

12651/2019/01-02

12652/2019/01-02

12653/2019/01-02

12654/2019/01-02

12655/2019/01-02

Rezumatul caracteristicilor produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dasatinib Krka 20 mg comprimate filmate

Dasatinib Krka 50 mg comprimate filmate

Dasatinib Krka 70 mg comprimate filmate

Dasatinib Krka 80 mg comprimate filmate

Dasatinib Krka 100 mg comprimate filmate

Dasatinib Krka 140 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Dasatinib Krka 20 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține dasatinib 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 26 mg.

Dasatinib Krka 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține dasatinib 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 66 mg.

Dasatinib Krka 70 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține dasatinib 70 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 92 mg.

Dasatinib Krka 80 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține dasatinib 80 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 105 mg.

Dasatinib Krka 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține dasatinib 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 131 mg.

Dasatinib Krka 140 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține dasatinib 140 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 184 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Dasatinib Krka 20 mg comprimate filmate

Comprimat filmat alb sau aproape alb, biconvex, rotund, cu diametrul de aproximativ 5,6 mm, marcat cu "D7SB" pe o față și "20" pe cealaltă față.

Dasatinib Krka 50 mg comprimate filmate

Comprimat filmat alb sau aproape alb, biconvex, oval, cu lungimea de aproximativ 11,0 mm și grosimea de aproximativ 6,0 mm, marcat cu "D7SB" pe o față și "50" pe cealaltă față.

Dasatinib Krka 70 mg comprimate filmate

Comprimat filmat alb sau aproape alb, biconvex, rotund, cu diametrul de aproximativ 9.1 mm, marcat cu "D7SB" pe o față și "70" pe cealaltă față.

Dasatinib Krka 80 mg comprimate filmate

Comprimat filmat alb sau aproape alb, biconvex, triunghiular, cu lungimea de aproximativ 10,4 mm și lățimea de aproximativ 10,6 mm, marcat cu "D7SB" pe o față și "80" pe cealaltă față.

Dasatinib Krka 100 mg comprimate filmate

Comprimat filmat alb sau aproape alb, biconvex, oval, cu lungimea de aproximativ 15,1 mm și lățimea de aproximativ 7,1 mm, marcat cu "D7SB" pe o față și "100" pe cealaltă față.

Dasatinib Krka 140 mg comprimate filmate

Comprimat filmat alb sau aproape alb, biconvex, rotund, cu diametrul de aproximativ 11,7 mm, marcat cu "D7SB" pe o față și "140" pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dasatinib KRKA este indicat pentru tratamentul pacienților adulți:

- nou diagnosticat cu leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+).
- cu LMC în fază cronică, accelerată sau blastică cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare, inclusiv la imatinib.
- cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu Ph+ și LMC în fază blastică limfoidă cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare.

Dasatinib KRKA este indicat pentru tratamentul copiilor și adolescenților:

- nou diagnosticat cu LMC Ph+ în fază cronică (LMC Ph+-FC) sau cu LMC Ph+-FC cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare, inclusiv la imatinib.
- nou diagnosticat cu LAL Ph+ în asociere cu chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia trebuie inițiată de către un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul pacienților cu leucemie.

Doze

Pacienți adulți

Doza inițială recomandată pentru LMC în fază cronică este de 100 mg dasatinib o dată pe zi.

Doza inițială recomandată pentru LMC în fază accelerată, blastică de tip mieloid sau limfoid (fază avansată) sau LAL Ph+ este de 140 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți (LMC Ph+-FC și LAL Ph+)

Dozele pentru copii și adolescenți se bazează pe greutatea corporală (vezi Tabelul 1). Dasatinib se administrează pe cale orală o dată pe zi fie sub formă de dasatinib comprimate filmate, fie sub formă de dasatinib pulbere pentru suspensie orală. Doza trebuie recalculată la fiecare 3 luni pe baza modificărilor greutății corporale, sau mai des dacă este necesar. Administrarea sub formă de comprimate nu este recomandată pentru pacienți cu greutate corporală mai mică de 10 kg; la acești pacienți trebuie utilizată pulberea pentru suspensie orală. Creșterea sau scăderea dozei este recomandată pe baza răspunsului pacientului la tratament și a tolerabilității. Nu există niciun fel de experiență privind tratamentul cu Dasatinib KRKA la copii cu vârsta sub 1 an.

Dasatinib comprimate filmate și dasatinib pulbere pentru suspensie orală nu sunt bioechivalente. Pacienții care pot înghiți comprimate și care doresc să treacă de la dasatinib pulbere pentru suspensie orală la dasatinib comprimate sau pacienții care nu pot înghiți comprimate și care doresc să treacă de la comprimate la suspensia orală, pot face acest lucru, cu condiția să fie respectate recomandările privind dozele adecvate pentru forma farmaceutică respectivă.

Dozele inițiale zilnice recomandate de Dasatinib KRKA comprimate la copii și adolescenți sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Dozele de Dasatinib KRKA comprimate pentru copii și adolescenți cu LMC Ph+-FC sau LAL Ph+

Greutate corporală (kg) ^a	Doza zilnică (mg)
10 până la mai puțin de 20 kg	40 mg
20 până la mai puțin de 30 kg	60 mg
30 până la mai puțin de 45 kg	70 mg
cel puțin 45 kg	100 mg

^a Administrarea sub formă de comprimate nu este recomandată pentru pacienții cu greutate corporală mai mică de 10 kg; la acești pacienți trebuie utilizată pulberea pentru suspensie orală.

Durata tratamentului

În studiile clinice, tratamentul cu dasatinib la adulți cu LMC Ph+-FC, cu LMC în fază accelerată, în fază blastică mieloidă sau limfoidă (fază avansată) sau cu LAL Ph+ și la copii și adolescenți cu LMC Ph+-FC s-a continuat până la progresia bolii sau până când pacientul nu l-a mai tolerat. Efectul opririi tratamentului asupra rezultatelor clinice pe termen lung după obținerea unui răspuns citogenetic sau molecular (incluzând răspuns citogenetic complet [RCyC], răspuns molecular major [RMM] și RM4.5) nu a fost investigat.

În studiile clinice, tratamentul cu dasatinib la copii și adolescenți cu LAL Ph+ a fost administrat în mod continuu, adăugat la blocuri succesive de chimioterapie de bază, pe o durată maximă de doi ani. La pacienții care primesc un transplant ulterior de celule stem, dasatinib poate fi administrat pentru un alt an post-transplant.

Pentru a realiza doza recomandată, Dasatinib KRKA este disponibil în concentrații de 20 mg, 50 mg, 70

mg și 100 mg comprimate filmate. Creșterea sau scăderea dozei este recomandată pe baza răspunsului pacientului la tratament și a tolerabilității.

Creșterea dozei

În studiile clinice la pacienți adulți cu LMC și LAL Ph+, a fost permisă creșterea dozei la 140 mg o dată pe zi (LMC în fază cronică) sau 180 mg o dată pe zi (LMC în fază avansată sau LAL Ph+) pentru pacienții care nu au obținut un răspuns hematologic sau citogenetic la doza inițială recomandată.

Următoarele creșteri ale dozei, prezentate în Tabelul 2, sunt recomandate la copii și adolescenți cu LMC Ph+-FC care nu obțin un răspuns hematologic, citogenetic și molecular la momentele de referință recomandate, conform recomandărilor de tratament actuale, și care tolerează tratamentul.

Tabelul 2: Creșterea dozei pentru copii și adolescenți cu LMC Ph+ FC

Doză (doza maximă pe zi)		
	Doza inițială	Creștere
Comprimate	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Creșterea dozei nu este recomandată pentru pacienții copii și adolescenți cu LAL Ph+, deoarece la acești pacienți dasatinib se administrează în asociere cu chimioterapie.

Ajustarea dozei pentru reacții adverse

Mielosupresie

În studiile clinice, mielosupresia a fost gestionată prin întreruperea dozei, reducerea dozei sau oprirea tratamentului de studiu. La nevoie, s-au folosit transfuzia de masă trombocitară sau transfuzia de masă eritrocitară. S-a folosit factorul de creștere hematopoetic la pacienții cu mielosupresie rezistentă. Recomandările de modificare a dozei la adulți sunt rezumate în Tabelul 3 și la copii și adolescenți cu LMC Ph+-FC în Tabelul 4. Recomandările pentru pacienții copii și adolescenți cu LAL Ph+ tratați în asociere cu chimioterapie se găsesc într-un paragraf separat care urmează tabelelor.

Tabelul 3: Ajustarea dozei pentru neutropenie și trombocitopenie la adulți

Adulți cu LMC în fază cronică (doză inițială 100 mg o dată pe zi)	NAN < 0,5 x 10 ⁹ /l și/sau plachete < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1 Se oprește tratamentul până când NAN ≥ 1,0 x 10⁹/l și plachetele ≥ 50 x 10⁹/l. 2 Se reia tratamentul la doza inițială. 3 Dacă plachetele < 25 x 10⁹/l și/sau recurența NAN < 0,5 x 10⁹/l pentru > 7 zile, se repetă pasul 1 și se reia tratamentul la o doză redusă de 80 mg o dată pe zi pentru al doilea episod. Pentru al treilea episod, se reduce și mai mult doza la 50 mg o dată pe zi (la pacienții nou diagnosticați) sau se oprește tratamentul (la pacienții cu rezistență sau intoleranță la terapia anterioară, inclusiv imatinib).
---	---	---

<p>Adulți cu LMC în fază accelerată sau blastică și LAL Ph+ (doză inițială 140 mg o dată pe zi)</p>	<p>NAN < 0,5 x 10⁹/L și/sau plachete < 10 x 10⁹/L</p>	<p>1 Se verifică dacă citopenia e legată de leucemie (aspirat de măduvă sau biopsie).</p> <p>2 Dacă citopenia nu este legată de leucemie, se oprește tratamentul până când NAN ≥ 1,0 x 10⁹/l și plachetele ≥ 20 x 10⁹/l și se reia tratamentul la doza de start inițială.</p> <p>3 Dacă citopenia revine, se repetă pasul 1 și se reia tratamentul la doză redusă de 100 mg o dată pe zi (al doilea episod) sau 80 mg o dată pe zi (al treilea episod).</p> <p>4 Dacă citopenia este legată de leucemie, se ia în calcul creșterea dozei la 180 mg o dată pe zi.</p>
---	---	--

NAN: număr absolut de neutrofile

Tabelul 4: Ajustarea dozei pentru neutropenie și trombocitopenie la copii și adolescenți cu LMC Ph+ -FC

<p>1 Dacă citopenia persistă mai mult de 3 săptămâni, se verifică dacă citopenia este legată de leucemie (aspirat de măduvă sau biopsie).</p> <p>2 Dacă citopenia nu este legată de leucemie, se oprește tratamentul până când NAN ≥ 1,0 x 10⁹/l și plachetele ≥ 75 x 10⁹/l și se reia tratamentul la doza de start inițială sau la doză redusă.</p> <p>3 Dacă citopenia reapare, se reevaluează aspiratul de măduvă osoasă/biopsia și se reia tratamentul la doză redusă</p>	Doza (doza maximă pe zi)			
		Doza inițială	Primul nivel de reducere a dozei	Al doilea nivel de reducere a dozei
	Comprimate	<p>40 mg</p> <p>60 mg</p> <p>70 mg</p> <p>100 mg</p>	<p>20 mg</p> <p>40 mg</p> <p>60 mg</p> <p>80 mg</p>	<p>*</p> <p>20 mg</p> <p>50 mg</p> <p>70 mg</p>

NAN: număr absolut de neutrofile

*nu este disponibilă doza inferioară sub formă de comprimat

La copiii și adolescenții cu LMC Ph+-FC, dacă reapare neutropenia sau trombocitopenia de grad ≥3 pe durata răspunsului hematologic complet (RHC), tratamentul cu Dasatinib KRKA trebuie întrerupt, putând fi reluat ulterior la doză redusă. Reducerile temporare ale dozelor pentru gradele intermediare de severitate ale citopeniei și de răspuns hematologic se vor realiza în funcție de necesitate.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu LAL Ph+, nu se recomandă modificarea dozei în cazurile de toxicitate hematologică de gradul 1 până la 4. Dacă neutropenia și/sau trombocitopenia duc la întârzierea

următorului bloc de tratament cu mai mult de 14 zile, Dasatinib KRKA trebuie întrerupt și reluat la același nivel de doză odată cu începerea următorului bloc de tratament. Dacă neutropenia și/sau trombocitopenia persistă și următorul bloc de tratament este întârziat încă 7 zile, trebuie efectuată o evaluare a măduvei osoase pentru a evalua celularitatea și procentul de blasti. Dacă celularitatea măduvei este <10%, tratamentul cu Dasatinib KRKA trebuie întrerupt până când NAN >500/μl ($0,5 \times 10^9/l$), moment în care tratamentul poate fi reluat la doza completă. Dacă celularitatea măduvei este >10%, reluarea tratamentului cu Dasatinib KRKA poate fi luată în considerare.

Reacții adverse non-hematologice

În cazul în care se produce o reacție adversă non-hematologică moderată, de grad 2, la tratamentul cu dasatinib, tratamentul trebuie întrerupt până la rezolvarea reacției adverse sau revenirea la momentul inițial. Trebuie reluat tratamentul cu aceeași doză în cazul în care aceasta este prima apariție a reacției adverse și doza trebuie redusă în cazul în care este o reacție adversă recurentă. Dacă se produc reacții adverse non-hematologice severe, de grad 3 sau 4, la dasatinib, tratamentul trebuie întrerupt până când reacția adversă este rezolvată. Apoi, tratamentul poate fi reluat conform necesităților la o doză redusă în funcție de severitatea inițială a reacției adverse. La pacienții cu LMC în fază cronică tratați cu 100 mg o dată pe zi, se recomandă reducerea dozei la 80 mg o dată pe zi și, dacă este necesar, reducerea ulterioară de la 80 mg o dată pe zi la 50 mg o dată pe zi. La pacienții cu LMC în fază avansată sau LAL Ph+ tratați cu 140 mg o dată pe zi, se recomandă reducerea dozei la 100 mg o dată pe zi și, dacă este necesară, reducerea ulterioară a dozei de la 100 mg o dată pe zi la 50 mg o dată pe zi. La copiii și adolescenții cu LMC-FC care prezintă reacții adverse non-hematologice trebuie respectate recomandările privind reducerea dozelor descrise mai sus. La copiii și adolescenții cu LAL Ph+ care prezintă reacții adverse non-hematologice, dacă este necesar, trebuie urmat un nivel de reducere a dozei, în conformitate cu recomandările privind reducerea dozelor pentru reacțiile adverse hematologice descrise mai sus.

Revărsat pleural

În cazul în care se diagnostichează revărsatul pleural, tratamentul cu dasatinib trebuie întrerupt până când pacientul este examinat, devine asimptomatic sau revine la momentul inițial. În cazul în care episodul nu se ameliorează în aproximativ o săptămână, tratamentul cu diuretice sau corticosteroizi sau terapia concomitentă cu acestea trebuie luate în considerare (vezi pct. 4.4 și 4.8). După rezolvarea primului episod, se poate relua tratamentul cu aceeași doză de dasatinib. După rezolvarea unui episod ulterior, trebuie reintrodus tratamentul cu dasatinib la primul nivel de reducere a dozei. După rezolvarea unui episod sever (grad 3 sau 4), tratamentul poate fi reluat conform necesităților în doză redusă în funcție de severitatea inițială a reacției adverse.

Reducerea dozei pentru utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A4 și a sucului de grapefruit cu Dasatinib KRKA trebuie evitată (vezi pct. 4.5). Dacă este posibil, ar trebui să se aleagă un medicament concomitent alternativ fără sau cu un potențial minim de inhibare a enzimei. Dacă Dasatinib KRKA trebuie administrat cu un inhibitor puternic al CYP3A4, luați în considerare o reducere a dozei la:

- 40 mg pe zi pentru pacienții cărora li se administrează un comprimat de Dasatinib KRKA 140 mg pe zi.
- 20 mg pe zi pentru pacienții cărora li se administrează un comprimat de Dasatinib KRKA 100 mg pe zi.
- 20 mg pe zi pentru pacienții cărora li se administrează un comprimat de Dasatinib KRKA 70 mg pe zi.

Pentru pacienții care utilizează Dasatinib KRKA 60 mg sau 40 mg zilnic, luați în considerare întreruperea dozei de Dasatinib KRKA până când tratamentul cu inhibitorul CYP3A4 este întrerupt, sau trecerea la o doză mai mică cu formula de pulbere pentru suspensie orală. Permiteți o perioadă de eliminare de aproximativ 1 săptămână după ce inhibitorul a fost întrerupt înainte de a relua Dasatinib KRKA.

Aceste doze reduse de dasatinib sunt prevăzute să ajusteze aria de sub curbă (ASC) la intervalul observat fără inhibitori ai CYP3A4; cu toate acestea, datele clinice nu sunt disponibile cu aceste ajustări ale dozei

la pacienții care primesc inhibitori puternici ai CYP3A4. Dacă dasatinib nu este tolerat după reducerea dozei, fie întrerupeți inhibitorul puternic al CYP3A4 sau întrerupeți dasatinib până când tratamentul cu inhibitor este întrerupt. Permiteți o perioadă de eliminare de aproximativ 1 săptămână după ce inhibitorul a fost întrerupt înainte ca doza de dasatinib să fie crescută.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu au fost observate la acești pacienți diferențe farmacocinetice relevante clinic legate de vârstă. La vârstnici, nu este necesară recomandarea specifică a dozei.

Insuficiența hepatică

Pacienții cu insuficiența hepatică ușoară, moderată sau severă pot primi doza inițială recomandată. Cu toate acestea, Dasatinib KRKA trebuie folosit cu precauție la pacienții cu insuficiența hepatică (vezi pct. 5.2).

Insuficiența renală

Nu s-au făcut studii clinice cu dasatinib la pacienți cu disfuncție renală (studiul care a înrolat pacienți nou diagnosticați cu LMC în fază cronică a exclus pacienții cu valori ale creatininei serice > 3 ori limita superioară a valorilor normale, iar studiile la pacienți cu LMC în fază cronică cu rezistență sau intoleranță la terapia anterioară cu imatinib au exclus pacienții cu concentrația creatininei serice > 1,5 ori limita superioară a valorilor normale). Pentru că eliminarea renală a dasatinib și a compușilor săi metabolici este < 4%, nu se așteaptă o scădere a eliminării totale din organism la pacienții cu insuficiență renală.

Mod de administrare

Dasatinib KRKA trebuie administrat oral.

Pentru a menține același nivel al dozelor și a reduce la minim riscul expunerii cutanate, comprimatele filmate nu trebuie sfărâmate, tăiate sau mestecate; ele trebuie înghițite întregi. Comprimatele filmate nu trebuie dizolvate, deoarece expunerea la medicament a pacienților care administrează un comprimat dizolvat este mai mică decât expunerea celor care înghit comprimatul întreg. De asemenea, este disponibil Dasatinib pulbere pentru suspensie orală pentru copii și adolescenți cu LMC Ph+FC și LAL Ph+ și pacienții adulți cu LMC-FC care nu pot înghiți comprimate.

Dasatinib KRKA se pot administra cu sau fără alimente și trebuie administrate constant dimineața sau seara (vezi pct. 5.2). Dasatinib KRKA nu trebuie administrat cu grapefruit sau suc de grapefruit (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Interacțiuni relevante clinic

Dasatinib este un substrat și un inhibitor al citocromului P450 (CYP) 3A4. Așadar, există potențial de interacțiune cu alte medicamente administrate concomitent și care sunt metabolizate în principal prin CYP3A4 sau modulează activitatea acestuia (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă a dasatinib și a medicamentelor sau substanțelor ce inhibă puternic CYP3A4 (de ex. ketoconazol, itraconazol, eritromicină, claritromicină, ritonavir, telitromicină, suc de grapefruit) poate crește expunerea la dasatinib. Așadar, la pacienții tratați cu dasatinib, administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic de CYP3A4 nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă a dasatinib și a medicamentelor care induc CYP3A4 (de exemplu dexametazonă, fenitoină, carbamazepină, rifampicină, fenobarbital sau preparatele din plante medicinale ce conțin *Hypericum perforatum*, cunoscută și ca sunătoare) pot reduce substanțial expunerea la dasatinib, cu potențial de creștere a riscului de eșec terapeutic. Așadar, la pacienții tratați cu dasatinib trebuie selectată

administrarea concomitentă de medicamente alternative cu potențial mai mic de inducere a CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă a dasatinib și a unui substrat CYP3A4 poate crește expunerea la substratul CYP3A4. Așadar, sunt necesare precauții când dasatinib este administrat concomitent cu substraturi de CYP3A4 cu indice terapeutic îngust, cum ar fi astemizol, terfenadină, cisapridă, pimozidă, quinidină, bepridil sau alcaloizi din ergot (ergotamină, dihidroergotamină) (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă a dasatinib și a unui antagonist histaminergic-2 (H_2) (de exemplu famotidină), a inhibitorilor pompei de protoni (de exemplu omeprazol) sau a hidroxidului de aluminiu/hidroxidului de magneziu poate reduce expunerea la dasatinib. Astfel, antagoniștii H_2 și inhibitorii pompei de protoni nu sunt recomandați, iar preparatele cu hidroxid de aluminiu/hidroxid de magneziu trebuie administrate cu cel puțin 2 ore înainte sau 2 ore după administrarea de dasatinib (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Pe baza rezultatelor unui studiu de farmacocinetică cu doză unică, pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă pot primi doza inițială recomandată (vezi pct. 5.2). Datorită limitărilor acestui studiu, se recomandă precauție în administrarea dasatinib la pacienții cu insuficiență hepatică.

Reacții adverse importante

Mielosupresie

Tratamentul cu dasatinib este asociat cu anemie, neutropenie și trombocitopenie. Apariția acestora este mai precoce și mai frecventă la pacienții cu LMC în fază avansată sau cu LAL Ph+ decât la cei cu LMC în fază cronică. La pacienții adulți cu LMC în fază avansată sau cu LAL Ph+, tratați cu dasatinib în monoterapie, se vor face analize hematologice complete (HLG) săptămânal în primele două luni și apoi lunar, sau după indicații clinice. La pacienții adulți și copiii și adolescenții cu LMC în fază cronică, se vor face analize hematologice complete la fiecare 2 săptămâni timp de 12 săptămâni, apoi la fiecare 3 luni sau în funcție de starea clinică. La pacienții copii și adolescenții cu LAL Ph+ tratați cu dasatinib în asociere cu chimioterapie, trebuie efectuată HLG înainte de începerea fiecărui bloc de chimioterapie și după cum este indicat clinic. În timpul blocurilor de chimioterapie de consolidare, HLG trebuie să fie efectuată la fiecare 2 zile până la recuperare (vezi pct. 4.2 și 4.8). Mielosupresia este în general reversibilă și de obicei gestionată prin întreruperea temporară a dasatinib sau prin reducerea dozei.

Hemoragii

Dintre pacienții cu LMC în fază cronică (n=548), 5 pacienți (1%) tratați cu dasatinib au prezentat hemoragii de grad 3 sau 4. În studiile clinice la pacienți cu LMC în fază avansată tratați cu doza recomandată de dasatinib (n=304), la 1% din pacienți s-au produs hemoragii severe la nivelul sistemului nervos central (SNC). Un caz a fost letal și a fost asociat cu trombocitopenie de grad 4 conform criteriilor de toxicitate comune (CTC). Hemoragii gastro-intestinale de grad 3 sau 4 s-au produs la 6% din pacienții cu LMC în fază avansată și au necesitat în general întreruperea tratamentului și transfuzii. Alte hemoragii de grad 3 sau 4 s-au produs la 2% din pacienții cu LMC în fază avansată. Majoritatea reacțiilor adverse legate de sângerări la acești pacienți au fost de obicei asociate cu trombocitopenia de grad 3 sau 4 (vezi pct. 4.8). În plus, testarea trombocitelor *in vitro* și *in vivo* sugerează faptul că tratamentul cu dasatinib afectează reversibil activarea trombocitelor.

Este necesară precauție dacă pacienții trebuie să ia medicamente care inhibă funcția trombocitelor sau anticoagulante.

Retenția de fluide

Dasatinib este asociat cu retenția de fluide. În studiul clinic de fază III la pacienți nou diagnosticați cu LMC în fază cronică, retenția de fluide de grad 3 sau 4 a fost raportată la 13 pacienți (5%) în grupul de tratament cu dasatinib și la 2 pacienți (1%) în cel tratat cu imatinib după o perioadă de monitorizare de minim 60 luni (vezi pct. 4.8). La toți pacienții cu LMC în fază cronică tratați cu dasatinib, retenția de fluide severă a apărut la 32 de pacienți (6%) tratați cu dasatinib în doza recomandată (n=548). În studiile clinice la pacienți cu LMC în fază avansată sau LAL Ph+ tratați cu dasatinib în doza recomandată

(n=304), retenția de fluide de grad 3 sau 4 a fost raportată la 8% din pacienți, incluzând revărsate pleurale sau pericardice de grad 3 sau 4 raportate la 7% și, respectiv, 1% din pacienți. La acești pacienți, edemul pulmonar de grad 3 sau 4 și hipertensiunea arterială pulmonară au fost raportate fiecare la 1% din pacienți.

Pacienții care dezvoltă simptome ce sugerează revărsat pleural, cum ar fi dispneea sau tusea seacă trebuie evaluați prin radiografie pulmonară. Revărsatul pleural de grad 3 sau 4 poate necesita toracocenteză și terapie cu oxigen. Cazurile de reacții adverse de retenție de fluide au fost de obicei gestionate cu măsuri suportive ce includ diureticele și scurte tratamente cu steroizi (vezi pct. 4.2 și 4.8). Pacienții în vârstă de 65 de ani și peste, au o probabilitate mai mare decât cei tineri de a prezenta revărsat pleural, dispnee, tuse, revărsat pericardic și insuficiență cardiacă congestivă și trebuie monitorizați riguros.

Hipertensiunea arterială pulmonară (HTAP)

HTAP (hipertensiune arterială pulmonară precapilară confirmată prin cateterizarea inimii drepte) a fost diagnosticată în asociere cu tratamentul cu dasatinib (vezi pct. 4.8). În aceste cazuri, HTAP a fost diagnosticată după inițierea tratamentului cu dasatinib, inclusiv după mai mult de un an de tratament.

Înainte de inițierea tratamentului cu dasatinib, pacienții trebuie să fie evaluați în vederea detectării unor semne și simptome ale unei afecțiuni cardiopulmonare subiacente. Odată cu inițierea tratamentului, o ecografie cardiacă trebuie efectuată fiecărui pacient care prezintă simptome de afecțiune cardiacă și trebuie avută în vedere la pacienții cu factori de risc pentru afecțiune cardiacă sau pulmonară. Pacienții care prezintă dispnee și fatigabilitate după inițierea tratamentului trebuie să fie evaluați pentru etiologiile frecvente, incluzând revărsatul pleural, edemul pulmonar, anemia sau infiltratul pulmonar. În conformitate cu recomandările privind conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse non-hematologice (vezi pct. 4.2), doza administrată de dasatinib trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt pe durata acestei evaluări. Diagnosticul de HTAP trebuie avut în vedere în cazul în care nu are loc nicio ameliorare odată cu reducerea dozei sau întreruperea tratamentului sau nu se stabilește o altă etiologie. Abordarea diagnosticului trebuie să urmeze ghidurile standard de practică. Tratamentul cu medicamentul dasatinib trebuie oprit definitiv în situația în care afecțiunea HTAP este confirmată medical.

Monitorizarea trebuie să urmeze ghidurile standard de practică. La unii pacienți cu HTAP tratați cu dasatinib a fost observată o ameliorare a parametrilor clinici și hemodinamici după oprirea administrării tratamentului cu dasatinib.

Prelungirea intervalului QT

Datele obținute *in vitro* sugerează că dasatinib are potențialul de a prelungi repolarizarea cardiacă ventriculară (Intervalul QT) (vezi pct. 5.3). La 258 pacienți tratați cu dasatinib și 258 pacienți tratați cu imatinib, cu o perioadă de monitorizare de minim 60 luni, înrolați în studiul de fază III la pacienți nou diagnosticați cu LMC în fază cronică, 1 pacient (< 1%) din fiecare grup a prezentat prelungirea intervalului QTc raportată ca reacție adversă. Modificările mediane ale QTcF față de valorile de la momentul inițial au fost 3,0 msec la pacienții tratați cu dasatinib comparativ cu 8,2 msec la pacienții tratați cu imatinib. Un pacient (< 1%) din fiecare grup a prezentat QTcF > 500 msec. La 865 pacienți cu leucemie tratați cu dasatinib în studiile clinice de fază II, modificările medii față de valorile inițiale ale intervalului QTc folosind metoda Fridericia (QTcF) au fost de 4 - 6 msec; intervalele de încredere superioare 95% pentru toate modificările medii față de valorile inițiale au fost < 7 msec (vezi pct. 4.8). Din cei 2182 pacienți cu rezistență sau intoleranță la terapia anterioară cu imatinib la care s-a administrat dasatinib în studii clinice, 15 (1%) au prezentat prelungirea QTc raportată ca reacție adversă. Douăzeci și unu dintre pacienți (1%) au avut QTcF > 500 msec.

Dasatinib trebuie administrat cu precauție la pacienții care au avut sau pot dezvolta prelungirea QTc. Aceștia includ pacienții cu hipopotasemie sau hipomagneziemie, pacienții cu sindrom de QT prelungit congenital, pacienții care iau medicamente antiaritmice sau alte medicamente ce duc la prelungirea QT și care urmează tratament cu antraciclină în doze cumulative mari. Hipopotasemia sau hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea dasatinibului.

Reacții adverse cardiace

Dasatinib a fost investigat într-un studiu clinic randomizat la 519 pacienți nou diagnosticați cu LMC în fază cronică și care a înrolat pacienți cu afecțiune cardiacă preexistentă. Reacțiile adverse cardiace de tip insuficiență cardiacă congestivă/disfuncție cardiacă, revărsat pericardic, aritmii, palpitații, prelungirea intervalului QT și infarct miocardic (inclusiv letal) au fost raportate la pacienții tratați cu dasatinib. Reacțiile adverse cardiace au fost mai frecvente la pacienți cu factori de risc sau antecedente de boală cardiacă. Pacienții cu factori de risc (de ex. hipertensiune, hiperlipidemie, diabet zaharat) sau antecedente de boală cardiacă (de ex. intervenție coronariană percutană în antecedente, boală coronariană diagnosticată) trebuie supravegheați atent pentru semnele sau simptomele clinice sugestive pentru disfuncție cardiacă, precum durere toracică, dispnee și diaforeză.

Dacă apar aceste semne sau simptome clinice, se recomandă ca medicii să întrerupă administrarea dasatinib și să ia în considerare necesitatea unui tratament alternativ specific pentru LMC. După rezolvare, se va efectua o evaluare funcțională înainte de reluarea tratamentului cu dasatinib. Tratamentul cu dasatinib poate fi reluat în doza inițială în cazul reacțiilor adverse ușoare/moderate (\leq grad 2) și la primul nivel de reducere a dozei în cazul reacțiilor adverse severe (\geq grad 3) (vezi pct. 4.2). Pacienții la care se continuă tratamentul trebuie monitorizați periodic.

Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare necontrolate sau semnificative nu au fost incluși în studiile clinice.

Microangiopatia trombotică (MAT)

Inhibitorii tirozin kinazei BCR-ABL au fost asociați cu microangiopatia trombotică (MAT), inclusiv cazuri individuale raportate pentru dasatinib (vezi pct. 4.8). Dacă apar modificări de laborator sau clinice asociate cu MAT la un pacient tratat cu dasatinib, tratamentul cu dasatinib trebuie oprit și trebuie efectuată evaluarea completă pentru MAT, inclusiv determinarea activității ADAMTS13 și a anticorpilor anti-ADAMTS13. Dacă valoarea anticorpilor anti-ADAMTS13 este crescută, împreună cu o activitate ADAMTS13 scăzută, nu trebuie reluat tratamentul cu dasatinib.

Reactivarea hepatitei B

Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții purtători cronici ai acestui virus, după ce li s-au administrat inhibitori ai tirozin kinazei BCR-ABL. Unele cazuri s-au soldat cu insuficiență hepatică acută sau cu hepatită fulminantă, ducând la transplant hepatic sau având consecințe letale.

Înainte de inițierea tratamentului cu Dasatinib KRKA, pacienții trebuie testați pentru infecția cu VHB. Este necesară consultarea unor specialiști în boli hepatice și în tratarea hepatitei B înainte de inițierea tratamentului la pacienții la care s-a depistat serologie pozitivă a hepatitei B (inclusiv la cei cu boală activă) și la pacienții care prezintă test pozitiv pentru infecția cu VHB în timpul tratamentului. Purtătorii de VHB care necesită tratament cu Dasatinib KRKA trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea de semne și simptome ale infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia (vezi pct. 4.8).

Efecte asupra creșterii și dezvoltării la copii și adolescenți

În cadrul studiilor cu dasatinib derulate la copii și adolescenți cu LMC Ph⁺-FC cu rezistență/intoleranță la imatinib și la copii și adolescenți cu LMC Ph⁺-FC netratați anterior, după o perioadă de cel puțin 2 ani de tratament au fost raportate evenimente adverse legate de tratament asociate cu creșterea și dezvoltarea osoasă la 6 (4,6%) pacienți, unul dintre aceste evenimente fiind sever ca intensitate (retard de creștere de grad 3). Aceste 6 cazuri au inclus cazuri de fuziune epifizeală întârziată, osteopenie, retard de creștere și ginecomastie (vezi pct. 5.1). Aceste rezultate sunt dificil de interpretat în contextul afecțiunilor cronice de tipul LMC și impun monitorizarea de lungă durată.

În cadrul studiilor clinice cu dasatinib în asociere cu chimioterapie derulate la copii și adolescenți nou diagnosticați cu LAL Ph⁺, după o perioadă de maxim 2 ani de tratament au fost raportate evenimente adverse legate de tratament asociate cu creșterea și dezvoltarea osoasă la 1 (0,6%) pacient. Acest caz a fost o osteopenie de grad 1.

În studiile clinice a fost observată o întârziere a creșterii la copiii și adolescenții tratați cu dasatinib (vezi

punctul 4.8). Este recomandată monitorizarea creșterii și dezvoltării osoase la copii și adolescenți.

Excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Fiecare comprimat filmat conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Substanțe active care pot crește concentrațiile plasmatice de dasatinib

Studiile *in vitro* sugerează că dasatinib este un substrat CYP3A4. Utilizarea concomitentă a dasatinib și a medicamentelor sau substanțelor care pot inhiba CYP3A4 (de ex. ketoconazol, itraconazol, eritromicină, claritromicină, ritonavir, telitromicină, suc de grapefruit) poate crește expunerea la dasatinib. Așadar, la pacienții tratați cu dasatinib, administrarea sistemică a unui inhibitor puternic al CYP3A4 nu este recomandată (vezi pct. 4.2).

La concentrații clinic relevante, legarea dasatinib de proteinele plasmatice este de aproximativ 96% conform experimentelor *in vitro*. Nu au fost efectuate studii de evaluare a interacțiunii dasatinib cu alte medicamente care se leagă de proteine. Nu este cunoscut potențialul de deplasare și relevanța clinică a acestuia.

Substanțe active care pot scădea concentrațiile plasmatice de dasatinib

Când dasatinib a fost administrat după 8 administrări zilnice, seara, a 600 mg rifampicină, un inductor puternic de CYP3A4, ASC a dasatinib a scăzut cu 82%. Alte medicamente ce induc activitatea CYP3A4 (de ex. dexametazona, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital sau preparate din plante medicinale ce conțin *Hypericum perforatum*, cunoscută și ca sunătoare) pot crește, de asemenea, metabolizarea și pot scădea concentrațiile plasmatice de dasatinib. Așadar, nu este recomandată utilizarea concomitentă a dasatinibului cu inductori puternici de CYP3A4. La pacienții care au indicație de tratament cu rifampicină sau cu alți inductori CYP3A4, trebuie folosite medicamente alternative cu potențial mai redus de inducție enzimatică. Este permisă administrarea concomitentă de dexametazonă, un inductor slab al CYP3A4, cu dasatinib; ASC pentru dasatinib este estimat să scadă cu aproximativ 25% în cazul administrării concomitente de dexametazonă, care nu este probabil să fie clinic semnificativ.

Antagoniști de histamină-2 și inhibitori ai pompei de protoni

Supresia pe termen lung a secreției acide gastrice de către antagoniștii H₂ sau inhibitorii pompei de protoni (de exemplu famotidină și omeprazol) poate reduce expunerea la dasatinib. Într-un studiu cu doză unică la subiecți sănătoși, administrarea de famotidină cu 10 ore înainte de doza unică de dasatinib a scăzut expunerea la dasatinib cu 61%. Într-un studiu cu 14 subiecți sănătoși, administrarea unei doze unice de 100 mg dasatinib la 22 de ore după 4 zile de administrare a unei doze de 40 mg omeprazol, la starea de echilibru, a redus ASC a dasatinib cu 43% și C_{max} a dasatinib cu 42%. Utilizarea antiacidelor trebuie avută în vedere în locul antagoniștilor H₂ sau inhibitorilor pompei de protoni la pacienții care urmează terapie cu dasatinib (vezi pct. 4.4).

Antiacide

Datele non-clinice demonstrează că solubilitatea dasatinib este dependentă de pH. La subiecții sănătoși, utilizarea concomitentă a hidroxidului de aluminiu/hidroxid magneziu cu dasatinib a redus ASC a dozei unice de dasatinib cu 55% și C_{max} cu 58%. Totuși, când antiacidele au fost administrate cu 2 ore înainte de doza unică de dasatinib, nu s-au observat modificări semnificative ale concentrației sau expunerii dasatinib. Astfel, antiacidele pot fi administrate cu cel puțin 2 ore înainte sau cu 2 ore după dasatinib (vezi pct. 4.4).

Substanțe active cărora dasatinib le poate modifica concentrațiile plasmatice

Utilizarea concomitentă a dasatinib și a unui substrat CYP3A4 poate crește expunerea la substratul

CYP3A4. Într-un studiu la subiecți sănătoși, o doză unică de 100 mg dasatinib a crescut ASC și expunerea C_{max} la simvastatin, un substrat CYP3A4 cunoscut, cu 20 și, respectiv 37%. Nu poate fi exclus că efectul este mai mare după doze multiple de dasatinib. Așadar, substraturile CYP3A4 cunoscute cu indice terapeutic îngust (de ex. astemizol, terfenadină, cisapridă, pimozidă, quinidină, bepridil sau alcaloizi din ergot [ergotamină, dihidroergotamină]) trebuie administrate cu precauție la pacienții tratați cu dasatinib (vezi pct. 4.4).

Datele *in vitro* indică un potențial risc de interacțiune cu substraturile CYP2C8, cum ar fi glitazonele.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Atât bărbații activi sexual, cât și femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

Sarcina

Pe baza experienței la om, se suspectează faptul că dasatinib determină malformații congenitale inclusiv defecte de tub neural și efecte farmacologice dăunătoare asupra fătului în cazul administrării în timpul sarcinii. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Dasatinib KRKA nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu dasatinib. Dacă Dasatinib KRKA se folosește în timpul sarcinii, pacienta trebuie informată despre potențialele riscuri asupra fătului.

Alăptarea

Există informații insuficiente/limitate cu privire la excreția dasatinib în laptele matern uman sau animal. Datele fizico-chimice și farmacodinamice/toxicologice disponibile sugerează excreția de dasatinib în laptele matern și riscul asupra sugarului nu poate fi exclus. Alăptarea trebuie oprită în timpul tratamentului cu Dasatinib KRKA.

Fertilitatea

În studiile la animale, fertilitatea șobolanilor masculi și femele nu a fost afectată de tratamentul cu dasatinib (vezi pct. 5.3). Medicii și alți furnizori de asistență medicală trebuie să consilieze pacienții de vârstă corespunzătoare cu privire la efectele posibile ale Dasatinib KRKA asupra fertilității, iar această consiliere poate include recomandarea conservării de material seminal.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Dasatinib KRKA are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că pot prezenta reacții adverse cum ar fi amețeli sau vedere încețoșată în timpul tratamentului cu dasatinib. Așadar, trebuie recomandată precauție la conducerea autovehiculelor sau la folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Datele descrise mai jos reflectă expunerea la dasatinib ca terapie cu un singur agent la toate dozele testate în cadrul studiilor clinice (N=2900), care au inclus 324 de pacienți adulți nou diagnosticați cu LMC în fază cronică, 2388 de pacienți adulți cu LMC în fază avansată sau cronică, cu rezistență sau intoleranță la imatinib sau cu LAL Ph+ și 188 de pacienți copii și adolescenți. La 2712 pacienți adulți cu LMC în fază cronică, cu LMC în fază avansată sau cu LAL Ph+ , durata mediană a tratamentului a fost de 19,2 luni (interval 0-93,2 luni).

În cadrul unui studiu randomizat la pacienți cu LMC în fază cronică nou diagnosticată, durata mediană a

tratamentului a fost de aproximativ 60 de luni. Durata mediană a tratamentului la 1618 pacienți adulți cu LMC în fază cronică a fost de 29 luni (interval 0-92,9 luni). Durata mediană a tratamentului la 1.094 pacienți adulți cu LMC în fază avansată sau cu LAL Ph+ a fost de 6,2 luni (interval 0-93,2 luni). La cei 188 de pacienți din studiile derulate la copii și adolescenți, durata mediană a tratamentului a fost de 26,3 luni (interval 0- 99,6 luni). În subgrupul de 130 de copii și adolescenți cu LMC în fază cronică tratați cu dasatinib, durata mediană a tratamentului a fost de 42,3 luni (interval 0,1-99,6 luni).

Majoritatea pacienților tratați cu dasatinib au avut la un moment dat reacții adverse. În cadrul populației totale de 2712 subiecți adulți tratați cu dasatinib, 520 (19%) au prezentat reacții adverse care au determinat întreruperea tratamentului.

Profilul general de siguranță al dasatinib la copii și adolescenți cu LMC Ph+-FC a fost similar cu cel observat la populația de pacienți adulți, indiferent de forma farmaceutică, cu excepția faptului că la copii și adolescenți nu au fost raportate cazuri de revărsat pericardic, revărsat pleural, edem pulmonar sau hipertensiune pulmonară. Dintre cei 130 de copii și adolescenți cu LMC-FC tratați cu dasatinib, 2 (1,5%) au prezentat reacții adverse care au determinat întreruperea tratamentului.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse, cu excepția rezultatelor anormale ale testelor de laborator, au fost raportate la pacienți tratați în studiile clinice cu dasatinib ca terapie cu un singur agent și din experiența după punerea pe piață (Tabelul 5). Aceste reacții sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și pe frecvență. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile după punerea pe piață).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității

Tabelul 5: Rezumat tabelar al reacțiilor adverse

Infecții și infestări	
<i>Foarte frecvente</i>	infecții (inclusiv bacteriene, virale, fungice, nespecifice)
<i>Frecvente</i>	pneumonie (inclusiv bacteriană, virală și fungică), infecție/inflamație a tractului respirator superior, infecție herpetică virală (inclusiv cu citomegalovirus-CMV), enterocolită, sepsis (inclusiv cazuri mai puțin frecvente cu evoluție letală)
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	reactivare a hepatitei B
Tulburări hematologice și limfatic	
<i>Foarte frecvente</i>	mielosupresie (inclusiv anemie, neutropenie, trombocitopenie)
<i>Frecvente</i>	neutropenie febrilă
<i>Mai puțin frecvente</i>	limfadenopatie, limfopenie
<i>Rare</i>	aplazie pură eritocitară
Tulburări ale sistemului imunitar	
<i>Mai puțin frecvente</i>	hipersensibilitate (inclusiv eritem nodos)
<i>Rare</i>	șoc anafilactic
Tulburări endocrine	
<i>Mai puțin frecvente</i>	hipotiroidie
<i>Rare</i>	hipertiroidie, tiroidită
Tulburări metabolice și de nutriție	
<i>Frecvente</i>	tulburări de apetit alimentar ^a , hiperuricemie

<i>Mai puțin frecvente</i>	sindrom de liză tumorală, deshidratare, hipoalbuminemie, hipercolesterolemie
<i>Rare</i>	diabet zaharat
Tulburări psihice	
<i>Frecvente</i>	depresie, insomnie
<i>Mai puțin frecvente</i>	anxietate, stare de confuzie, labilitate afectivă, scăderea libidoului
Tulburări ale sistemului nervos	
<i>Foarte frecvente</i>	cefalee
<i>Frecvente</i>	neuropatie (inclusiv neuropatie periferică), amețeli, disgeuzie, somnolență
<i>Mai puțin frecvente</i>	sângerări la nivelul SNC ^{a,b} , sincopă, tremor, amnezie, tulburări de echilibru
<i>Rare</i>	accident cerebrovascular, accident ischemic tranzitor, convulsii, nevrită optică, paralizia nervului VII, demență, ataxie
Tulburări oculare	
<i>Frecvente</i>	tulburări de vedere (inclusiv perturbarea vederii, vedere încețoșată și scăderea acuității vizuale), xeroftalmie
<i>Mai puțin frecvente</i>	afectare a vederii, conjunctivită, fotofobie, hiperlacrimație
Tulburări acustice și vestibulare	
<i>Frecvente</i>	tinitus
<i>Mai puțin frecvente</i>	pierderea auzului, vertij
Tulburări cardiace	
<i>Frecvente</i>	insuficiență cardiacă congestivă/disfuncție cardiacă ^c , revărsat pericardic [*] , aritmie, (inclusiv tahicardie), palpitații
<i>Mai puțin frecvente</i>	infarct miocardic (inclusiv cu rezultat letal) [*] , prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă [*] , pericardită, aritmie ventriculară (inclusiv tahicardie ventriculară), angină pectorală, cardiomegalie, anomalii ale undei T pe electrocardiogramă, creșterea valorilor troponinei
<i>Rare</i>	cord pulmonar, miocardită, sindrom coronarian acut, stop cardiac, prelungirea intervalului PR pe electrocardiogramă, boală coronariană, pleuropericardită
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	fibrilație atrială/flutter atrial
Tulburări vasculare	
<i>Foarte frecvente</i>	hemoragii ^d
<i>Frecvente</i>	hipertensiune arterială, eritem facial tranzitor
<i>Mai puțin frecvente</i>	hipotensiune arterială, tromboflebită, tromboză
<i>Rare</i>	tromboză venoasă profundă, embolie, livedo reticularis
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	microangiopatie trombotică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
<i>Foarte frecvente</i>	revărsat pleural [*] , dispnee
<i>Frecvente</i>	edem pulmonar [*] , hipertensiune pulmonară [*] , infiltrație pulmonară, pneumonită, tuse
<i>Mai puțin frecvente</i>	hipertensiune arterială pulmonară, bronhospasm, astm bronșic
<i>Rare</i>	embolie pulmonară, sindrom de detresă respiratorie acută
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	pneumopatie interstițială
Tulburări gastro-intestinale	

<i>Foarte frecvente</i>	diaree, vărsături, greață, durere abdominală
<i>Frecvente</i>	hemoragii gastro-intestinale*, colită (inclusiv colită neutropenică), gastrită, inflamație a mucoaselor (inclusiv mucozită/stomatită), dispepsie, distensie abdominală, constipație, afecțiuni ale țesuturilor moi ale cavității bucale
<i>Mai puțin frecvente</i>	pancreatită (inclusiv pancreatită acută), ulcer gastro-intestinal superior, esofagită, ascită*, fisură anală, disfagie, boală de reflux gastroesofagian
<i>Rare</i>	gastroenteropatie cu pierdere de proteine, ocluzie intestinală, fistulă anală
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	hemoragii gastro-intestinale letale*
Tulburări hepatobiliare	
<i>Mai puțin frecvente</i>	hepatită, colecistită, colelatază
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
<i>Foarte frecvente</i>	erupții cutanate tranzitorii ^e
<i>Frecvente</i>	alopecie, dermatită (inclusiv eczemă), prurit, acnee, xeroză cutanată, urticarie, hiperhidroză
<i>Mai puțin frecvente</i>	dermatoză neutrofilică, reacții de fotosensibilizare, tulburări de pigmentare, paniculită, ulceratii ale pielii, afecțiuni eruptive buloase, afecțiuni ale unghiilor, sindrom eritrodizesteziac palmo-plantar, afecțiuni ale firului de păr
<i>Rare</i>	vasculită leucocitoclastică, fibroză cutanată
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Stevens-Johnson syndrome ^f
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
<i>Foarte frecvente</i>	durere musculo-scheletică ^g
<i>Frecvente</i>	artralgie, mialgie, slăbiciune musculară, rigiditate musculo-scheletică, spasm muscular
<i>Mai puțin frecvente</i>	rabdomioliză, osteonecroză, inflamație musculară, tendinită, artrită
<i>Rare</i>	fuziune epifizeală întârziată ^h , retard de creștere ^h
Tulburări renale și ale căilor urinare	
<i>Mai puțin frecvente</i>	disfuncție renală (inclusiv insuficiența renală), urinare frecventă, proteinurie
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	sindrom nefrotic
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală	
<i>Rare</i>	avort
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
<i>Mai puțin frecvente</i>	ginecomastie, tulburări menstruale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
<i>Foarte frecvente</i>	edem periferic ⁱ , fatigabilitate, pirexie, edem facial ^j
<i>Frecvente</i>	astenție, durere, durere toracică, edem generalizat ^{*k} , frisoane
<i>Mai puțin frecvente</i>	stare generală de rău, alt edem superficial ^l
<i>Rare</i>	tulburări de mers
Investigații diagnostice	
<i>Frecvente</i>	creșterea în greutate, scăderea în greutate
<i>Mai puțin frecvente</i>	creșterea creatin-fosfokinazei serice, creșterea valorii gamma-glutamilttransferazei
Leziuni, otrăviri și complicații procedurale	
<i>Frecvente</i>	contuzii

^a Include scăderea apetitului alimentar, apariția precoce a senzației de sațietate, creșterea apetitului alimentar.

^b Includ hemoragiile la nivelul sistemului nervos central, hematom cerebral, hemoragii cerebrale, hematom

extradural, hemoragii intracraniene, accident vascular cerebral hemoragic, hemoragii subarahnoidiene, hematom subdural și hemoragii subdurale.

^c Incluz creșterea peptidului natriuretic cerebral, disfuncție ventriculară, disfuncție de ventricul stâng, disfuncție de ventricul drept, insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă acută, insuficiență cardiacă cronică, insuficiență cardiacă congestivă, cardiomiopatie, cardiomiopatie congestivă, disfuncție diastolică, scăderea fracției de ejeecție și insuficiență ventriculară, insuficiență de ventricul stâng, insuficiență de ventricul drept și hipokinezie ventriculară.

^d Excluz hemoragiile gastro-intestinale și hemoragiile de la nivelul SNC; aceste reacții adverse sunt raportate la tulburări gastro-intestinale și respectiv la tulburări ale sistemului nervos.

^e Incluz erupții medicamentoase, eritem, eritem polimorf, eritroză, erupții cutanate exfoliative, eritem generalizat, erupții cutanate genitale, urticarie la cald, milium, miliaria, psoriazis pustulos, erupții cutanate, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate foliculare, erupții cutanate generalizate, erupții cutanate maculare, erupții cutanate maculo-papuloase, erupții cutanate papuloase, erupții cutanate pruriginoase, erupții cutanate pustuloase, erupții cutanate veziculoase, exfoliere cutanată, iritație cutanată, erupție cutanată toxică, urticarie veziculoasă și erupție cutanată vasculitică.

^f În experiența după punerea pe piață, au fost raportate cazuri individuale de sindrom Stevens-Johnson. Nu s-a putut stabili dacă aceste reacții adverse cutaneo-mucoase sunt direct corelate cu tratamentul cu dasatinib sau cu alte medicamente administrate concomitent.

^g Durere musculo-scheletică raportată în timpul sau după oprirea tratamentului.

^h Reacții raportate ca frecvente în studiile la copii și adolescenți.

ⁱ Edem gravitațional, edem localizat, edem periferic.

^j Edem conjunctival, edem ocular, tumefierea ochiului, edem al pleoapei, edem facial, edem al buzelor, edem macular, edem al cavității orale, edem orbital, edem periorbital, tumefierea feței.

^k Supraîncărcare volemică, retenție de fluide, edem gastro-intestinal, edem generalizat, tumefiere periferică, edem, edem asociat bolii cardiace, revărsat perinefretic, edem asociat procedurilor, edem visceral.

^l Tumefierea zonei genitale, edem al locului de incizie, edem genital, edem penian, tumefiere peniană, edem scrotal, tumefierea pielii, tumefiere testiculară, tumefiere vulvovaginală.

^{*} Pentru detalii suplimentare, vezi secțiunea "Descrierea reacțiilor adverse selectate".

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Mielosupresie

Tratamentul cu Dasatinib KRKA este asociat cu anemie, neutropenie și trombocitopenie. Apariția lor este mai precoce și mai frecventă la pacienții cu LMC în fază avansată sau LAL Ph+, decât la cei cu LMC în fază cronică (vezi pct. 4.4).

Sângerări

Sângerările ca reacții adverse legate de medicație, de la peteșii și epistaxis până la hemoragii gastro-intestinale de grad 3 sau 4 și sângerări la nivelul SNC, au fost raportate la pacienții care au luat dasatinib (vezi pct. 4.4).

Retenție de fluide

Diverse reacții adverse ca revărsatele pleurale, ascita, edemul pulmonar și revărsatul pericardic asociat sau nu cu edem superficial pot fi descrise colectiv ca „retenție de fluide”. În studiul efectuat la pacienții nou diagnosticați cu LMC în fază cronică, după o perioadă de monitorizare de minim 60 luni, reacțiile adverse de tip retenție de fluide asociată tratamentului cu dasatinib au inclus revărsat pleural (28%), edem superficial (14%), hipertensiune arterială pulmonară (5%), edem generalizat (4%) și revărsat pericardic (4%). Insuficiența cardiacă congestivă/disfuncția cardiacă și edemul pulmonar au fost raportate la < 2% dintre pacienți.

Rata cumulativă a revărsatului pleural asociat tratamentului cu dasatinib (de orice grad) în timp a fost de 10% la 12 luni, de 14% la 24 de luni, de 19% la 36 de luni, de 24% la 48 de luni și de 28% la 60 de luni. Un număr total de 46 de pacienți tratați cu dasatinib au avut revărsat pleural recurent. Un număr de 17 pacienți au avut 2 reacții adverse distincte, 6 au avut 3 reacții adverse, 18 au avut 4 - 8 reacții adverse și 5 au avut > 8 episoade de revărsat pleural.

Intervalul median de timp până la apariția primei reacții adverse de tip revărsat pleural de grad 1 sau 2 asociat tratamentului cu dasatinib a fost de 114 săptămâni (interval: 4 - 299 săptămâni). Mai puțin de 10% dintre pacienții cu această reacție adversă au avut revărsat pleural sever (de grad 3 sau 4) asociat

tratamentului cu dasatinib. Intervalul median de timp până la prima reacție adversă de tip revărsat pleural de grad ≥ 3 asociat tratamentului cu dasatinib a fost de 175 săptămâni (interval: 114 – 274 săptămâni). Durata mediană a revărsatului pleural asociat dasatinib (de orice grad) a fost de 283 de zile (~40 săptămâni).

Revărsatul pleural a fost de obicei reversibil și gestionat prin întreruperea tratamentului cu Dasatinib KRKA și utilizarea diureticelor sau a altor măsuri suportive adecvate (vezi pct. 4.2 și 4.4). Dintre pacienții tratați cu dasatinib care au avut revărsat pleural asociat tratamentului (n=73), la 45 (62%) s-a întrerupt administrarea și la 30 (41%) s-a redus doza. În plus, 34 (47%) au utilizat diuretice, 23 (32%) au utilizat corticosteroizi și 20 (27%) au utilizat și corticosteroizi și diuretice. La 9 (12%) pacienți s-a efectuat toracocenteză în scop terapeutic.

O proporție de 6% dintre pacienții tratați cu dasatinib au întrerupt tratamentul din cauza revărsatului pleural asociat medicamentului. Revărsatul pleural nu a afectat probabilitatea ca pacienții să obțină un răspuns. Dintre pacienții tratați cu dasatinib care au avut revărsat pleural, 96% au obținut un RCyCc, 82% au obținut un RMM, iar 50% au obținut un RM 4.5 în pofida întreruperii administrării sau a ajustării dozei.

Vezi pct. 4.4 pentru informații suplimentare privind pacienții cu LMC în fază cronică și cu LMC în fază avansată sau LAL Ph+.

Hipertensiunea arterială pulmonară (HTAP)

HTAP (hipertensiune arterială pulmonară precapilară confirmată prin cateterizarea inimii drepte) a fost raportată în asociere cu tratamentul cu medicamentul dasatinib. În aceste cazuri, HTAP a fost raportată după inițierea tratamentului cu dasatinib, inclusiv după mai mult de un an de tratament. Pacienții cu HTAP diagnosticată în timpul tratamentului cu dasatinib își administrau frecvent medicație concomitentă sau prezentau comorbidități pe lângă afecțiunea malignă subiacentă. Ameliorarea parametrilor clinici și hemodinamici a fost observată la pacienții cu HTAP după întreruperea tratamentului cu dasatinib.

Prelungirea intervalului QT

În studiul de fază III care a înrolat pacienți nou diagnosticați cu LMC în fază cronică, un pacient (< 1%) din grupul de pacienți tratați cu dasatinib a avut QTcF > 500 msec după o perioadă de monitorizare de minim 12 luni (vezi pct. 4.4). Nu au fost raportate alte cazuri de pacienți cu QTcF > 500 msec după o perioadă de monitorizare de minim 60 luni.

În 5 studii clinice de fază II care au înrolat pacienți cu rezistență sau intoleranță la terapia anterioară cu imatinib, ECG efectuate în mod repetat la momentul inițial și în timpul tratamentului au fost obținute la momente de timp predefinite și interpretate centralizat pentru 865 pacienți tratați cu dasatinib 70 mg de două ori pe zi. Intervalul QT a fost corectat pentru frecvența cardiacă prin metoda Fridericia.

La toate repererele de timp post-doză în ziua 8, modificările medii față de momentul inițial ale intervalului QTcF au fost 4 -6 msec, cu limite superioare ale intervalului de încredere 95% asociat < 7 msec. Dintre cei 2182 pacienți cu rezistență sau intoleranță la terapia anterioară cu imatinib, tratați cu dasatinib în studiile clinice, 15 (1%) au avut prelungiri ale QTc raportate ca reacție adversă. Douăzeci și unu de pacienți (1%) au prezentat QTcF > 500 msec (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse cardiace

Pacienții cu factori de risc sau antecedente de boală cardiacă trebuie monitorizați atent pentru semne și simptome sugestive de disfuncție cardiacă și trebuie evaluați și tratați corespunzător (vezi pct. 4.4).

Reactivarea hepatitei B

A fost raportată reactivarea hepatitei B în asociere cu utilizarea de inhibitori ai tirozin kinazei BCR-ABL. Unele cazuri s-au soldat cu insuficiență hepatică acută sau cu hepatită fulminantă, ducând la transplant hepatic sau având consecințe letale (vezi pct. 4.4).

În studiul de fază III de optimizare a dozei la pacienți cu LMC în fază cronică cu rezistență sau intoleranță la terapia anterioară cu imatinib (durata mediană a tratamentului 30 luni), incidența revărsatului pleural și a insuficienței cardiace congestive/disfuncției cardiace a fost mai scăzută la pacienții tratați cu dasatinib 100 mg o dată pe zi decât la cei tratați cu dasatinib 70 mg de două ori pe zi. Mielosupresia a fost, de asemenea, raportată mai puțin frecvent în grupul de tratament cu 100 mg o dată pe zi (vezi Anormalități

ale testelor de laborator mai jos). Durata mediană a terapiei în grupul de tratament cu 100 mg o dată pe zi a fost de 37 de luni (interval 1-91 luni). Ratele cumulate ale reacțiilor adverse selecționate raportate pentru doza inițială recomandată de 100 mg o dată pe zi sunt prezentate în Tabelul 6a.

Tabelul 6a: Reacții adverse selectate raportate într-un studiu de fază III de optimizare a dozei (LMC în fază cronică cu intoleranță sau rezistență la imatinib)^a

	Monitorizare de minimum 2 ani		Monitorizare de minimum 5 ani		Monitorizare de minimum 7 ani	
	Toate gradele	Grad 3/4	Toate gradele	Grad 3/4	Toate gradele	Grad 3/4
Termenul preferat	Procent (%) din pacienți					
Diaree	27	2	28	2	28	2
Retenție de fluide	34	4	42	6	48	7
Edem superficial	18	0	21	0	22	0
Revărsat pleural	18	2	24	4	28	5
Edem generalizat	3	0	4	0	4	0
Revărsat pericardic	2	1	2	1	3	1
Hipertensiune pulmonară	0	0	0	0	2	1
Hemoragii	11	1	11	1	12	1
Sângerări gastrointestinale	2	1	2	1	2	1

^a Rezultate ale studiului de fază III de optimizare a dozei raportate pentru populația de pacienți tratați cu doza inițială recomandată de 100 mg o dată pe zi (n=165)

În studiul de fază III de optimizare a dozei la pacienți cu LMC în fază avansată și LAL Ph+, durata mediană a tratamentului a fost de 14 luni pentru LMC în fază accelerată, 3 luni pentru LMC în fază blastică mieloidă, 4 luni pentru LMC în fază blastică limfoidă și 3 luni pentru LAL Ph+). Reacțiile adverse selectate raportate pentru doza inițială recomandată de 140 mg o dată pe zi sunt prezentate în Tabelul 6b. De asemenea, a fost investigată o schemă terapeutică de administrare a unei doze de 70 mg de două ori pe zi. Schema cu administrarea unei doze de 140 mg o dată pe zi a demonstrat un profil comparabil de eficacitate cu cel de administrare a unei doze de 70 mg de două ori pe zi, având însă un profil de siguranță mai favorabil.

Tabelul 6b: Reacții adverse selectate raportate în studiul de fază III de optimizare a dozei: LMC în fază avansată și LAL Ph+^a

Termenul preferat	140 mg o dată pe zi n = 304	
	Toate gradele	Gradele 3/4
	Procent (%) din pacienți	
Diaree	28	3
Retenție de fluide	33	7
Edem superficial	15	< 1
Revărsat pleural	20	6
Edem generalizat	2	0
Insuficiență cardiacă congestivă/ disfuncție cardiacă ^b	1	0
Revărsat pericardic	2	1
Edem pulmonar	1	1
Hemoragii	23	8
Sângerări gastro-intestinale	8	6

^a Rezultate ale studiului de fază III de optimizare a dozei raportate la monitorizarea finală din studiu de la 2 ani pentru populația de pacienți tratați cu doza inițială recomandată de 140 mg o dată pe zi (n=304).

^b Include disfuncție ventriculară, insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă congestivă, cardiomiopatie, cardiomiopatie congestivă, disfuncție diastolică, scăderea fracției de ejeție și insuficiență ventriculară.

În plus, au existat două studii clinice care au inclus un total de 161 pacienți copii și adolescenți cu LAL Ph+ în care dasatinib a fost administrat în asociere cu chimioterapie. În studiul pivot, la 106 pacienți copii și adolescenți a fost administrat dasatinib în asociere cu chimioterapie într-o schemă de tratament continuu. Într-un studiu de suport, din 55 pacienți copii și adolescenți, la 35 a fost administrat dasatinib în asociere cu chimioterapie într-o schemă de tratament discontinuu (două săptămâni de tratament, urmate de o săptămână până la două săptămâni fără tratament) și la 20 a fost administrat dasatinib în asociere cu chimioterapie în schemă de tratament continuu. În rândul celor 126 pacienți copii și adolescenți cu LAL Ph+ tratați cu dasatinib în schemă de tratament continuu, durata medie a tratamentului a fost de 23,6 luni (interval 1,4-33 luni).

Dintre cei 126 pacienți copii și adolescenți LAL Ph+ în schemă de tratament continuu, 2 (1,6%) au prezentat reacții adverse care au determinat întreruperea tratamentului. Reacțiile adverse raportate în aceste două studii la copiii și adolescenții cu o frecvență $\geq 10\%$ la pacienții care utilizează o schemă de tratament continuu sunt prezentate în Tabelul 7. De notat, revărsatul pleural a fost raportat la 7 (5,6%) pacienți din această grupă de pacienți și, prin urmare, nu este inclus în tabel.

Tabelul 7: Reacțiile adverse raportate la $\geq 10\%$ dintre pacienții copii și adolescenți cu LAL Ph+ tratați cu dasatinib în schemă de tratament continuu în asociere cu chimioterapie (N=126)^a

Reacție adversă	Procent (%) din pacienți	
	Toate gradele	Gradele 3/4
Neutropenie febrilă	27,0	26,2
Greută	20,6	5,6
Vărsături	20,6	4,8
Durere abdominală	14,3	3,2
Diaree	12,7	4,8
Febră	12,7	5,6
Durere de cap	11,1	4,8
Scăderea apetitului alimentar	10,3	4,8
Oboseală	10,3	0

^a În studiul clinic pivot, din numărul total de 106 pacienți, la 24 pacienți a fost administrat cel puțin o dată pulbere pentru suspensie orală, iar dintre aceștia la 8 a fost administrat exclusiv pulbere pentru suspensie orală.

Anormalități ale testelor de laborator

Hematologie

În studiul de fază III privind LMC în fază cronică nou diagnosticată, următoarele anomalități de grad 3 sau 4 ale testelor de laborator au fost raportate după o perioadă de monitorizare de minim 12 luni la pacienții tratați cu dasatinib: neutropenie (21%), trombocitopenie (19%) și anemie (10%). După o perioadă de monitorizare de minim 60 luni, ratele cumulative de apariție a neutropeniei, trombocitopeniei și anemiei au fost de 29%, 22% și, respectiv, 13%.

La pacienții nou diagnosticați cu LMC în fază cronică, tratați cu dasatinib, care au suferit mielosupresie de grad 3 sau 4, recuperarea s-a produs în general ca urmare a unor întreruperi scurte și/sau reduceri de doză și întreruperea permanentă a tratamentului s-a făcut la 1,6% din pacienți după o perioadă de monitorizare de minim 12 luni. După o perioadă de monitorizare de minim 60 luni, rata cumulativă de oprire definitivă a tratamentului din cauza mielosupresiei de grad 3 sau 4 a fost de 2,3%.

La pacienții cu LMC cu rezistență sau intoleranță la terapia anterioară cu imatinib, citopeniile (trombocitopenia, neutropenia și anemia) au fost prezente constant. Cu toate acestea, apariția citopeniilor a fost de asemenea, dependentă în mod evident de stadiul bolii. Frecvența anomalităților hematologice de grad 3 și 4 este prezentată în Tabelul 8.

Tabelul 8: Anormalitățile hematologice de laborator de grad 3/4 CTC în studiile clinice la pacienții cu rezistență sau intoleranță la terapia anterioară cu imatinib^a

	Faza cronică (n=165) ^b	Faza accelerată (n=157) ^c	Faza blastică mieloidă (n=74) ^c	Faza blastică limfoidă și LAL Ph+ (n=168) ^c
	Procent (%) din pacienți			
Parametri hematologici				
Neutropenie	36	58	77	76
Trombocitopenie	23	63	78	74
Anemie	13	47	74	44

^a Rezultate ale studiului de fază III de optimizare a dozei raportate la monitorizarea de la 2 ani din studiu.

^b Rezultatele studiului CA180-034 cu doza inițială recomandată de 100 mg o dată pe zi.

^c Rezultatele studiului CA180-035 cu doza inițială recomandată de 140 mg o dată pe zi.

Gradele CTC: neutropenie (Grad 3 $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$, Grad 4 $< 0,5 \times 10^9/l$); trombocitopenie (Grad 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$,

Grad 4 $< 25 \times 10^9/l$); anemie (hemoglobină Grad 3 $\geq 65 - < 80$ g/l, Grad 4 < 65 g/l).

Frecvența cumulativă a citopeniei de grad 3 sau 4 la pacienții tratați cu 100 mg o dată pe zi a fost similară la 2 și 5 ani, incluzând: neutropenie (35% vs. 36%), trombocitopenie (23% vs. 24%) și anemie (13% vs. 13%).

La pacienții care au suferit mielosupresie de grad 3 sau 4, recuperarea s-a produs în general ca urmare a unor întreruperi scurte și/sau reducerilor de doză, iar întreruperea permanentă a tratamentului s-a făcut la 5% din pacienți. Majoritatea pacienților au continuat tratamentul fără dovezi ulterioare de mielosupresie.

Biochimie

În studiul privind LMC în fază cronică nou diagnosticată, hipofosfatemia de grad 3 sau 4 a fost raportată la 4% din pacienții tratați cu dasatinib și creșterile de grad 3 sau 4 ale transaminazelor, creatininei și bilirubinei au fost raportate la $\leq 1\%$ din pacienții după o perioadă de monitorizare de minim 12 luni. După o perioadă de monitorizare de minim 60 luni, rata cumulativă de apariție a hipofosfatemiei de grad 3 sau 4 a fost de 7%, creșterile de grad 3 sau 4 ale creatininei și bilirubinei au fost de 1% și creșterile de grad 3 sau 4 ale transaminazelor au rămas de 1%. Nu au existat întreruperi ale terapiei cu dasatinib datorate acestor parametri de laborator biochimici.

Evaluare la 2 ani

Creșterile de grad 3 sau 4 ale transaminazelor sau bilirubinei au fost raportate la 1% din pacienții cu LMC în fază cronică (cu rezistență sau intoleranță la imatinib), dar au fost raportate creșteri cu o frecvență mai mare, între 1 și 7%, dintre pacienții cu LMC în fază avansată și cu LAL Ph+. Acestea au fost gestionate de obicei cu reducerea sau întreruperea dozei. În studiul de fază III de optimizare a dozei în LMC în fază cronică, creșterile de grad 3 sau 4 ale transaminazelor sau bilirubinei au fost raportate la $\leq 1\%$ dintre pacienții cu o incidență scăzută asemănătoare în cele patru grupuri de tratament. În studiul de fază III de optimizare a dozei în LMC în fază avansată și LAL Ph+, creșterile de grad 3 sau 4 ale transaminazelor sau bilirubinei au fost raportate la 1% până la 5% dintre pacienți din grupurile de tratament.

Aproximativ 5% dintre pacienții tratați cu dasatinib care au avut valori normale inițiale ale calcemiei au prezentat hipocalcemie tranzitorie de grad 3 sau 4 la un moment dat în timpul studiului. În general, scăderea calciului nu s-a asociat cu simptome clinice. Pacienții care au dezvoltat hipocalcemie de grad 3 sau 4 și-au revenit adesea cu suplimente orale de calciu. Hipocalcemia, hipopotasemia și hipofosfatemia de grad 3 sau 4 au fost raportate la pacienți cu LMC în toate fazele, dar au fost raportate cu o frecvență crescută la pacienții cu LMC în faza blastică de tip mieloid sau limfoid și LAL Ph+. Creșteri de grad 3 sau 4 ale creatininei au fost raportate la $< 1\%$ dintre pacienții cu LMC în fază cronică și cu o frecvență crescută la 1-4% dintre pacienții cu LMC în fază avansată.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță pentru dasatinib administrat ca terapie cu un singur agent la copii și adolescenți cu LMC Ph+-FC a fost comparabil cu profilul de siguranță observat la adulți. Profilul de siguranță pentru dasatinib administrat în asociere cu chimioterapie la copii și adolescenți cu LAL Ph+ a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut pentru dasatinib la adulți și cu efectele preconizate ale chimioterapiei, cu excepția unei rate scăzute a revărsatului pleural la copii și adolescenți în comparație cu adulții.

În studiile la copii și adolescenți cu LMC, frecvența valorilor anormale ale rezultatelor de laborator a fost în concordanță cu profilul cunoscut al parametrilor de laborator la adulți.

În studiile la copii și adolescenți cu LAL, frecvența valorilor anormale ale rezultatelor de laborator a fost în concordanță cu profilul cunoscut al parametrilor de laborator la adulți, în contextul unui pacient cu leucemie acută care a primit o schemă de chimioterapie de bază.

Grupe speciale de pacienți

Cu toate că profilul de siguranță al dasatinib la vârstnici a fost similar cu cel al populației de vârstă mai tânără, pacienții cu vârsta de 65 ani și peste au o probabilitate mai mare de a prezenta evenimentele raportate frecvent cum sunt fatigabilitate, revăsat pleural, dispnee, tuse, hemoragii de tract digestiv inferior și tulburări de apetit alimentar și o probabilitate mai mare de a prezenta reacțiile adverse raportate mai puțin frecvent cum sunt distensie abdominală, amețeli, revărsat pericardic, insuficiență cardiacă congestivă și scădere în greutate și trebuie atent monitorizați (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Experiența referitoare la supradozajul cu dasatinib în studiile clinice este limitată la cazuri izolate. Cel mai important supradozaj, cu 280 mg pe zi, timp de o săptămână, a fost raportat la doi pacienți și ambii au prezentat o scădere semnificativă a numărului plachetelor. Întrucât dasatinib este asociat cu mielosupresie de grad 3 sau 4 (vezi pct. 4.4), pacienții care ingerează mai mult decât doza recomandată trebuie să fie monitorizați atent pentru mielosupresie și trebuie să primească tratament adjuvant adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, inhibitori de proteinkinază, codul ATC: L01EA02

Farmacodinamică

Dasatinib inhibă activitatea kinazei BCR-ABL și a familiei de kinaze SRC, precum și a unui număr de alte kinaze oncogenice selectate cum ar fi c-KIT, receptori de kinaze ephrin (EPH), și receptori PDGFβ. Dasatinib este un inhibitor puternic, subnanomolar al kinazei BCR-ABL cu putere la concentrația de 0,6-0,8 nM. El se leagă de conformațiile active și inactive ale enzimei BCR-ABL.

Mecanism de acțiune

In vitro, dasatinib este activ în liniile de celule leucemice ce reprezintă variante ale afecțiunii sensibile și rezistente la imatinib. Aceste studii non-clinice arată că dasatinib poate depăși rezistența la imatinib ce rezultă din supra-expresia BCR-ABL, din mutațiile domeniului kinazei BCR-ABL, din activarea căilor alternative de semnalizare ce implică familia de kinaze SRC (LYN, HCK), și din supra-expresia genei rezistente la medicație multiplă. În plus, dasatinib inhibă familia de kinaze SRC la concentrație subnanomolară.

In vivo, în experimente separate în care s-au folosit modele murine de LMC, dasatinib a prevenit evoluția LMC cronică către faza blastică și a prelungit supraviețuirea șoarecilor purtători de linii de celule LMC de la pacienți, crescute în medii diferite, inclusiv în sistemul nervos central.

Eficacitate și siguranță clinică

În studiul de fază I, răspunsurile hematologice și citogenetice au fost observate în toate fazele LMC și în LAL Ph+ la primii 84 pacienți tratați și urmăriți timp de 27 luni. Răspunsurile au fost durabile pe parcursul tuturor fazelor LMC și LAL Ph+.

Patru studii clinice deschise, necontrolate, cu un singur braț, de fază II s-au desfășurat pentru a stabili siguranța și eficacitatea dasatinibului la pacienții cu LMC în fază cronică, accelerată sau blastică mieloidă, care au fost fie rezistenți, fie nu au tolerat imatinib. Un studiu necomparativ randomizat s-a desfășurat la pacienții în faza cronică care nu au răspuns la tratamentul inițial cu 400 sau 600 mg imatinib. Doza inițială de dasatinib a fost de 70 mg de două ori pe zi. Modificările de doză au fost permise pentru a îmbunătăți activitatea sau a gestiona toxicitatea (vezi pct. 4.2).

S-au efectuat două studii randomizate, deschise, de fază III, pentru a evalua eficacitatea tratamentului cu dasatinib administrat o dată pe zi comparativ cu dasatinib administrat de două ori pe zi. În plus, un studiu deschis, randomizat, comparativ, de fază III a fost efectuat la pacienți adulți nou diagnosticați cu LMC în fază cronică.

Eficacitatea dasatinibului este bazată pe ratele de răspuns hematologic și citogenetic. Durabilitatea răspunsului și ratele estimate de supraviețuire furnizează dovezi suplimentare în favoarea beneficiului clinic al dasatinibului.

Un total de 2712 pacienți au fost evaluați în studii clinice, din care 23% au fost cu vârsta ≥ 65 ani, iar 5% au fost cu vârsta ≥ 75 ani.

LMC în fază cronică - nou diagnosticată

Un studiu internațional, deschis, multicentric, randomizat, comparativ, de fază III a fost efectuat la pacienți adulți nou diagnosticați cu LMC în fază cronică. Pacienții au fost randomizați pentru a primi fie dasatinib 100 mg o dată pe zi sau imatinib 400 mg o dată pe zi. Obiectivul principal a fost rata de răspuns citogenetic complet confirmat (RCyCc) la 12 luni. Obiectivele secundare au inclus timpul menținerii RCyCc (parametru de evaluare a durabilității răspunsului), timpul până la obținerea RCyCc, rata de răspuns molecular major (RMM), timpul până la obținerea RMM, supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) și supraviețuirea globală (SG). Alte rezultate relevante de eficacitate au inclus rata de RCyC și de răspuns molecular complet (RMC). Studiul este în desfășurare.

În total, 519 pacienți au fost randomizați în unul din grupurile de tratament: 259 la dasatinib și 260 la imatinib. Caracteristicile de la momentul inițial au fost bine echilibrate între cele două grupuri de tratament din punct de vedere al vârstei (vârsta mediană a fost 46 de ani pentru grupul tratat cu dasatinib și 49 de ani pentru grupul tratat cu imatinib, o proporție de 10% și, respectiv, 11% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 ani), sexului (femei 44% și, respectiv, 37%) și rasei (caucazieni 51% și 55%; asiatici 42% și, respectiv, 37%). La momentul inițial, distribuția scorurilor Hasford a fost similară în grupurile de tratament cu dasatinib și imatinib (risc redus: 33% și 34%; risc intermediar 48% și 47%; risc crescut: 19% și, respectiv, 19%).

Cu o perioadă minimă de monitorizare de 12 luni, 85% dintre pacienții randomizați în grupul de tratament cu dasatinib și 81% dintre pacienții randomizați în grupul cu imatinib primeau încă tratament de linia

întâi. Întreruperea tratamentului în termen de 12 luni din cauza progresiei bolii s-a produs la 3% dintre pacienții tratați cu dasatinib și 5% dintre cei tratați cu imatinib.

Pentru o perioadă de monitorizare de minimum 60 luni, 60% dintre pacienții randomizați în grupul de tratament cu dasatinib și 63% dintre pacienții randomizați în grupul cu imatinib erau tratați încă cu tratament de linia întâi. Întreruperea tratamentului în termen de 60 luni din cauza progresiei bolii s-a produs la 11% dintre pacienții tratați cu dasatinib și 14% dintre cei tratați cu imatinib.

Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 9. O proporție mai mare de pacienți, semnificativă statistic, din grupul tratat cu dasatinib a obținut RCyCc comparativ cu pacienții din grupul tratat cu imatinib în primele 12 luni de tratament. Eficacitatea dasatinib a fost demonstrată constant în subgrupe diferite, pe baza vârstei, sexului și scorului Hasford la momentul inițial.

Tabelul 9: Rezultatele de eficacitate dintr-un studiu de fază III efectuat la pacienți nou diagnosticați cu LMC în fază cronică

	Dasatinib N=259	Imatinib n=260	Valoarea p
Rată de răspuns (Î 95%)			
Răspuns citogenetic			
în termen de 12 luni			
RCyCc ^a	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1–71,9)	p< 0,007*
RCyC ^b	85,3% (80,4-89,4)	73,5% (67,7-78,7)	–
în termen de 24 luni			
RCyCc ^a	80,3%	74,2%	–
RCyC ^b	87,3%	82,3%	–
în termen de 36 luni			
RCyCc ^a	82,6%	77,3%	–
RCyC ^b	88,0%	83,5%	–
în termen de 48 luni			
RCyCc ^a	82,6%	78,5%	–
RCyC ^b	87,6%	83,8%	–
în termen de 60 luni			
RCyCc ^a	83,0%	78,5%	–
RCyC ^b	88,0%	83,8%	–
Răspuns molecular major^c			
12 luni	52,1% (45,9–58,3)	33,8% (28,1–39,9)	p< 0,00003*
24 luni	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	–
36 luni	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	–
48 luni	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	–
60 luni	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0,0021

Riscul Relativ (RR)		
în termen de 12 luni (ÎÎ 99,99%)		
Timpul până la obținerea RCyCc	1,55 (1,0-2,3)	p< 0,0001*
Timpul până la obținerea RMM	2,01 (1,2-3,4)	p< 0,0001*
Durabilitatea RCyCc	0,7 (0,4-1,4)	p< 0,035
în termen de 24 luni (ÎÎ 95%)		
Timpul până la obținerea RCyCc	1,49 (1,22-1,82)	–
Timpul până la obținerea RMM	1,69 (1,34-2,12)	–
Durabilitatea RCyCc	0,77 (0,55-1,10)	–
în termen de 36 luni (ÎÎ 95%)		
Timpul până la obținerea RCyCc	1,48 (1,22-1,80)	–
Timpul până la obținerea RMM	1,59 (1,28-1,99)	–
Durabilitatea RCyCc	0,77 (0,53-1,11)	–
în termen de 48 luni (ÎÎ 95%)		
Timpul până la obținerea RCyCc	1,45 (1,20-1,77)	–
Timpul până la obținerea RMM	1,55 (1,26-1,91)	–
Durabilitatea RCyCc	0,81 (0,56-1,17)	–
în termen de 60 luni (ÎÎ 95%)		
Timpul până la obținerea RCyCc	1,46 (1,20-1,77)	p=0,0001
Timpul până la obținerea RMM	1,54 (1,25-1,89)	p<0,0001
Durabilitatea RCyCc	0,79 (0,55-1,13)	p=0,1983

^a Răspunsul citogenetic complet confirmat (RCyCc) este definit ca răspunsul observat în două ocazii consecutive (la distanță de cel puțin 28 de zile).

^b Răspunsul citogenetic complet (RCyC) se bazează pe o singură evaluare citogenetică medulară.

^c Răspunsul molecular major (la orice reper temporal) a fost definit ca raporturi BCR-ABL \leq 0,1% prin RQ-PCR din probele de sânge periferic, standardizate pe scala internațională. Acestea sunt rate cumulative reprezentând perioada minimă de monitorizare pentru intervalul de timp specificat.

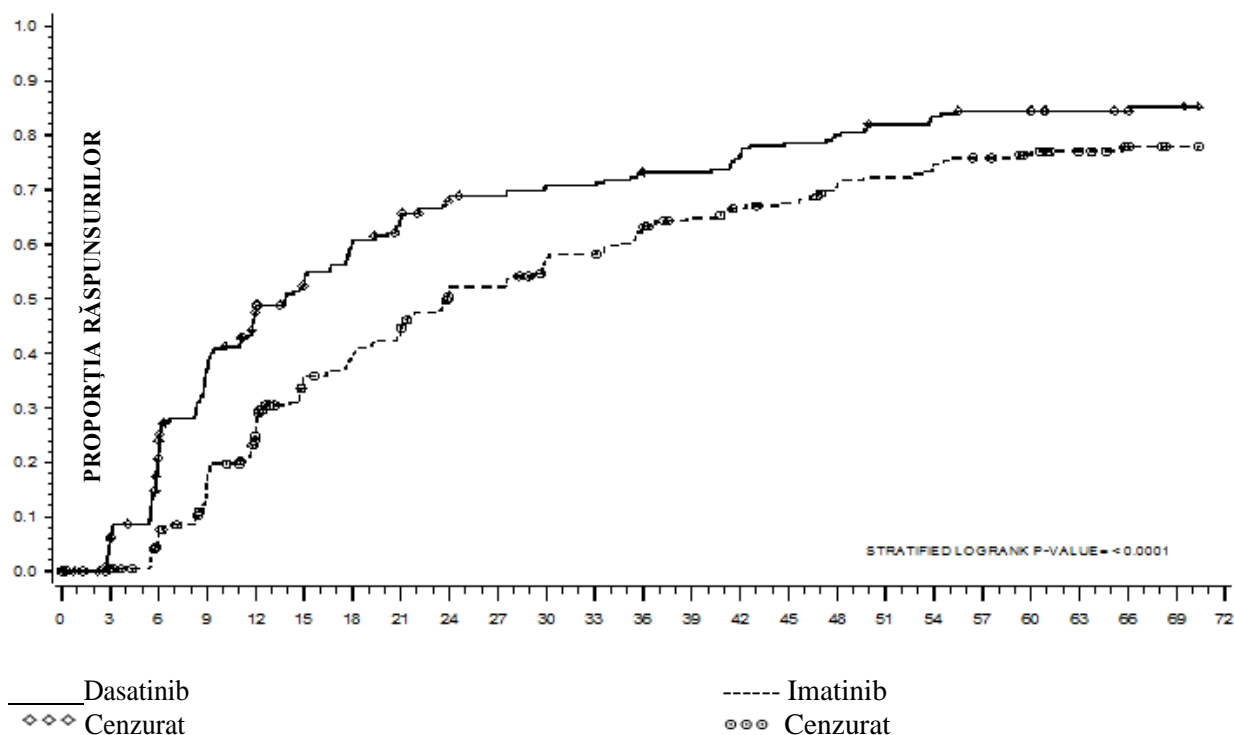
* Ajustare pentru scorul Hasford și care au indicat semnificație statistică la un nivel de semnificație nominal predefinit.

ÎÎ = interval de încredere

După o perioadă de monitorizare de 60 luni, timpul median până la obținerea RCyCc a fost 3,1 luni în grupul tratat cu dasatinib și 5,8 luni în grupul tratat cu imatinib la pacienții cu RCyC confirmat. Timpul median până la obținerea RMM după o perioadă de monitorizare de 60 luni a fost de 9,3 luni în grupul tratat cu dasatinib și 15,0 luni în grupul tratat cu imatinib la pacienții cu RMM. Aceste rezultate sunt concordante cu cele observate la 12, 24 luni și 36 luni.

Intervalul de timp până la obținerea RMM este reprezentat grafic în Figura 1. Intervalul de timp până la obținerea RMM a fost în mod constant mai scurt la pacienții tratați cu dasatinib comparativ cu cei care au utilizat tratament cu imatinib.

Figura 1. Estimare Kaplan-Meier a timpului până la răspunsul molecular major (RMM)

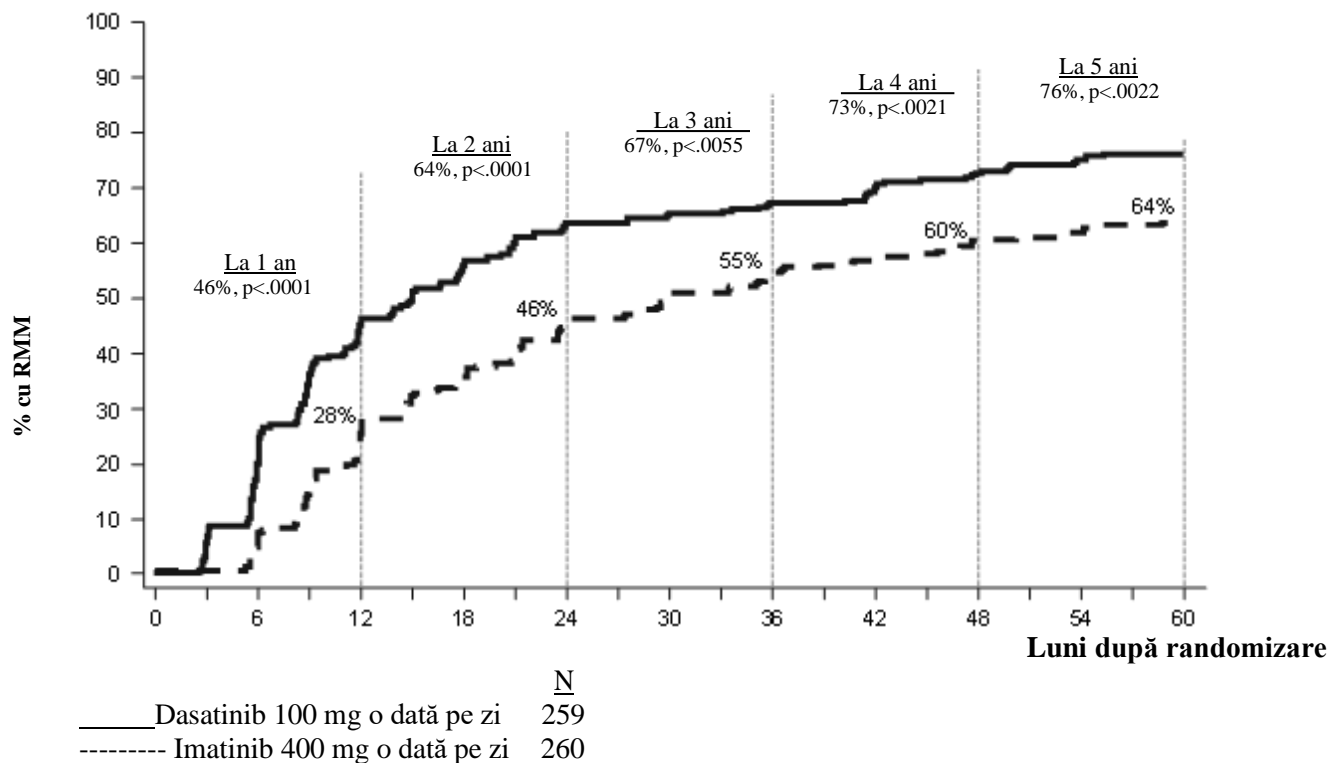


GRUP	# RĂSPUNSURI / # RANDOMIZAȚI	RISC RELATIV (95% ÎÎ)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib și imatinib		1.54 (1.25 - 1.89)

Ratele de RCyCc în grupurile de tratament cu dasatinib și imatinib la 3 luni (54% și 30%), 6 luni (70% și 56%), 9 luni (75% și 63%), 24 luni (80% și 74%), 36 luni (83% și 77%), 48 luni (83% și 79%) și 60 luni (83% și 79%) au corespuns obiectivului principal. Ratele RMM în grupurile de tratament cu dasatinib și respectiv imatinib la 3 luni (8% și 0,4%), 6 luni (27% și 8%), 9 luni (39% și 18%), 12 luni (46% și 28%), 24 luni (64% și 46%), 36 luni (67% și 55%), 48 luni (73% și 60%) și 60 luni (76% și 64%) au corespuns de asemenea obiectivului principal.

Ratele de RMM în funcție de repere temporale specifice sunt reprezentate grafic în Figura 2. Ratele de RMM au fost constant mai mari la pacienții tratați cu dasatinib comparativ cu cei care au utilizat tratament cu imatinib.

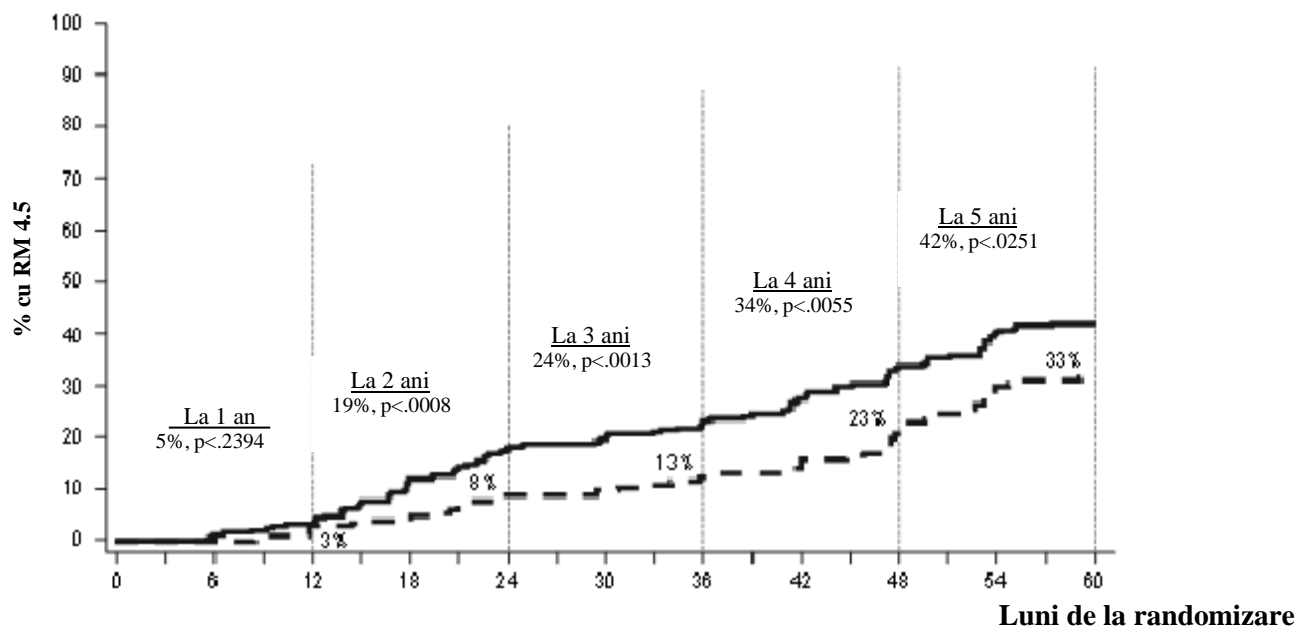
Figura 2: Ratele de RMM în timp – toți pacienții randomizați într-un studiu de fază III efectuat la pacienți nou diagnosticați cu LMC în fază cronică



Proporția pacienților care au obținut raportul BCR-ABL $\leq 0,01\%$ (reducere de 4-log) în orice moment a fost mai mare în grupul tratat cu dasatinib comparativ cu grupul tratat cu imatinib (54,1% versus 45%). Proporția pacienților care au obținut raportul BCR-ABL $\leq 0,0032\%$ (reducere de 4,5-log) în orice moment a fost mai mare în grupul tratat cu dasatinib comparativ cu grupul tratat cu imatinib (44% versus 34%).

Ratele de RM4.5 în timp sunt reprezentate grafic în Figura 3. Ratele de RM4.5 în timp au fost constant mai mari la pacienții tratați cu dasatinib comparativ cu cei care au utilizat tratament cu imatinib.

Figura 3: Ratele de RM4.5 în timp – toți pacienții randomizați într-un studiu de fază III efectuat la pacienți nou diagnosticați cu LMC în fază cronică



_____	Dasatinib 100 mg o dată pe zi	<u>N</u> 259
-----	Imatinib 400 mg o dată pe zi	260

Rata RMM în orice moment în fiecare grup de risc determinat prin scorul Hasford a fost mai mare în grupul tratat cu dasatinib comparativ cu grupul tratat cu imatinib (risc scăzut: 90% și 69%; risc intermediar: 71% și 65%; respectiv risc crescut: 67% și 54%).

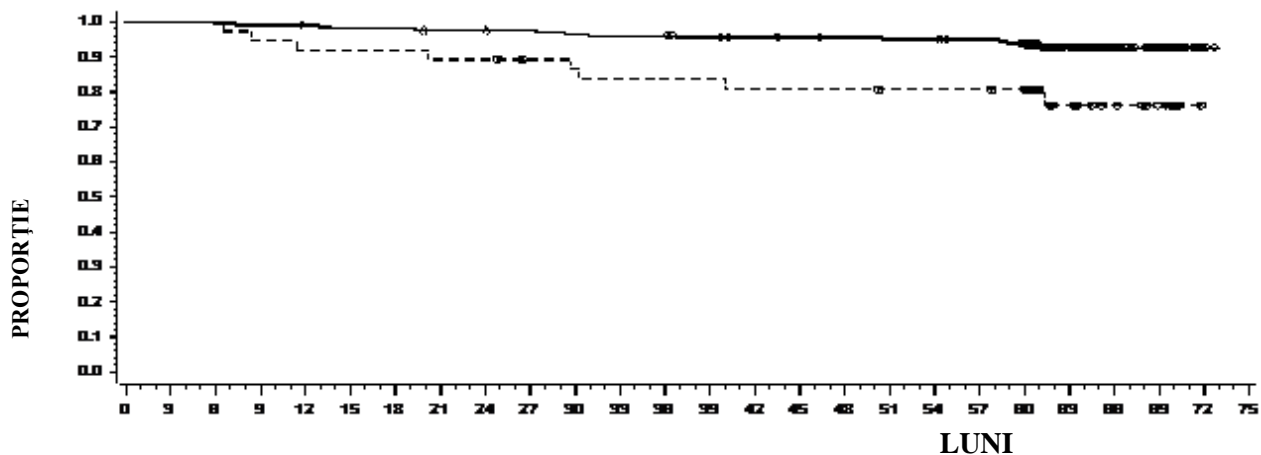
Într-o analiză suplimentară, mai mulți pacienți tratați cu dasatinib (84%) au înregistrat răspuns molecular precoce (definit ca niveluri ale BCL-ABL $\leq 10\%$ la 3 luni) comparativ cu pacienții tratați cu imatinib (64%). Pacienții care au înregistrat răspuns molecular precoce au avut un risc mai mic de transformare, rată mai mare de supraviețuire fără progresia bolii (SFP) și rată mai mare a supraviețuirii globale (SG), așa cum se arată în Tabelul 10.

Tabelul 10: Pacienți tratați cu Dasatinib cu niveluri ale BCR-ABL $\leq 10\%$ și $> 10\%$ la 3 luni

Dasatinib N = 235	Pacienți cu niveluri BCR-ABL $\leq 10\%$ la 3 luni	Pacienți cu niveluri BCR-ABL $> 10\%$ la 3 luni
Număr de pacienți (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformare la 60 luni, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Rata SFP la 60 luni (Î 95%)	92,0% (89,6, 95,2)	73,8% (52,0, 86,8)
Rata SG la 60 luni (Î 95%)	93,8% (89,3, 96,4)	80,6% (63,5, 90,2)

Rata de SG în funcție de repere temporale specifice este reprezentată grafic în Figura 4. Rata de SG a fost constant mai mare la pacienții tratați cu dasatinib care au obținut un nivel BCR-ABL $\leq 10\%$ la 3 luni comparativ cu cei care nu au obținut un astfel de nivel.

Figura 4: Reprezentare grafică de referință pentru supraviețuirea globală corespunzătoare tratamentului cu dasatinib în funcție de nivelul BCR-ABL ($\leq 10\%$ sau $> 10\%$) la 3 luni într-un studiu de fază III efectuat la pacienți nou diagnosticați cu LMC în fază cronică



Pacienți la risc		197	196	195	193	193	191	191	190	188	187	187	184	181	180	179	179	177	54	3	0
<=10%	198									182					171	96			29		
>10%	37	37	37	35	34	34	34	33	33	31	30	29	29	29	28	27	27	27	10	6	0
											28				26	15					
	<=10%																				
	>10%																				
	◆◆◆ Cenzurat																				
	□□□ Cenzurat																				

GRUP	# DECESE/ # Pacienți	MEDIANA (ÎÎ 95%)	RISC RELATIV (ÎÎ 95%)
<=10%	14/198	.(. - .)	
>10%	8/37	.(. - .)	0,29 (0,12 – 0,69)

Progresia bolii a fost definită drept creșterea numărului celulelor albe în pofida conduitei terapeutice adecvate, pierderea RHC, RCy parțial sau RCyC, progresia la faza accelerată sau blastică sau decesul. Rata estimată a SFP la 60 luni a fost 88,9% (ÎÎ: 84%-92,4%) pentru ambele grupuri de tratament cu dasatinib și imatinib. La 60 luni, transformarea la faza accelerată sau blastică a apărut la câțiva dintre pacienții tratați cu dasatinib (n=8; 3%) comparativ cu cei tratați cu imatinib (n=15; 5,8%). Ratele estimate de supraviețuire la 60 luni pentru pacienții tratați cu dasatinib și imatinib au fost 90,9% (ÎÎ: 86,6% - 93,8%) și, respectiv, 89,6% (ÎÎ: 85,2% - 92,8%). Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește SG (RR 1,01, ÎÎ 95%: 0,58-1,73, p= 0,9800) și SFP (RR 1,00, ÎÎ 95%: 0,58-1,72, p = 0,9998) între dasatinib și imatinib.

La pacienții care au raportat progresia bolii sau oprirea tratamentului cu dasatinib sau imatinib, secvențierea genei BCR-ABL a fost efectuată pe probe de sânge de la pacienți, în cazul în care acestea au fost disponibile. Rate similare de apariție a mutațiilor au fost observate în ambele brațe de tratament. Mutațiile detectate în rândul pacienților tratați cu dasatinib au fost T315I, F317I/L și V299L. Un spectru diferit de mutații a fost detectat în brațul de tratament cu imatinib. Pe baza datelor in vitro, dasatinib nu pare a fi activ împotriva mutației T315I.

LMC în fază cronică – rezistentă sau intolerantă la terapia anterioară cu imatinib

Două studii clinice s-au desfășurat la pacienții cu rezistență sau intoleranță la imatinib; ținta de eficacitate primară în aceste studii a fost Răspunsul Citogenetic Major (RCyM).

Studiul 1

Un studiu deschis, randomizat, necomparativ, multicentric s-a desfășurat la pacienții care nu au răspuns la tratamentul inițial cu 400 sau 600 mg imatinib. Ei au fost randomizați (2:1) fie pe dasatinib (70 mg de două ori pe zi) fie pe imatinib (400 mg de două ori pe zi). Transferul la celălalt braț de tratament a fost permis dacă pacienții dovedeau evoluția bolii sau intoleranță care nu putea fi gestionată cu modificarea

dozei. Criteriul principal final de evaluare a fost RCyM la 12 săptămâni. Sunt disponibile rezultatele pentru 150 pacienți: 101 au fost randomizați pe dasatinib și 49 pe imatinib (toți rezistenți la imatinib). Timpul median de la diagnostic la randomizare a fost de 64 de luni pentru grupul pe dasatinib și 52 luni pentru cel pe imatinib.

Toți pacienții au fost pre-tratați intensiv. Răspunsul hematologic complet anterior (RHC) la imatinib a fost atins în 93% din întreaga populație de pacienți. Un RCyM anterior la imatinib a fost atins la 28% și 29% din pacienți în brațul de dasatinib și, respectiv, imatinib.

Durata mediană a tratamentului a fost de 23 luni pentru dasatinib (cu 44% pacienți tratați pentru > 24 luni până acum) și de 3 luni pentru imatinib (cu 10% pacienți tratați pentru > 24 luni până acum). Nouăzeci și trei la sută dintre pacienții din brațul cu dasatinib și 82% dintre pacienții din brațul cu imatinib au atins RHC înainte de transfer.

La 3 luni, RCyM s-a produs mai frecvent în brațul cu dasatinib (36%) decât în cel cu imatinib (29%). De notat că 22% pacienți au raportat un răspuns citogenetic complet (RCyC) în brațul cu dasatinib, în timp ce doar 8% au atins RCyC în brațul cu imatinib. În cazul tratamentului și urmăririi pe termen lung (durată mediană: 24 luni), RCyM a fost obținut de 53% dintre pacienții tratați cu dasatinib (RCyC la 44%) și de 33% dintre pacienții tratați cu imatinib (RCyC la 18%) înainte de transfer. În rândul pacienților tratați cu imatinib în doză de 400 mg înainte de includerea în studiu, RCyM a fost obținut de 61% dintre pacienții din brațul cu dasatinib și de 50% dintre pacienții din brațul cu imatinib. Pe baza estimărilor Kaplan-Meier, proporția de pacienți care și-au menținut RCyM timp de 1 an a fost de 92% (ÎI 95%: [85%-100%]) pentru dasatinib (RCyC 97%, ÎI 95%: [92%-100%]) și 74% (ÎI 95%: [49%-100%]) pentru imatinib (RCyC 100%). Proporția de pacienți care și-au menținut RCyM timp de 18 luni a fost de 90% (ÎI 95%: [82%-98%]) pentru dasatinib (RCyC 94%, ÎI 95%: [87%-100%]) și 74% (ÎI 95%: [49%-100%]) pentru imatinib (RCyC 100%).

Pe baza estimărilor Kaplan-Meier, proporția de pacienți cu supraviețuire fără progresia bolii (SFP) timp de 1 an a fost de 91% (ÎI 95%: [85%-97%]) pentru dasatinib și de 73% (ÎI 95%: [54%-91%]) pentru imatinib. Proporția de pacienți cu SFP la 2 ani a fost de 86% (ÎI 95%: [78%-93%]) pentru dasatinib și de 65% (ÎI 95%: [43%-87%]) pentru imatinib.

Un total de 43% pacienți în brațul cu dasatinib și 82% în cel cu imatinib au avut eșec terapeutic, definit ca evoluție a bolii sau transfer la celălalt braț (lipsa răspunsului, intoleranță la medicamentul de studiu, etc.).

Rata de răspuns molecular major (definit ca transcript-urile BCR-ABL/control $\leq 0,1\%$ prin RQ-PCR în probele de sânge periferic) înainte de transfer a fost 29% pentru dasatinib și 12% pentru imatinib.

Studiul 2

Un studiu deschis, cu braț unic, multicentric s-a desfășurat la pacienți rezistenți sau intoleranți la imatinib (ex: pacienți care au manifestat toxicitate semnificativă în timpul tratamentului cu imatinib, fapt care a împiedicat continuarea tratamentului).

Un total de 387 pacienți au primit dasatinib 70 mg de două ori pe zi (288 rezistenți și 99 intoleranți). Timpul median de la diagnostic la începerea tratamentului a fost de 61 luni. Majoritatea pacienților (53%) a primit tratament anterior cu imatinib pentru mai mult de 3 ani. Majoritatea pacienților rezistenți (72%) au primit > 600 mg imatinib. Pe lângă imatinib, 35% dintre pacienți au primit anterior chimioterapie citotoxică, 65% au primit anterior interferon și 10% au primit anterior transplant de celule stem. Treizeci și opt la sută din pacienți au avut mutații inițiale cunoscute a conferi rezistență la imatinib. Durata mediană a tratamentului cu dasatinib a fost de 24 luni, cu 51% pacienți tratați timp de > 24 luni până în prezent. Rezultatele de eficacitate sunt raportate în Tabelul 11. RCyM a fost obținut de 55% dintre pacienții rezistenți la imatinib și de 82% dintre pacienții intoleranți la imatinib. La un minimum de 24 luni de monitorizare, 21 din cei 240 pacienți care au atins RCyM au progresat, iar durata mediană a RCyM nu a fost atinsă.

Pe baza estimărilor Kaplan-Meier, 95% (ÎI 95%: [92%-98%]) dintre pacienți și-au menținut RCyM timp de 1 an, iar 88% (ÎI 95%: [83%-93%]) și-au menținut RCyM timp de 2 ani. Proporția de pacienți care și-au menținut RCyC timp de 1 an a fost de 97% (ÎI 95%: [94%-99%]), iar timp de 2 ani a fost de 90% (ÎI

95%: [86%-95%]). Patruzeci și doi la sută dintre pacienții rezistenți la imatinib fără RCyM anterior la imatinib (n= 188) au obținut RCyM cu dasatinib.

Au existat 45 de mutații diferite BCR-ABL la 38% dintre pacienții înrolați în acest studiu. Răspunsul hematologic complet sau RCyM a fost obținut la pacienți manifestând o varietate de mutații BCR ABL asociate cu rezistența la imatinib, cu excepția T315I. Ratele de RCyM la 2 ani au fost similare, indiferent dacă pacienții aveau inițial vreo mutație BCR-ABL, o mutație a ansei P sau nicio mutație (63%, 61% și, respectiv, 62%).

În rândul pacienților rezistenți la imatinib, rata estimată de SFP a fost de 88% (Î 95%: [84%-92%]) la 1 an și de 75% (Î 95%: [69%-81%]) la 2 ani. În rândul pacienților intoleranți la imatinib, rata estimată de SFP a fost de 98% (Î 95%: [95%-100%]) la 1 an și de 94% (Î 95%: [88%-99%]) la 2 ani.

Rata răspunsului molecular major la 24 de luni a fost de 45% (35% pentru pacienții rezistenți la imatinib și 74% pentru pacienții intoleranți la imatinib).

LMC fază accelerată

Un studiu deschis, cu braț unic, multicentric s-a desfășurat la pacienți intoleranți sau rezistenți la imatinib. Un total de 174 pacienți au primit dasatinib 70 mg de două ori pe zi (161 rezistenți și 13 intoleranți la imatinib). Timpul median de la diagnostic la începerea tratamentului a fost de 82 de luni. Durata mediană a tratamentului cu dasatinib a fost de 14 luni cu 31% pacienți tratați timp de > 24 luni până în prezent. Rata de răspuns molecular major (evaluată la 41 pacienți cu un RCyC) a fost de 46% la 24 de luni. Celelalte rezultate de eficacitate sunt raportate în Tabelul 11.

LMC fază blastică de tip mieloid

Un studiu deschis, cu braț unic, multicentric s-a desfășurat la pacienți intoleranți sau rezistenți la imatinib. Un total de 109 pacienți au primit dasatinib 70 mg de două ori pe zi (99 rezistenți și 10 intoleranți la imatinib). Timpul median de la diagnostic la începerea tratamentului a fost de 48 de luni. Durata mediană a tratamentului cu dasatinib a fost de 3,5 luni cu 12% pacienți tratați timp de > 24 luni până în prezent. Rata de răspuns molecular major (evaluată la 19 pacienți cu un RCyC) a fost de 68% la 24 de luni. Celelalte rezultate de eficacitate sunt raportate în Tabelul 11.

LMC fază blastică de tip limfoid și LAL Ph+

Un studiu deschis, cu braț unic, multicentric s-a desfășurat la pacienți cu LMC faza blastică de tip limfoid sau LAL Ph+ care au fost intoleranți sau rezistenți la terapia anterioară cu imatinib. Un total de 48 pacienți cu LMC faza blastică de tip limfoid au primit dasatinib 70 mg de două ori pe zi (42 rezistenți și 6 intoleranți la imatinib). Timpul median de la diagnostic la începerea tratamentului a fost de 28 de luni. Durata mediană a tratamentului cu dasatinib a fost de 3 luni, cu 2% pacienți tratați timp de > 24 luni până în prezent. Rata de răspuns molecular major (toți cei 22 pacienți tratați, cu un RCyC) a fost de 50% la 24 de luni. În plus, 46 pacienți cu LAL Ph+ au primit dasatinib 70 mg de două ori pe zi (44 rezistenți și 2 intoleranți la imatinib). Timpul median de la diagnostic la începerea tratamentului a fost de 18 luni. Durata mediană a tratamentului cu dasatinib a fost de 3 luni, cu 7% pacienți tratați timp de > 24 luni până în prezent. Rata de răspuns molecular major (toți cei 25 pacienți tratați, cu un RCyC) a fost de 52% la 24 de luni. Celelalte rezultate de eficacitate sunt raportate în Tabelul 11. De notat, răspunsul hematologic major (RHMa) a fost atins repede (de cele mai multe ori în primele 35 de zile de la prima administrare a dasatinib la pacienți cu LMC faza blastică limfoidă și în 55 de zile la pacienții cu LAL Ph+).

Tabelul 11: Eficacitatea în studiile clinice de fază II, cu un singur braț, cu dasatinib^a

Cronică (n= 387)	Accelerat ă (n= 174)	Blastică de tip mieloid (n= 109)	Blastică de		
			tip limfoid (n= 48)	LAL Ph+ (n= 46)	
Rata de răspuns hematologic^b (%)					
RHMa (Î 95%)	n/a	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)

RHC (Î 95%)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (Î 95%)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Durata RHMa (%; estimări Kaplan-Meier)					
1 an	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 an	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Răspuns citogenetic^c (%)					
RCyM (Î 95%)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
RCyC (Î 95%)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Supraviețuirea (%; estimări Kaplan-Meier)					
Fără progresie					
1 an	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 an	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Globală					
1 an	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 an	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Datele descrise în acest tabel sunt din studiile care utilizează o doză inițială de 70 mg de două ori pe zi. Vezi pct. 4.2 pentru doza inițială recomandată.

^a Numerele îngroșate (bold) sunt rezultatele obiectivelor primare.

^b Criteriile de răspuns hematologic (toate răspunsurile confirmate după 4 săptămâni): Răspuns hematologic major (RHMa) = răspuns hematologic complet (RHC) + fără semne de leucemie (no evidence of leukaemia (NEL)).

RHC (LMC în fază cronică): Leucocite (WBC) ≤ LSVN instituțională, plachete < 450000/mm³, fără blaști sau promielocite în sângele periferic, < 5% mielocite plus metamielocite în sângele periferic, bazofile în sângele periferic < 20% și fără implicare extramedulară.

RHC (LMC avansată/ LAL Ph+): WBC ≤ LSVN instituțională, NAN ≥ 1000/mm³, plachete ≥ 100000/mm³, fără blaști sau promielocite în sângele periferic, blaști în măduva osoasă ≤ 5%, < 5% mielocite plus metamielocite în sângele periferic, bazofile în sângele periferic < 20% și fără implicare extramedulară.

NEL: aceleași criterii ca și la RHC dar NAN ≥ 500/mm³ și < 1000/mm³, sau plachete ≥ 20000/mm³ și ≤ 100000/mm³.

^c Criterii de răspuns citogenetic: complet (0% Ph+ metafaze) sau parțial (> 0%-35%). RCyM (0%-35%) combină atât răspunsurile complete cât și pe cele parțiale.

n/a = nu se aplică; RCyM= raspuns citogen major; Î = interval de încredere; LSVN = limita superioară a valorilor normale.

Răspunsul la pacienții cu transplant de măduvă osoasă după tratamentul cu dasatinib nu a fost pe deplin evaluat.

Studii clinice de fază III la pacienți cu LMC în fază cronică, accelerată sau blastică mieloidă și LAL Ph+ cu rezistență sau intoleranță la imatinib

Două studii randomizate, deschise au fost desfășurate pentru a evalua eficacitatea dasatinibului administrat o dată pe zi, comparativ cu dasatinib administrat de două ori pe zi. Rezultatele descrise mai jos se bazează pe o perioadă minimă de monitorizare de 2 ani și 7 ani după inițierea tratamentului cu dasatinib.

Studiul 1

Într-un studiu la pacienți cu LMC în fază cronică, criteriul principal final de evaluare a fost RCyM la pacienții rezistenți la imatinib. Principalul criteriu final secundar a fost RCyM în funcție de nivelul dozei zilnice totale la pacienții rezistenți la imatinib. Alte criterii finale secundare au inclus durata RCyM, SFP și supraviețuirea globală. Un număr total de 670 pacienți, dintre care 497 erau rezistenți la imatinib au fost randomizati în grupuri de tratament cu dasatinib 100 mg o dată pe zi, 140 mg o dată pe zi, 50 mg de două ori pe zi, sau 70 mg de două ori pe zi. Durata mediană a tratamentului pentru toți pacienții aflați încă sub tratament care au beneficiat de o perioadă de monitorizare de minim 5 ani (n=205) a fost de 59 de luni (interval 28-66 luni). Durata mediană a tratamentului pentru toți pacienții la 7 ani de monitorizare a fost de 29,8 luni (interval < 1-92,9 luni).

Eficacitatea a fost realizată în toate grupurile de tratament cu dasatinib, administrarea o dată pe zi demonstrând o eficacitate comparabilă (non-inferioritate) cu administrarea de două ori pe zi, în ceea ce privește criteriul principal final de evaluare a eficacității (diferența în RCyM 1,9%; intervalul de încredere 95% [-6,8-10,6%]); cu toate acestea, schema de tratament cu doza de 100 mg o dată pe zi a demonstrat un profil îmbunătățit de siguranță și tolerabilitate. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelele 12 și 13.

Tabelul 12: Eficacitatea dasatinib în studiul de fază III de optimizare a dozei: LMC în fază cronică (rezultate la 2 ani) cu rezistență sau intoleranță la imatinib^a

Toți pacienții	n=167
Pacienți rezistenți la imatinib	n=124
Rată de răspuns hematologic^b (%) (ÎÎ 95%)	
RHC	92% (86–95)
Răspuns citogenetic^c (%) (ÎÎ 95%)	
RCyM	
Toți pacienții	63% (56–71)
Pacienți rezistenți la imatinib	59% (50–68)
RCyC	
Toți pacienții	50% (42–58)
Pacienți rezistenți la imatinib	44% (35–53)
Răspuns molecular major la pacienții care au obținut RCyC^d (%) (ÎÎ 95%)	
Toți pacienții	69% (58–79)
Pacienți rezistenți la imatinib	72% (58–83)

^a Rezultate raportate pentru doza inițială recomandată de 100 mg o dată pe zi.

^b Criterii de răspuns hematologic (toate răspunsurile confirmate după 4 săptămâni): Răspuns hematologic complet (RHC) (LMC în fază cronică): WBC ≤ LSVN instituțională, plachete <450000/mm³, fără blaști sau promielocite în sângele periferic, <5% mielocite plus metamielocite în sângele periferic, <20% bazofile în sângele periferic și fără implicare extramedulară.

^c Criterii de răspuns citogenetic: complet (0% Ph+ metafaze) sau parțial (> 0%–35%). RCyM (0%–35%) combină atât răspunsurile complete cât și pe cele parțiale.

^d Criterii de răspuns molecular major: Definite ca BCR-ABL/transcripturi control ≤ 0,1% prin RQ-PCR din sângele periferic

Tabelul 13: Eficacitatea pe termen lung a dasatinib în studiul de fază III de optimizare a dozei: pacienți cu LMC în fază cronică cu rezistență sau intoleranță la imatinib^a Perioadă minimă de monitorizare

	1 an	2 ani	5 ani	7 ani
Răspuns molecular major				
Toți pacienții	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Pacienți rezistenți la imatinib	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Pacienți intoleranți la imatinib	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Supraviețuire fără progresia bolii^b				
Toți pacienții	90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Pacienți rezistenți la imatinib	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Pacienți cu intoleranță la imatinib	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
Supraviețuire globală				

Toți pacienții	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Pacienți rezistenți la imatinib	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Pacienți cu intoleranță la imatinib	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

^a Rezultate raportate pentru doza inițială recomandată de 100 mg o dată pe zi.

^b Progresia a fost definită ca o creștere a numărului de leucocite, pierdere a RHC sau RCyM, $\geq 30\%$ creștere metafaze Ph+, boală în faza FA/FB confirmată sau deces. SFP a fost analizată conform principiului intenției de tratament și pacienții au fost monitorizați până la apariția evenimentelor, incluzând tratamentul ulterior.

Pe baza estimărilor Kaplan-Meier, proporția de pacienți tratați cu dasatinib 100 mg o dată pe zi la care s-a menținut RCyM timp de 18 luni a fost de 93% (Î 95%: [88%-98%]).

Eficacitatea a fost, de asemenea, evaluată la pacienții intoleranți la imatinib. La această populație de pacienți care au primit 100 mg o dată pe zi, RCyM a fost obținut la 77% și RCyC la 67%.

Studiul 2

Într-un studiu la pacienți cu LMC în fază avansată și LAL Ph+, obiectivul final primar a fost RHMa. Un număr total de 611 pacienți au fost randomizați fie în grupul de tratament cu dasatinib 140 mg o dată pe zi, fie în cel cu 70 mg de două ori pe zi. Durata mediană a tratamentului a fost de aproximativ 6 luni (interval < 0,03-31 luni).

Administrarea o dată pe zi a demonstrat o eficacitate comparabilă (non-inferioritate) cu administrarea de două ori pe zi în ceea ce privește obiectivul final primar referitor la eficacitate (diferența în RHMa 0,8%; intervalul de încredere 95% [-7,1 8,7%]); cu toate acestea, schema de tratament cu doza de 140 mg o dată pe zi a demonstrat un profil îmbunătățit de siguranță și tolerabilitate. Ratele de răspuns sunt prezentate în Tabelul 14.

Tabelul 14: Eficacitatea dasatinib într-un studiu de fază III de optimizare a dozei: LMC în fază avansată și LAL Ph+ (rezultate la 2 ani)^a

	Accelerată (n= 158)	Blastică de tip mieloid (n= 75)	Blastică de tip limfoid (n= 33)	LAL Ph+ (n= 40)
RHMa^b	66%	28%	42%	38%
(Î 95%)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)
RHC ^b	47%	17%	21%	33%
(Î 95%)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)
NEL ^b	19%	11%	21%	5%
(Î 95%)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)
RCyM^c	39%	28%	52%	70%
(Î 95%)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)
RCyC	32%	17%	39%	50%
(Î 95%)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(34-66)

^a Rezultate raportate pentru doza inițială recomandată de 140 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

^b Criteriile de răspuns hematologic (toate răspunsurile confirmate după 4 săptămâni): Răspuns hematologic major (RHMa) = răspuns hematologic complet (RHC) + niciun semn de leucemie (no evidence of leukaemia, NEL) RHC: WBC \leq LSVN instituțională, NAN \geq 1000/mm³, plachete \geq 100000/mm³, fără blaști sau promielocite în sângele periferic, blaști în măduva osoasă $\leq 5\%$, < 5% mielocite plus metamielocite în sângele periferic, bazofile în sângele periferic < 20% și fără implicare extramedulară.
NEL: aceleași criterii ca și pentru RHC, dar NAN \geq 500/mm³ și < 1000/mm³, sau trombocite \geq 20000/mm³ și \leq 100000/mm³.

^c RCyM combină atât răspunsul complet (0% metafaze Ph+) cât și pe cel parțial (> 0%-35%).

Î = interval de încredere; LSVN = limita superioară a valorilor normale.

La pacienții cu LMC în fază accelerată tratați cu doza de 140 mg o dată pe zi, durata mediană a RHMa și supraviețuirea globală mediană nu au fost atinse, iar SFP mediană a fost de 25 de luni.

La pacienții cu LMC în fază blastică mieloidă tratați cu doza de 140 mg o dată pe zi, durata mediană a RHMa a fost de 8 luni, SFP mediană a fost de 4 luni, iar supraviețuirea globală mediană a fost de 8 luni. La pacienții cu LMC în fază blastică limfoidă tratați cu doza de 140 mg o dată pe zi, durata mediană a RHMa a fost de 5 luni, SFP mediană a fost de 5 luni, iar supraviețuirea globală mediană a fost de 11 luni.

La pacienții cu LAL Ph+ tratați cu doza de 140 mg o dată pe zi, durata mediană a RHMa a fost de 5 luni, mediană a fost de 4 luni, iar supraviețuirea globală mediană a fost de 7 luni.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu LMC

Din totalul celor 130 de pacienți cu LMC în fază cronică (LMC-FC) tratați în cadrul a două studii derulate la copii și adolescenți, un studiu de fază I, deschis, nerandomizat, cu doze variabile și un studiu de fază II, deschis, nerandomizat, 84 de pacienți (exclusiv din studiul de fază II) erau nou diagnosticați cu LMC-FC și 46 de pacienți (17 din studiul de fază I și 29 din studiul de fază II) prezentau rezistență sau intoleranță la tratamentul anterior cu imatinib. Nouăzeci și șapte dintre cei 130 de copii și adolescenți cu LMC-FC au fost tratați cu dasatinib comprimate în doză de 60 mg/m² o dată pe zi (doză maximă de 100 mg o dată pe zi pentru pacienții cu SC mare). Pacienții au fost tratați până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Criteriile esențiale de evaluare a eficacității au fost: răspunsul citogenetic complet (RCC), răspunsul citogenetic major (RCM) și răspunsul molecular major (RMM). Rezultatele de eficacitate sunt raportate în Tabelul 15.

Tabelul 15: Eficacitatea dasatinib la copii și adolescenți cu LMC-FC Răspunsul cumulat în timp raportat la perioada minimă de monitorizare

	3 luni	6 luni	12 luni	24 luni
RCyC				
(Î 95%)				
Nou diagnosticați (N = 51) ^a	43,1% (29,3, 57,8)	66,7% (52,1, 79,2)	96,1% (86,5, 99,5)	96,1% (86,5, 99,5)
Tratați anterior cu imatinib (N = 46) ^b	45,7% (30,9, 61,0)	71,7% (56,5, 84,0)	78,3% (63,6, 89,1)	82,6% (68,6, 92,2)
RCyM				
(Î 95%)				
Nou diagnosticați (N = 51) ^a	60,8% (46,1, 74,2)	90,2% (78,6, 96,7)	98,0% (89,6, 100)	98,0% (89,6, 100)
Tratați anterior cu imatinib (N = 46) ^b	60,9% (45,4, 74,9)	82,6% (68,6, 92,2)	89,1% (76,4, 96,4)	89,1% (76,4, 96,4)
RMM				
(Î 95%)				
Nou diagnosticați (N = 51) ^a	7,8% (2,2, 18,9)	31,4% (19,1, 45,9)	56,9% (42,2, 70,7)	74,5% (60,4, 85,7)
Tratați anterior cu imatinib (N = 46) ^b	15,2% (6,3, 28,9)	26,1% (14,3, 41,1)	39,1% (25,1, 54,6)	52,2% (36,9, 67,1)

^a Pacienți dintr-un studiu de fază II la copii și adolescenți cu LMC-FC nou diagnosticată care au primit comprimate pe cale orală

^b Pacienți din studii de fază I și fază II la copii și adolescenți cu LMC-FC cu rezistență sau intoleranță la

imatinib care au primit comprimate pe cale orală

În cadrul studiului de fază I la copii și adolescenți, după o perioadă minimă de 7 ani de monitorizare a 17 pacienți cu LMC-FC cu rezistență sau intoleranță la imatinib, durata mediană a SFP a fost de 53,6 luni, iar rata SG a fost de 82,4%.

În studiul de fază II la copii și adolescenți, în cazul pacienților la care s-a administrat tratamentul sub formă de comprimate, rata SFP estimată la 24 de luni în rândul celor 51 de pacienți cu LMC-FC nou diagnosticată a fost de 94,0% (82,6, 98,0) și de 81,7% (61,4, 92,0) în rândul celor 29 de pacienți cu LMC-FC cu rezistență/intoleranță la imatinib. După 24 de luni de monitorizare, SG la pacienții nou diagnosticați a fost de 100% și, respectiv, de 96,6% la pacienții cu rezistență sau intoleranță la imatinib. În studiul de fază II derulat la copii și adolescenți, la 1 pacient nou diagnosticat și la 2 pacienți cu rezistență sau intoleranță la imatinib s-a înregistrat progresia LMC la faza blastică.

Au existat 33 de pacienți nou diagnosticați cu LMC-FC la care s-a administrat dasatinib pulbere pentru suspensie orală în doză de 72 mg/M². Această doză reprezintă un nivel de expunere cu 30% mai mic față de doza recomandată (vezi pct. 5.2. din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru dasatinib pulbere pentru suspensie orală). La acești pacienți, RCyC și RMM au fost de 87,9% [II 95%: (71,8-96,6)] și, respectiv, de 45,5% [II 95%: (28,1-63,6)] la 12 luni.

În rândul copiilor și adolescenților cu LMC-FC tratați cu dasatinib și expuși anterior la imatinib, mutațiile detectate la finalul tratamentului au fost: T315A, E255K și F317L. Cu toate acestea, E255K și F317L au fost detectate și anterior tratamentului. La pacienții cu LMC-FC nou diagnosticată nu au fost detectate mutații la finalul tratamentului.

Copii și adolescenți cu LAL

Eficacitatea dasatinib în asociere cu chimioterapie a fost evaluată într-un studiu pivot efectuat la copii și adolescenți cu vârsta peste un an nou diagnosticați cu LAL Ph+.

În acest studiu multicentric, controlat-istoric, de fază II, cu dasatinib adăugat la chimioterapie standard, la 106 pacienți copii și adolescenți nou diagnosticați cu LAL Ph+, dintre care 104 pacienți au avut LAL Ph+ confirmat, a fost administrat dasatinib la o doză zilnică de 60 mg/m² în schemă de tratament continuu timp de până la 24 luni, în asociere cu chimioterapie. La optzeci și doi pacienți a fost administrat exclusiv dasatinib comprimate și la 24 pacienți a fost administrat dasatinib pulbere pentru suspensie orală cel puțin o dată, iar dintre aceștia la 8 a fost administrat exclusiv dasatinib pulbere pentru suspensie orală. Schema de chimioterapie de bază a fost aceeași cu cea utilizată în studiul AIEOP-BFM ALL 2000 (protocolul chimioterapeutic standard multi-agent). Criteriul final principal de eficacitate a fost supraviețuirea fără evenimente (SFE) la 3 ani, care a fost de 65,5% (55,5, 73,7).

Rata de negativitate a bolii minime reziduale (BMR) evaluată prin rearanjarea Ig/TCR a fost de 71,7% până la sfârșitul consolidării la toți pacienții tratați. Când această rată s-a bazat pe evaluările la cei 85 pacienți cu Ig/TCR evaluabil, estimarea a fost de 89,4%. Ratele de negativitate ale BMR la sfârșitul inducției și consolidării, măsurate prin citometrie de flux, au fost de 66,0% și, respectiv, 84,0%.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale dasatinib au fost evaluate la 229 subiecți sănătoși adulți și la 84 pacienți.

Absorbție

Dasatinib e absorbit rapid la pacienții la care s-a administrat oral, cu concentrații maxime între 0,5-3 ore. La administrarea orală, creșterea expunerii medii (ASC_T) este aproximativ proporțională cu creșterea dozei în cadrul intervalului de doze de la 25 mg la 120 mg de două ori pe zi. Media generală a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal al dasatinib este de aproximativ 5-6 ore la pacienți.

Datele obținute pe subiecții sănătoși cărora li s-a administrat o doză unică de 100 mg dasatinib la 30

minute după o masă bogată în grăsimi au indicat o creștere de 14% a mediei ASC a dasatinib. O masă săracă în grăsimi cu 30 minute înainte de dasatinib a produs o creștere de 21% a mediei ASC a dasatinib. Efectele observate ale alimentației nu reprezintă modificări clinice semnificative ale expunerii. Variabilitatea expunerii la dasatinib este mai mare în condiții de repaus alimentar (47% CV) comparativ cu condițiile administrării în prezența alimentelor cu un conținut scăzut de grăsimi (39% CV) și condițiile administrării în prezența alimentelor cu un conținut bogat de grăsimi (32% CV).

Pe baza analizei farmacocinetice a populației de pacienți, variabilitatea expunerii la dasatinib a fost estimată ca fiind, în principal, o urmare a variabilității inter-ocasionale a biodisponibilității (44% CV) și, într-o mică măsură, o urmare a variabilității inter-individuale a biodisponibilității și a variabilității inter-individuale a eliminării (30% și, respectiv, 32% CV). Nu este de așteptat ca variabilitatea inter-ocazională aleatorie a expunerii să afecteze expunerea cumulativă și eficacitatea sau siguranța.

Distribuție

La pacienți, dasatinib are un volum aparent mare de distribuție (2505 l), coeficient de variație (CV% 93%), sugerând că medicamentul este distribuit extensiv în spațiul extravascular. La concentrații relevante clinic de dasatinib, legarea de proteinele plasmatică a fost de aproximativ 96% pe baza experimentelor in vitro.

Metabolizare

Dasatinib este metabolizat extensiv la oameni cu multiple enzime implicate în generarea metaboliților. La subiecții sănătoși cărora li s-au administrat 100 mg dasatinib marcat cu [¹⁴C], dasatinib nemodificat a reprezentat 29% din radioactivitatea circulatorie din plasmă. Concentrația în plasmă și activitatea măsurată in vitro au indicat că metaboliții dasatinib nu au un rol major în farmacologia observată a produsului. CYP3A4 este o enzimă majoră responsabilă pentru metabolizarea dasatinib.

Eliminare

Media timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal al dasatinib este de 3 ore până la 5 ore. Media clearance-ului pe cale orală aparent este de 363,8 l/oră (CV% 81,3%).

Eliminarea se face preponderent prin fecale, în majoritate ca metaboliți. În urma unei doze unice orale de dasatinib marcat cu [¹⁴C], aproximativ 89% din doză a fost eliminată în 10 zile, cu 4% și 85% din radioactivitate recuperată din urină și respectiv fecale. Dasatinib nemodificat a reprezentat 0,1% și 19% din doză în urină și respectiv în fecale, restul dozei fiind în metaboliți.

Insuficiență renală și hepatică

Efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii dasatinibului în doză unică a fost evaluat la 8 subiecți cu insuficiență hepatică moderată cărora li s-a administrat o doză de 50 mg și la 5 subiecți cu insuficiență hepatică severă cărora li s-a administrat o doză de 20 mg comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală cărora li s-a administrat o doză de 70 mg dasatinib. Valorile C_{max} și ASC medii ale dasatinibului ajustat pentru doza de 70 mg au fost scăzute cu 47% și, respectiv, 8%, la subiecții cu insuficiență hepatică moderată comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, valorile C_{max} și ASC medii ajustate pentru doza de 70 mg au fost scăzute cu 43% și respectiv 28%, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Dasatinib și metaboliții acestuia sunt puțin excretați prin rinichi.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica dasatinib a fost evaluată la 104 de copii și adolescenți cu leucemie sau tumori solide (72 la care s-a administrat tratamentul sub formă de comprimate și 32 la care s-a administrat pulberea pentru suspensie orală).

În cadrul unui studiu de farmacocinetică la copii și adolescenți, expunerea la dasatinib (C_{avg} , C_{min} și C_{max}), normalizată în funcție de doză, figurează a fi similară pentru 21 pacienți cu LMC-FC și 16 pacienți cu LAL Ph+.

Farmacocinetica dasatinib sub formă de comprimate a fost evaluată pentru 72 de copii și adolescenți cu leucemie refractară sau recidivată sau cu tumori solide, la doze variind între 60 și 120 mg/m² administrate o dată pe zi, și la doze de 50 până la 110 mg/m² administrate de două ori pe zi. Datele au fost cumulate din două studii și au indicat faptul că dasatinib este absorbit rapid. Valoarea medie observată a Tmax a fost de 0,5 și 6 ore, iar timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 2 până la 5 ore pentru toate dozele și grupele de vârstă. Farmacocinetica dasatinib a relevat proporționalitatea cu dozele administrate, fiind observată o creștere a expunerii corelată cu dozele la copii și adolescenți. Nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește farmacocinetica dasatinib între copii și adolescenți. Mediile geometrice ale C_{max}, ASC (0-T) și ASC (INF) pentru dasatinib, normalizate în funcție de doză, au fost aparent similare la copii și adolescenți, indiferent de doză. O simulare pe baza unui model farmacocinetic populațional a estimat că administrarea recomandată a dozelor în funcție de greutatea corporală, descrisă pentru forma farmaceutică de comprimat la pct. 4.2, va asigura un nivel similar de expunere la administrarea unei doze de 60 mg/m² sub formă de comprimat. Aceste date trebuie luate în considerare dacă pacienții vor fi trecuți de la tratamentul sub formă de comprimate la pulberea pentru suspensie orală sau invers.

5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul de siguranță non-clinic al dasatinib a fost evaluat într-o o baterie de studii *in vitro* și *in vivo* la șoarece, șobolan, maimuță și iepure.

Toxicitățile primare s-au produs în sistemele gastro-intestinal, hematopoietic și limfoid. Toxicitatea gastro-intestinală a limitat doza la șobolan și maimuță, deoarece intestinul a fost constant un organ țintă. La șobolan, scăderile de la minim la mediu ale parametrilor eritrocitelor au fost însoțite de modificări ale măduvei osoase; modificări similare s-au produs la maimuță, cu incidență mai scăzută. Toxicitatea limfoidă la șobolan a constat în sărăcirea limfoidă a ganglionilor limfatici, splinei și timusului și scăderea greutății organelor limfoide. Modificările din sistemele gastro-intestinal, hematopoietic și limfoid au fost reversibile ca urmare a încetării tratamentului.

Modificările renale la maimuță care au fost tratate până la 9 luni s-au limitat la creșterea mineralizării de bază a rinichiului. S-au observat hemoragii cutanate într-un studiu acut cu doză unică orală la maimuță, dar nu s-a observat în studiile cu doză repetată nici la maimuță și nici la șobolan. La șobolan, dasatinib a inhibat agregarea trombocitelor *in vitro* și a prelungit timpul de sângerare a cuticulelor *in vivo*, dar nu a provocat sângerare spontană.

Activitatea dasatinib *in vitro* în mostre de fibre hERG și Purkinje a sugerat un potențial de prelungire a repolarizării cardiace ventriculare (interval QT). Totuși, într-un studiu cu doză unică *in vivo* la maimuță monitorizate telemetric constant, nu au existat modificări ale intervalului QT sau ale formei undei EKG.

Dasatinib nu a fost mutagen în mostrele de celule bacteriene *in vitro* (testul Ames) și nu a fost genotoxic într-un studiu *in vivo* al micronucleilor la șobolan. Dasatinib a fost clastogen *in vitro* pentru divizarea celulelor ovariene la hamsterul chinezesc (OHC).

Într-un studiu convențional privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară timpurie la șobolan, dasatinib nu a afectat fertilitatea șobolanilor masculi sau femele, dar a indus embrioletalitate la doze aproximativ egale expunerilor clinice la om. În studiile de dezvoltare embriofetală, dasatinib a indus, de asemenea, embrioletalitate cu scădere asociată a dimensiunii fetale la șobolan și modificări scheletice fetale atât la șobolan cât și la iepure. Aceste efecte s-au produs la doze care nu au determinat toxicitate maternă, indicând faptul că dasatinib este o substanță toxică selectiv reproductivă de la implantare până la încheierea organogenezei.

La șoarece, dasatinib a indus imunosupresia care a fost legată de doză și a fost gestionată efectiv prin reducerea dozei și/sau modificări ale schemei de dozare. Dasatinib are potențial fototoxic observat *in vitro* prin test de fototoxicitate cu absorbție în lumina roșie neutră pe fibroblaștii de șoarece. Dasatinib a fost considerat a fi non-fototoxic *in vivo* după o administrare orală unică la femelele de șoarece fără păr la

expuneri de până la 3 ori expunerea la om după o administrare a dozei terapeutice recomandate (pe baza ASC).

Într-un studiu privind carcinogenitatea cu durata de doi ani, la șobolan, s-a administrat dasatinib în doze de 0,3, 1 și 3 mg/kg/zi. Cea mai mare doză a determinat un nivel general de expunere plasmatică (ASC) echivalent cu expunerea la om pentru intervalul recomandat de doze inițiale cuprins între 100 mg și 140 mg pe zi. S-a observat o creștere semnificativă statistic a incidenței combinate a carcinoamelor cu celule scuamoase și a papiloamelor la nivelul uterului și colului uterin pentru doze mari la femele și a adenomului de prostată pentru doze mici la masculi. Nu este cunoscută importanța pentru om a acestor constatări din studiul privind carcinogenitatea efectuat la șobolan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat (200)
Celuloză microcristalină (101 și 102)
Croscarmeloză sodică
Hidroxipropilceluloză (MW 80,000)
Stearat de magneziu

Film

Lactoză monohidrat
Hipromeloză (15 mPas)
Dioxid de titan (E171)
Triacetin

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA-Al-PVC/Al: 30 sau 60 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Comprimatele filmate sunt alcătuite din miezul comprimatului acoperit cu un strat de film pentru a evita expunerea personalului de îngrijire medicală la substanța activă. Se recomandă folosirea mănușilor de latex sau nitril pentru înlăturarea adecvată la manipularea comprimatelor care sunt zdrobite sau sparte din greșeală pentru reducerea la minimum și eliminarea corespunzătoare a riscului de expunere dermică.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Krka, d.d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto,
Slovenia

8 NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12650/2019/01-02
12651/2019/01-02
12652/2019/01-02
12653/2019/01-02
12654/2019/01-02
12655/2019/01-02

9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2019

10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2022