsdosis von Dasatinib Zentiva für Kinder wird anhand des Körpergewichts wie folgt berechnet:

<b><i>Körpergewicht [kg]<sup>a</sup></i></b>	<b><i>Tägliche Dosis [mg]</i></b>
10 bis weniger als 20 kg	40 mg
20 bis weniger als 30 kg	60 mg
30 bis weniger als 45 kg	70 mg
Mindestens 45 kg	100 mg

<sup>a</sup> Die Tabletten werden nicht für Patienten empfohlen, die weniger als 10 kg wiegen. Für diese Patienten sollte das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verwendet werden.

Es liegt keine Dosisempfehlung für Dasatinib Zentiva bei Kindern unter 1 Jahr vor.

Je nachdem, wie Sie auf die Behandlung ansprechen, kann Ihr Arzt eine höhere oder eine niedrigere Dosis oder sogar eine kurzzeitige Unterbrechung der Behandlung empfehlen. Für höhere oder niedrigere Dosierungen kann es notwendig sein, dass Sie eine Kombination verschiedener Tablettenstärken einnehmen.

#### Art der Anwendung

Nehmen Sie Ihre Tabletten jeden Tag zur gleichen Tageszeit ein. Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen. Die Tabletten nicht zerstoßen, teilen oder kauen. Beschädigte Tabletten nicht einnehmen. Sie können nicht sicher sein, dass Sie die richtige Dosis erhalten, wenn Sie die Tabletten zerstoßen, teilen, kauen oder dispergieren. Dasatinib Zentiva kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

#### **Besondere Hinweise zur Handhabung von Dasatinib Zentiva**

Es ist unwahrscheinlich, dass die Dasatinib Zentiva-Tabletten zerbrechen. Aber falls dies doch passiert und andere Personen als der Patient Dasatinib-Tabletten berühren, sollten diese sie nur mit Handschuhen berühren.

#### Dauer der Anwendung

Nehmen Sie Dasatinib Zentiva so lange täglich ein, bis Ihr Arzt Ihnen mitteilt, dass Sie Dasatinib Zentiva absetzen sollen. Stellen Sie sicher, dass Sie Dasatinib Zentiva so lange einnehmen, wie es Ihnen verschrieben wurde.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Dasatinib Zentiva eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben, sprechen Sie bitte unverzüglich mit Ihrem Arzt. Es könnte eine medizinische Betreuung erforderlich sein.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Dasatinib Zentiva vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

**Згідно  
з оригіналом**





#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Alle folgenden Gegebenheiten können Anzeichen schwerwiegender Nebenwirkungen sein:**

- wenn Sie Brustschmerzen, Schwierigkeiten beim Atmen, Husten und Ohnmachtsanfälle haben.
- wenn unerwartet Blutungen oder Blutergüsse auftreten, ohne dass Sie sich verletzt haben.
- wenn Sie Blut in Erbrochenem, im Stuhl oder im Urin finden, oder wenn Ihr Stuhl schwarz ist.
- wenn Sie Anzeichen einer Infektion bemerken, z. B. Fieber oder Schüttelfrost.
- wenn Sie Fieber bekommen, bei Ihnen wunde Stellen in Mund oder Rachen auftreten, sich Ihre Haut und/oder Schleimhaut abschält oder Blasen bildet.

**Kontaktieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**, wenn Sie eines dieser Anzeichen bei sich feststellen.

**Sehr häufige Nebenwirkungen** (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infektionen (dazu gehören Infektionen durch Bakterien, Viren und Pilze)
- Herz und Lunge: Kurzatmigkeit
- Verdauungsprobleme: Durchfall, Unwohlsein oder sich krank fühlen (Übelkeit, Erbrechen)
- Haut, Haare, Augen, allgemein: Hautausschlag, Fieber, Schwellungen im Gesicht, an Händen und Füßen, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Schwäche, Blutungen
- Schmerzen: Muskelschmerzen (während oder nach dem Absetzen der Behandlung), Bauchschmerzen
- Tests können zeigen: Niedrige Blutplättchenzahl, niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutropenie), Anämie, Flüssigkeitsansammlung um die Lunge

**Häufige Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infektionen: Lungenentzündung, virale Herpesinfektion (einschließlich Cytomegalievirus-CMV), Infektionen der oberen Atemwege, schwere Infektion des Blutes oder des Gewebes (auch gelegentlich Fälle mit tödlichem Ausgang)
- Herz und Lunge: Herzklopfen, unregelmäßiger Herzschlag, Herzschwäche (kongestive Herzinsuffizienz), schwacher Herzmuskel, Bluthochdruck, erhöhter Blutdruck in der Lunge, Husten
- Verdauungsprobleme: Appetitstörungen, Geschmacksveränderungen, geblähter oder aufgetriebener Bauch (Abdomen), Entzündung des Dickdarms, Verstopfung, Sodbrennen, Schleimhautverletzung im Mund, Gewichtszunahme, Gewichtsverlust, Magenschleimhautentzündung (Gastritis)
- Haut, Haare, Augen, allgemein: Kribbeln der Haut, Juckreiz, trockene Haut, Akne, Entzündung der Haut, anhaltendes Geräusch in den Ohren, Haarausfall, übermäßige Schweißausbrüche, Sehstörungen (einschließlich verschwommenes Sehen und Sehstörungen), trockene Augen, Blutergüsse, Depression, Schlaflosigkeit, Hitzegefühl, Schwindel, Quetschungen (blaue Flecken), Anorexie, Somnolenz, generalisiertes Ödem
- Schmerzen: Gelenkschmerzen, Muskelschwäche, Brustschmerzen, Schmerzen an Händen und Füßen, Schüttelfrost, Steifheit von Muskeln und Gelenken, Muskelkrämpfe
- Tests können zeigen: Flüssigkeit um das Herz, Flüssigkeit in der Lunge, Arrhythmie, febrile Neutropenie, gastrointestinale Blutungen, hohe Harnsäurewerte im Blut

**Згідно  
з оригіналом**



**Gelegentliche Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Herz und Lunge: Herzanfall (auch mit tödlichem Ausgang), Herzbeutelentzündung, unregelmäßiger Herzrhythmus, Brustschmerzen aufgrund mangelnder Blutversorgung des Herzens (Angina), niedriger Blutdruck, Verengung der Luftröhre, was zu Atembeschwerden führen kann, Asthma, erhöhter Blutdruck in den Arterien (Blutgefäße) der Lunge
- Magen und Darm: Bauchspeicheldrüsenentzündung, Magengeschwür, Entzündung der Speiseröhre, angeschwollener Bauch (Unterbauch), Hautrisse im Analkanal, Schwierigkeiten beim Schlucken, Gallenblasenentzündung, Verschluss der Gallengänge, gastroösophagealer Reflux (so nennt man es, wenn Säure und anderer Mageninhalt wieder in die Speiseröhre hochsteigen)
- Haut, Haare, Augen, allgemeine Störungen: Allergische Reaktion einschließlich empfindliche rote Knoten auf der Haut (Erythema nodosum), Angstgefühl, Verwirrung, Stimmungsschwankungen, verringertes sexuelles Verlangen, Ohnmachtsanfälle, Zittern, Entzündung des Auges mit Rötung oder Schmerzen, eine Hautkrankheit, die durch empfindliche, rote, deutliche Flecken mit plötzlich auftretendem Fieber und Anstieg der Anzahl weißer Blutkörperchen gekennzeichnet ist (neutrophile Dermatose), Schwerhörigkeit, Lichtempfindlichkeit, Verschlechterung des Sehvermögens, erhöhte Tränensekretion, Veränderung der Hautfarbe, Entzündung des Hautfettgewebes, Hautgeschwüre, Blasenbildung der Haut, Veränderung der Nägel, Störung des Haarwuchses, Hand-Fuß-Syndrom, Nierenversagen, Häufigkeit des Harndrangs, Brustvergrößerung beim Mann, Störung der Menstruation, allgemeine Schwäche und Unwohlsein, Schilddrüsenunterfunktion, Gleichgewichtsstörung beim Gehen, Osteonekrose (Verminderung des Blutflusses, der die Knochen mit Blut versorgt, was zu Knochensubstanzverlust und Absterben der Knochen führen kann), Arthritis, Hautschwellung überall im Körper
- Schmerzen: Venenentzündung, wodurch eine Rötung verursacht werden kann, Empfindlichkeit und Schwellungen, Sehnenentzündung
- Gehirn: Gedächtnisverlust
- Tests können Folgendes ergeben: Ungewöhnliche Blutwerte und möglicherweise beeinträchtigte Nierenfunktion, was durch die Abbauprodukte des absterbenden Tumors verursacht wird (Tumorlyse-Syndrom), niedrige Albuminwerte im Blut, niedrige Lymphozytenwerte (bestimmte weiße Blutzellen) im Blut, hohe Cholesterinwerte im Blut, geschwollene Lymphknoten, Gehirnblutung, Unregelmäßigkeit in der elektrischen Herzaktivität, vergrößertes Herz, Leberentzündung, Protein im Harn, erhöhte Kreatinphosphokinasewerte (ein Enzym, das hauptsächlich im Herzen, Gehirn und in der Skelettmuskulatur vorkommt), erhöhte Troponinwerte (ein Enzym, das hauptsächlich im Herzen und in der Skelettmuskulatur vorkommt), erhöhte Gamma-Glutamyl-Transferasewerte (ein Enzym, das hauptsächlich in der Leber vorkommt)

**Seltene Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Herz und Lunge: Vergrößerung des rechten Herzventrikels, Herzmuskelentzündung, eine Ansammlung von Symptomen aufgrund einer Blockade der Blutversorgung des Herzmuskels (akutes Koronarsyndrom), Herzstillstand (Unterbrechung des Blutflusses des Herzens), koronare (das Herz betreffende) arterielle Erkrankung, Entzündung des Gewebes, das Herz und Lunge umgibt, Blutgerinnsel, Blutgerinnsel in der Lunge
- Magen und Darm: Verlust lebenswichtiger Nährstoffe wie z.B. Protein aus dem Verdauungstrakt, Darmverschluss, Analfistel (abnormale Öffnung vom After zur Haut, die den Anus umgibt), Verschlechterung der Nierenfunktion, Diabetes
- Haut, Haare, Augen, allgemeine Störungen: Krämpfe (Konvulsionen), Entzündung des Sehnervs, was zu vollständigem oder teilweisem Verlust des Sehvermögens führen kann, blauviolette Fleckenbildung auf der Haut, anomal hohe

**Згідно  
з оригіналом**



- Schilddrüsenfunktion, Entzündung der Schilddrüse, Ataxie (ein Mangel an Muskelkoordinationsvermögen), beeinträchtigt Gehvermögen, Fehlgeburt, Entzündung der Blutgefäße der Haut, Hautfibrose
- Gehirn: Schlaganfall, vorübergehende Episode neurologischer Dysfunktion, die durch mangelnden Blutfluss ausgelöst wird, Lähmung des VII. Hirnnervs (N. facialis), Demenz
  - Immunsystem: schwere allergische Reaktion
  - Muskel-Skelett- und Bindegewebe: verzögertes Zusammenwachsen der abgerundeten Enden, die Gelenke bilden (Epiphysen); langsames oder verzögertes Wachstum

Andere berichtete Nebenwirkungen mit **nicht bekannter Häufigkeit** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht einschätzbar)

- Entzündliche Lungenerkrankung
- Magen- oder Darmblutung, die tödlich sein kann
- Erneutes Auftreten (Reaktivierung) einer Hepatitis-B-Infektion, wenn Sie in der Vergangenheit bereits Hepatitis B (eine Leberinfektion) hatten
- Eine Reaktion mit Fieber, Blasenbildung auf der Haut und Geschwüren auf den Schleimhäuten.
- Nierenerkrankung mit Symptomen einschließlich Ödeme und veränderte Laborwerte wie Protein im Urin und niedriger Proteinspiegel im Blut.
- Schäden an Blutgefäßen, die als thrombotische Mikroangiopathie (TMA) bekannt sind, einschließlich verringerter Erythrozytenzahl, verminderter Blutplättchen und Bildung von Blutgerinnseln.

Ihr Arzt wird Sie während der Behandlung auf einige dieser Nebenwirkungen hin untersuchen.

#### Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### 5. Wie ist Dasatinib Zentiva aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Flaschenetikett und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ bzw. auf der Blisterpackung nach „verw. bis“ angegebene Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel niemals über das Abwasser (z.B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken). Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist.

**Згідно  
з оригіналом**



wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Weitere Informationen finden Sie unter [www.bfarm.de/arzneimittelsorgung](http://www.bfarm.de/arzneimittelsorgung).

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Dasatinib Zentiva enthält

- Der Wirkstoff ist Dasatinib. Jede Filmtablette enthält 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg oder 140 mg Dasatinib.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - *Tablettenkern*: Lactose-Monohydrat; mikrokristalline Cellulose (101); mikrokristalline Cellulose (102); Croscarmellose-Natrium; Hyprollose (53,4–80,5 % Hydroxypropoxy-Gruppen); Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich].
  - *Tablettenhülle*: Lactose-Monohydrat; Hypromellose; Titandioxid (E171); Triacetin.

### Wie Dasatinib Zentiva aussieht und Inhalt der Packung

Dasatinib Zentiva 20 mg Filmtabletten: Die Filmtablette ist weiß bis cremefarben, bikonvex, rund mit einer durchschnittlichen Größe von 5,6 mm und hat auf einer Seite „D7SB“ und auf der anderen „20“ eingeprägt.

Dasatinib Zentiva 50 mg Filmtabletten: Die Filmtablette ist weiß bis cremefarben, bikonvex, oval mit einer durchschnittlichen Länge von 11,0 mm und Breite von 6,0 mm. Auf einer Seite hat sie „D7SB“ und auf der anderen „50“ eingeprägt.

Dasatinib Zentiva 70 mg Filmtabletten: Die Filmtablette ist weiß bis cremefarben, bikonvex, rund mit einer durchschnittlichen Größe von 9,1 mm und hat auf einer Seite „D7SB“ und auf der anderen „70“ eingeprägt.

Dasatinib Zentiva 80 mg Filmtabletten: Die Filmtablette ist weiß bis cremefarben, bikonvex, dreieckig mit einer durchschnittlichen Länge von 10,4 mm und Breite von 10,6 mm. Auf einer Seite hat sie „D7SB“ und auf der anderen „80“ eingeprägt.

Dasatinib Zentiva 100 mg Filmtabletten: Die Filmtablette ist weiß bis cremefarben, bikonvex, oval mit einer durchschnittlichen Länge von 15,1 mm und Breite von 7,1 mm. Auf einer Seite hat sie „D7SB“ und auf der anderen „100“ eingeprägt.

Dasatinib Zentiva 140 mg Filmtabletten: Die Filmtablette ist weiß bis cremefarben, bikonvex, rund mit einer durchschnittlichen Größe von 11,7 mm und hat auf einer Seite „D7SB“ und auf der anderen „140“ eingeprägt.

Dasatinib Zentiva 20 mg Filmtabletten, 50 mg Filmtabletten und 70 mg Filmtabletten sind in Blisterpackungen mit 60 Filmtabletten oder 60 x 1 Filmtablette in Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich. Zudem sind diese auch in Flaschen mit 60 Filmtabletten erhältlich.

Dasatinib Zentiva 80 mg Filmtabletten, 100 mg Filmtabletten und 140 mg Filmtabletten sind in Packungen mit 30 Filmtabletten in Blisterpackungen oder 30 x 1 Filmtablette in Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich. Zudem sind diese auch in Flaschen mit 30 Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Згідно  
з оригіналом**



**Pharmazeutischer Unternehmer****Zentiva Pharma GmbH**

65927 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 53 53 010

Telefax: 0800 53 53 011

**Hersteller**

Synthon Hispania, S.L.

Calle Castello 1

Poligono Las Salinas

08830 Sant Boi de Llobregat

Barcelona

Spanien

oder

Synthon BV

Microweg 22

6545 CM Nijmegen

Niederlande

**Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:**

Deutschland

Dasatinib Zentiva 20 mg Filmtabletten

Dasatinib Zentiva 50 mg Filmtabletten

Dasatinib Zentiva 70 mg Filmtabletten

Dasatinib Zentiva 80 mg Filmtabletten

Dasatinib Zentiva 100 mg Filmtabletten

Dasatinib Zentiva 140 mg Filmtabletten

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im September 2021.**

**Згідно  
з оригіналом**



## Wording of the information provided for the package leaflet

### Package leaflet: Information for the user

**Dasatinib Zentiva 20 mg film-coated tablets**  
**Dasatinib Zentiva 50 mg film-coated tablets**  
**Dasatinib Zentiva 70 mg film-coated tablets**  
**Dasatinib Zentiva 80 mg film-coated tablets**  
**Dasatinib Zentiva 100 mg film-coated tablets**  
**Dasatinib Zentiva 140 mg film-coated tablets**

dasatinib

**Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.**

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

### What is in this leaflet

1. What Dasatinib Zentiva is and what it is used for
2. What you need to know before you take Dasatinib Zentiva
3. How to take Dasatinib Zentiva
4. Possible side effects
5. How to store Dasatinib Zentiva
6. Contents of the pack and other information

## 1 What Dasatinib Zentiva is and what it is used for?

Dasatinib Zentiva contains the active substance dasatinib.

Dasatinib Zentiva is used to treat Philadelphia chromosome positive (Ph+) acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in adults, adolescents and children at least 1 year of age, and lymphoid blast CML in adults who are not benefiting from prior therapies. In people with ALL, white cells called lymphocytes multiply too quickly and live too long. Dasatinib Zentiva inhibits the growth of these leukaemic cells.

**Згідно  
з оригіналом**



If you have any questions about how Dasatinib Zentiva works or why this medicine has been prescribed for you, ask your doctor.

## 2 What you need to know before you take Dasatinib Zentiva

### Do not take Dasatinib Zentiva

- if you are allergic to dasatinib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

If you could be allergic, ask your doctor for advice.

### Warnings and precautions

Talk to your doctor or pharmacist before using Dasatinib Zentiva if you

- are taking medicines to thin the blood or prevent clots (see "Other medicines and Dasatinib Zentiva").
- have a liver or heart problem, or used to have one.
- start having difficulty breathing, chest pain, or a cough when taking Dasatinib Zentiva: this may be a sign of fluid retention in the lungs or chest (which can be more common in patients aged 65 years and older), or due to changes in the blood vessels supplying the lungs.
- have ever had or might now have a hepatitis B infection. This is because Dasatinib Zentiva could cause hepatitis B to become active again, which can be fatal in some cases. Patients will be carefully checked by their doctor for signs of this infection before treatment is started.
- experience bruising, bleeding, fever, fatigue and confusion when taking Dasatinib Zentiva, contact your doctor. This may be a sign of damage to blood vessels known as thrombotic microangiopathy (TMA).

Your doctor will regularly monitor your condition to check whether Dasatinib Zentiva is having the desired effect. You will also have blood tests regularly while you are taking Dasatinib Zentiva.

### Children and adolescents

Do not give this medicine to children younger than one year of age . There is limited experience with the use of Dasatinib Zentiva in this age group. Bone growth and development will be closely monitored in children taking Dasatinib Zentiva.

### Other medicines and Dasatinib Zentiva

Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Dasatinib Zentiva is mainly handled by the liver. Certain medicines may interfere with the effect of Dasatinib Zentiva when taken together.

### These medicines are not to be used with Dasatinib Zentiva:

- Ketoconazole, itraconazole - these are antifungal medicines.
- Erythromycin, clarithromycin, telithromycin - these are antibiotics.
- Ritonavir - this is an antiviral medicine.

**Згідно  
з оригіналом**



- Phenytoin, carbamazepine, phenobarbital - these are treatments for epilepsy.
- Rifampicin - this is a treatment for tuberculosis.
- Famotidine, omeprazole - these are medicines that block stomach acids.
- St. John's wort - a herbal preparation obtained without a prescription, used to treat depression and other conditions (also known as *Hypericum perforatum*).

Do not take medicines that neutralise stomach acids (antacids such as aluminium hydroxide or magnesium hydroxide) in the 2 hours before or 2 hours after taking Dasatinib Zentiva.

Tell your doctor if you are taking medicines to thin the blood or prevent clots.

### **Dasatinib Zentiva with food and drink**

Do not take Dasatinib Zentiva with grapefruit or grapefruit juice.

### **Pregnancy and breast-feeding**

If you are pregnant or think you may be pregnant, tell your doctor immediately. Dasatinib Zentiva is not to be used during pregnancy unless clearly necessary. Your doctor will discuss with you the potential risk of taking Dasatinib Zentiva during pregnancy.

Both men and women taking Dasatinib Zentiva will be advised to use effective contraception during treatment.

If you are breast-feeding, tell your doctor. You should stop breast-feeding while you are taking Dasatinib Zentiva.

### **Driving and using machines**

Take special care when driving or using machines in case you experience side effects such as dizziness and blurred vision.

### **Dasatinib Zentiva contains lactose and sodium**

If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, talk to your doctor before taking this medicine.

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

## **3 How to take Dasatinib Zentiva**

Dasatinib Zentiva will only be prescribed to you by a doctor with experience in treating leukaemia. Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure. Dasatinib Zentiva is prescribed for adults and children over 12 years of age.

The starting dose recommended for adult patients with chronic phase CML is 100 mg once a day.

**Згідно  
з оригіналом**





The starting dose recommended for adult patients with accelerated or blast crisis CML or Ph+ ALL is 140 mg once a day.

Dosing for children with chronic phase CML or Ph+ ALL is on the basis of body weight. Dasatinib is administered orally once daily in the form of either dasatinib tablets or dasatinib powder for oral suspension. Dasatinib tablets are not recommended for patients weighing less than 10 kg. The powder for oral suspension should be used for patients weighing less than 10 kg and patients who cannot swallow tablets. A change in dose may occur when switching between formulations (i.e., tablets and powder for oral suspension), so you should not switch from one to the other. Your doctor will decide the right formulation and dose based on your weight, any side effects and response to treatment. The starting dose of Dasatinib Zentiva for children is calculated by body weight as shown below:

<i>Body Weight (kg)<sup>a</sup></i>	<i>Daily Dose (mg)</i>
10 to less than 20 kg	40 mg
20 to less than 30 kg	60 mg
30 to less than 45 kg	70 mg
at least 45 kg	100 mg

<sup>a</sup>The tablet is not recommended for patients weighing less than 10 kg; the powder for oral suspension should be used for these patients.

There is no dose recommendation for Dasatinib Zentiva with children under 1 year of age.

Depending on how you respond to the treatment, your doctor may suggest a higher or lower dose, or even stopping treatment briefly. For higher or lower doses, you may need to take combinations of the different tablet strengths.

### **How to take Dasatinib Zentiva**

Take your tablets at the same time every day. Swallow the tablets whole. Do not crush, cut or chew them. Do not take dispersed tablets. You cannot be sure you will receive the correct dose if you crush, cut, chew or disperse the tablets. Dasatinib Zentiva tablets can be taken with or without a meal.

### **Special handling instructions for Dasatinib Zentiva**

It is unlikely that the Dasatinib Zentiva tablets will get broken. But if they do, persons other than the patient should use gloves when handling Dasatinib Zentiva.

### **How long to take Dasatinib Zentiva**

Take Dasatinib Zentiva daily until your doctor tells you to stop. Make sure you take Dasatinib Zentiva for as long as it is prescribed.

### **If you take more Dasatinib Zentiva than you should**

**Згідно  
з оригіналом**



If you have accidentally taken too many tablets, talk to your doctor immediately. You may require medical attention.

#### **If you forget to take Dasatinib Zentiva**

Do not take a double dose to make up for a forgotten tablet. Take the next scheduled dose at the regular time.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

#### **4 Possible side effects**

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

##### **The following can all be signs of serious side effects:**

- If you have chest pain, difficulty breathing, coughing and fainting.
- If you experience unexpected bleeding or bruising without having an injury.
- If you find blood in your vomit, stools or urine, or have black stools.
- If you get signs of infections such as fever, severe chills.
- If you get fever, sore mouth or throat, blistering or peeling of your skin and/or mucous membranes.

**Contact your doctor immediately** if you notice any of the above.

##### **Very common** side effects (may affect more than 1 in 10 people):

- Infections (including bacterial, viral and fungal).
- Heart and lungs: shortness of breath.
- Digestive problems: diarrhoea, feeling or being sick (nausea, vomiting).
- Skin, hair, eye, general: skin rash, fever, swelling around the face, hands and feet, headache, feeling tired or weak, bleeding.
- Pain: pain in the muscles (during or after discontinuing treatment), tummy (abdominal) pain.
- Tests may show: low blood platelet count, low white blood cells count (neutropaenia), anaemia, fluid around the lungs.

##### **Common** side effects (may affect up to 1 in 10 people):

- Infections: pneumonia, herpes virus infection (including cytomegalovirus - CMV), upper respiratory tract infection, serious infection of the blood or tissues (including uncommon cases with fatal outcomes).
- Heart and lungs: palpitations, irregular heartbeat, congestive heart failure, weak heart muscle, high blood pressure, increased blood pressure in the lungs, cough.
- Digestive problems: appetite disturbances, taste disturbance, bloated or distended abdomen (abdomen), inflammation of the colon, constipation, heartburn, mouth ulcers, weight increase, weight decrease, gastritis.
- Skin, hair, eye, general: skin tingling, itching, dry skin, acne, inflammation of the skin, noise in ears, hair loss, excessive perspiration, visual disorder (including blurred vision).

**Згідно  
з оригіналом**



- and disturbed vision), dry eye, bruise, depression, insomnia, flushing, dizziness, contusion (bruising), anorexia, somnolence, generalised oedema.
- Pain: pain in joints, muscular weakness, chest pain, pain around hands and feet, chills, stiffness in muscles and joints, muscle spasm.
  - Tests may show: fluid around the heart, fluid in the lungs, arrhythmia, febrile neutropaenia, gastrointestinal bleeding, high uric acid levels in the blood.

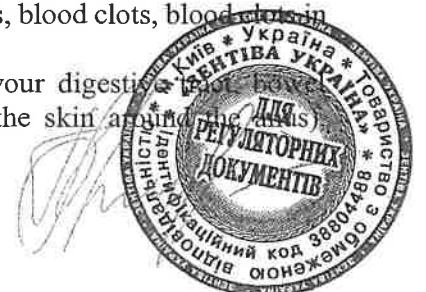
**Uncommon** side effects (may affect up to 1 in 100 people):

- Heart and lungs: heart attack (including fatal outcome), inflammation of the lining (fibrous sack) surrounding the heart, irregular heartbeat, chest pain due to lack of blood supply to the heart (angina), low blood pressure, narrowing of airway that may cause breathing difficulties, asthma, increased blood pressure in the arteries (blood vessels) of the lungs.
- Digestive problems: inflammation of the pancreas, peptic ulcer, inflammation of the food pipe, swollen tummy (abdomen), tear in the skin of the anal canal, difficulty in swallowing, inflammation of the gallbladder, blockage of bile ducts, gastro-oesophageal reflux (a condition where acid and other stomach contents come back up into the throat).
- Skin, hair, eye, general: allergic reaction including tender, red lumps on the skin (erythema nodosum), anxiety, confusion, mood swings, lower sexual drive, fainting, tremor, inflammation of the eye which causes redness or pain, a skin disease characterized by tender, red, well-defined blotches with the sudden onset of fever and raised white blood cell count (neutrophilic dermatosis), loss of hearing, sensitivity to light, visual impairment, increased eye tearing, disturbance in skin colour, inflammation of fatty tissue under the skin, skin ulcer, blistering of the skin, nail disorder, hair disorder, hand-foot disorder, renal failure, urinary frequency, breast enlargement in men, menstrual disorder, general weakness and discomfort, low thyroid function, losing balance while walking, osteonecrosis (a disease of reduced blood flow to the bones, which can cause bone loss and bone death), arthritis, skin swelling anywhere in the body.
- Pain: inflammation of vein which can cause redness, tenderness and swelling, inflammation of the tendon.
- Brain: loss of memory.
- Tests may show: abnormal blood test results and possibly impaired kidney function caused by the waste products of the dying tumour (tumour lysis syndrome), low levels of albumin in the blood, low levels of lymphocytes (a type of white blood cell) in the blood, high level of cholesterol in the blood, swollen lymph nodes, bleeding in the brain, irregularity of the electrical activity of the heart, enlarged heart, inflammation of the liver, protein in the urine, raised creatine phosphokinase (an enzyme mainly found in the heart, brain and skeletal muscles), raised troponin (an enzyme mainly found in the heart and skeletal muscles), raised gamma-glutamyltransferase (an enzyme mainly found in the liver).

**Rare** side effects (may affect up to 1 in 1,000 people):

- Heart and lungs: enlargement of the right ventricle in the heart, inflammation of the heart muscle, collection of conditions resulting from blockage of blood supply to the heart muscle (acute coronary syndrome), cardiac arrest (stopping of blood flow from the heart), coronary (heart) artery disease, inflammation of the tissue covering the heart and lungs, blood clots, blood clots in the lungs.
- Digestive problems: loss of vital nutrients such as protein from your digestion, intestinal obstruction, anal fistula (an abnormal opening from the anus to the skin around the anus), impairment of kidney function, diabetes.

Згідно  
з оригіналом



- Skin, hair, eye, general: convulsion, inflammation of the optic nerve that may cause a complete or partial loss of vision, blue-purple mottling of the skin, abnormally high thyroid function, inflammation of the thyroid gland, ataxia (a condition associated with lack of muscular coordination), difficulty walking, miscarriage, inflammation of the skin blood vessels, skin fibrosis.
- Brain: stroke, temporary episode of neurologic dysfunction caused by loss of blood flow, facial nerve paralysis, dementia.
- Immune system: severe allergic reaction.
- Musculoskeletal and connective tissue: delayed fusion of the rounded ends that form joints (epiphyses); slower or delayed growth.

Other side effects that have been reported with frequency **not known** (cannot be estimated from the available data):

- Inflammation of the lungs.
- Bleeding in the stomach or bowels that can cause death.
- Recurrence (reactivation) of hepatitis B infection when you have had hepatitis B in the past (a liver infection).
- A reaction with fever, blisters on the skin, and ulceration of the mucous membranes.
- Disease of the kidneys with symptoms including oedema and abnormal laboratory test results such as protein in the urine and low protein level in the blood.
- Damage to blood vessels known as thrombotic microangiopathy (TMA), including decreased red blood cell count, decreased platelets, and formation of blood clots.

Your doctor will check for some of these effects during your treatment.

### Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

## 5 How to store Dasatinib Zentiva

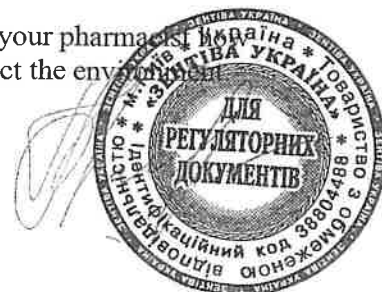
Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the bottle label, blister or carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

**Згідно  
з оригіналом**



## Contents of the pack and other information

### What Dasatinib Zentiva contains

- The active substance is dasatinib. Each film-coated tablet contains 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg or 140 mg dasatinib.
- The other ingredients are:  
*Tablet core:* lactose monohydrate; cellulose, microcrystalline; croscarmellose sodium; hydroxypropylcellulose; magnesium stearate.  
*Film-coating:* lactose monohydrate; hypromellose; titanium dioxide (E171); triacetin.

### What Dasatinib Zentiva looks like and contents of the pack

Dasatinib Zentiva 20 mg: the film-coated tablet is white to off-white, biconvex, round with a diameter of approximately 5.6 mm, with “D7SB” debossed on one side and “20” on the other side.

Dasatinib Zentiva 50 mg: the film-coated tablet is white to off-white, biconvex, oval with a length of approximately 11.0 mm and a width of approximately 6.0 mm, with “D7SB” debossed on one side and “50” on the other side.

Dasatinib Zentiva 70 mg: the film-coated tablet is white to off-white, biconvex, round with a diameter of approximately 9.1 mm, with “D7SB” debossed on one side and “70” on the other side.

Dasatinib Zentiva 80 mg: the film-coated tablet is white to off-white, biconvex, triangular with a length of approximately 10.4 mm and a width of approximately 10.6 mm, with “D7SB” debossed on one side and “80” on the other side.

Dasatinib Zentiva 100 mg: the film-coated tablet is white to off-white, biconvex, oval with a length of approximately 15.1 mm and a width of approximately 7.1 mm, with “D7SB” debossed on one side and “100” on the other side.

Dasatinib Zentiva 140 mg: the film-coated tablet is white to off-white, biconvex, round with a diameter of approximately 11.7 mm, with “D7SB” debossed on one side and “140” on the other side.

Dasatinib Zentiva 20 mg <,> <50 mg> <and> <70 mg> film-coated tablets are available in boxes containing 60 film-coated tablets in blisters, or containing 60 × 1 film-coated tablets in unit dose blisters. They are also available in containers containing 60 film-coated tablets.

Dasatinib Zentiva 80 mg <,> <100 mg> <and> <140 mg> film-coated tablets are available in boxes containing 30 film-coated tablets in blisters, or containing 30 × 1 film-coated tablets in unit dose blisters. They are also available in containers containing 30 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

**Згідно  
з оригіналом**



**Marketing Authorisation Holder and Manufacturer****Zentiva Pharma GmbH**

65927 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 53 53 010

Telefax: 0800 53 53 011

**Manufacturer**

Synthon Hispania, S.L.

Calle Castello, no1,

Poligono Las Salinas,

Sant Boi de Llobregat,

Barcelona, 08830,

Spain

or

Synthon BV

Microweg 22,

NIJMEGEN, 6545CM,

The Netherlands

**This medicine is authorised in the Member States of the European Economic Area under the following names:**

Germany

Dasatinib Zentiva 20 mg Filmtabletten

Dasatinib Zentiva 50 mg Filmtabletten

Dasatinib Zentiva 70 mg Filmtabletten

Dasatinib Zentiva 80 mg Filmtabletten

Dasatinib Zentiva 100 mg Filmtabletten

Dasatinib Zentiva 140 mg Filmtabletten

**This leaflet was last revised in September 2021.****Згідно  
з оригіналом**



