

AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ NR. 14640/2022/01-02
14641/2022/01-02
14642/2022/01-02
14643/2022/01-02
14644/2022/01-02
14645/2022/01-02

Anexa 2

Rezumatul caracteristicilor produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Daruph 16 mg comprimate filmate
Daruph 40 mg comprimate filmate
Daruph 55 mg comprimate filmate
Daruph 63 mg comprimate filmate
Daruph 79 mg comprimate filmate
Daruph 111 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Daruph 16 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține dasatinib (anhidru) 15,8 mg.
Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 21 mg.

Daruph 40 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține dasatinib (anhidru) 39,5 mg.
Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 53 mg.

Daruph 55 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține dasatinib (anhidru) 55,3 mg.
Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 75 mg.

Daruph 63 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține dasatinib (anhidru) 63,2 mg.
Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 85 mg.

Daruph 79 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține dasatinib (anhidru) 79,0 mg.
Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 107 mg.

Daruph 111 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține dasatinib (anhidru) 110,6 mg.
Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 149 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Daruph 16 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de 5,5 mm, marcate cu „15,8” pe una din fețe.

Daruph 40 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de 7 mm, marcate cu „39,5” pe una din fețe.

Daruph 55 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde de culoare ușor gălbuie până la galbenă, cu diametrul de 7 mm, marcate cu „55,3” pe una din fețe.

Daruph 63 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de 8,5 mm, marcate cu „63,2” pe una din fețe.

Daruph 79 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de 9,5 mm, marcate cu „79,0” pe una din fețe.

Daruph 111 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de 11 mm, marcate cu „110,6” pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Daruph este indicat pentru tratamentul pacienților adulți:

- Nou diagnosticați cu leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) (LMC-FC).
- 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.

Daruph este indicat pentru tratamentul copiilor și adolescenților:

- Nou diagnosticați cu LMC Ph+ în fază cronică (LMC-FC Ph+) sau cu LMC-FC Ph+ cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare, inclusiv la imatinib.
- Nou diagnosticați 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.

Daruph are o biodisponibilitate mai mare decât alte medicamente care conțin dasatinib și nu poate fi înlocuit cu alte forme farmaceutice care conțin dasatinib (vezi pct. 4.4). Doza de Daruph a fost redusă cu 21% comparativ cu alte medicamente care conțin dasatinib pentru a obține o expunere similară. În cazul schimbării între medicamentele care conțin dasatinib, trebuie respectate recomandările de dozare

ale medicamentului care se dorește a fi utilizat pentru înlocuire.

Doze

Pacienți adulți

Doza inițială recomandată pentru LMC-FC este de 79 mg Daruph 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 111 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 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 dasatinib sub formă de comprimate filmate nu este recomandată pentru pacienți cu greutate corporală mai mică de 10 kg; la acești pacienți trebuie utilizat dasatinib pulbere 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 la copii cu vârsta sub 1 an.

Daruph comprimate filmate și alt 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 Daruph sau pacienții care nu pot înghiți comprimate și care doresc să treacă de la Daruph la dasatinib pulbere pentru suspensie orală, pot face acest lucru, cu condiția să fie respectate recomandările privind dozarea corectă pentru forma farmaceutică respectivă.

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

Tabelul 1 Dozele de Daruph comprimate filmate pentru copii și adolescenți cu LMC-FC Ph+ sau LAL Ph+

Greutate corporală (kg) ^a	Doza zilnică de Daruph (mg)
10 până la < 20	32
20 până la < 30	48
30 până la < 45	55
≥ 45	79

^a Administrarea Daruph comprimate filmate nu este recomandată pentru pacienți cu greutate corporală mai mică de 10 kg; la acești pacienți trebuie utilizat dasatinib pulbere pentru suspensie orală.

Durata tratamentului

În studiile clinice, tratamentul cu dasatinib la adulți cu LMC-FC Ph+, cu LMC în fază accelerată, în fază blastică mieloidă sau limfoidă (fază avansată) sau cu LAL Ph+ și la copii și adolescenți cu LMC-FC Ph+ s-a continuat până la progresia bolii sau până când pacientul nu l-a mai tolerat. Efectul întreruperii tratamentului asupra evoluției bolii 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 2 ani. La pacienții care primesc un transplant ulterior de celule stem, Dasatinib poate fi administrat suplimentar încă an post-transplant.

Pentru a atinge doza recomandată, Daruph este disponibil sub formă de comprimate filmate de 16 mg, 40 mg, 55 mg, 63 mg, 79 mg și 111 mg. 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 egală cu 111 mg o dată pe zi (LMC-FC) sau 142 mg o dată pe zi (LMC în fază avansată sau LAL Ph+) la 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 - FC Ph+ care nu obțin un răspuns hematologic, citogenetic și molecular la momentele de referință indicate, conform ghidurilor de tratament actuale, și care tolerează tratamentul.

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

Doză (doza maximă pe zi) (mg)	
Doza inițială	Creștere
Daruph	Daruph
32	40
48	55
55	71
79	95

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 controlată prin întreruperea dozei, reducerea dozei sau oprirea tratamentului de studiu. În mod corespunzător, 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-FC Ph+ 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 -FC (doză inițială 79 mg o dată pe zi)	NAN < $0,5 \times 10^9/l$ și/sau trombocite < $50 \times 10^9/l$	1 Se oprește tratamentul până când NAN $\geq 1,0 \times 10^9/l$ și trombocitele $\geq 50 \times 10^9/l$. 2 Se reia tratamentul la doza inițială. 3 Dacă trombocitele < $25 \times 10^9/l$ și/sau recurență NAN < $0,5 \times 10^9/l$ pentru > 7 zile, se repetă pasul 1 și se reia tratamentul la o doză redusă de 63 mg o dată pe zi pentru al doilea episod. Pentru al treilea episod, se reduce și mai mult doza la 40 mg o dată pe zi (la pacienții nou diagnosticați) sau se oprește tratamentul (la pacienții cu rezistență sau intoleranță la terapia anterioară, inclusiv imatinib).
--	--	---

Adulți cu LMC în fază accelerată sau blastică și LAL Ph+ (doză inițială 111 mg o dată pe zi)	NAN < 0,5 x 10 ⁹ /L și/sau trombocite < 10 x 10 ⁹ /L	<p>1 Se verifică dacă citopenia se datorează leucemiei (aspirat de măduvă sau biopsie).</p> <p>2 Dacă citopenia nu se datorează leucemiei, se oprește tratamentul până când NAN ≥ 1,0 x 10⁹/l și trombocitele ≥ 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 79 mg o dată pe zi (al doilea episod) sau 63 mg o dată pe zi (al treilea episod).</p> <p>4 Dacă citopenia se datorează leucemiei, se ia în calcul creșterea dozei la 142 mg o dată pe zi.</p>
--	--	---

NAN: număr absolut de neutrofile

Tabelul 4 Ajustarea dozei pentru neutropenie și trombocitopenie la copiii și adolescenții cu LMC-FC Ph+

<p>1 Dacă citopenia persistă mai mult de 3 săptămâni, se verifică dacă citopenia se datorează leucemiei (aspirat de măduvă sau biopsie).</p> <p>2 Dacă citopenia nu se datorează leucemiei, se oprește tratamentul până când NAN ≥ 1,0 x 10⁹/l și trombocitele ≥ 75 x 10⁹/l și se reia tratamentul la doza de start inițială sau la o doză redusă.</p> <p>3 Dacă citopenia reapare, se repetă aspiratul de măduvă osoasă/biopsia și se reia tratamentul la o doză redusă</p>		
Doza (doza maximă pe zi) (mg)		
Doza de început inițială	nivelul 1 de reducere a dozei	nivelul 2 de reducere a dozei
Daruph	Daruph	Daruph
32	16	*
47	32	16
55	48	40
79	63	55

NAN: număr absolut de neutrofile

*nu este disponibilă doza mai mică sub formă de comprimat

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

La pacienții copii și adolescenți cu LAL Ph+, nu se recomandă modificarea dozei în cazuri de toxicitate hematologică de gradul 1 - 4. Dacă neutropenia și/sau trombocitopenia determină amânarea următorului bloc de tratament cu mai mult de 14 zile, dasatinib trebuie oprit 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 amânat încă 7 zile, trebuie efectuată o evaluare a măduvei osoase pentru a evalua celularitatea și procentul de blaști. Dacă celularitatea măduvei este <10%, tratamentul cu dasatinib trebuie întrerupt până când NAN >500/μl (0,5 x 10⁹/l), moment în care tratamentul poate fi reluat la doză completă. Dacă celularitatea măduvei este >10%, reluarea tratamentului cu dasatinib poate fi luată în considerare.

Reacții adverse non-hematologice

Dacă apare o reacție adversă non-hematologică moderată, de grad 2, la dasatinib, tratamentul trebuie întrerupt până la rezolvarea reacției adverse sau revenirea la momentul inițial. Trebuie reluat tratamentul cu aceeași doză dacă aceasta este prima apariție a reacției adverse și doza trebuie redusă dacă este o reacție adversă recurentă. Dacă apar 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 în mod adecvat la o doză redusă în funcție de severitatea inițială a reacției adverse. La pacienții cu LMC-FC tratați cu 79 mg o dată pe zi, se recomandă reducerea dozei la 63 mg o dată pe zi și apoi, la nevoie, reducerea ulterioară de la 63 mg o dată pe zi la 40 mg o dată pe zi. La pacienții cu LMC în fază avansată sau LAL Ph+ tratați cu 111 mg o dată pe zi, se recomandă scăderea dozei la 79 mg o dată pe zi și apoi, la nevoie, reducerea ulterioară a dozei de la 79 mg o dată pe zi la 40 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 nivelul unu de reducere a dozei, în conformitate cu recomandările privind reducerea dozelor pentru reacțiile adverse hematologice care sunt 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 starea inițială. În cazul în care episodul nu se ameliorează în aproximativ 1 săptămână, tratamentul cu diuretice sau corticosteroizi sau asocierea acestora trebuie luată 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 nivelul 1 de reducere a dozei. După rezolvarea unui episod sever (grad 3 sau 4), tratamentul poate fi reluat în mod adecvat la o 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 grepfrut cu dasatinib 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 trebuie administrat cu un inhibitor puternic al CYP3A4, luați în considerare o reducere a dozei la:

- 32 mg pe zi pentru pacienții cărora li se administrează un comprimat de Daruph 111 mg pe zi.
- 16 mg pe zi pentru pacienții cărora li se administrează un comprimat de Daruph 79 mg pe zi.
- 16 mg pe zi pentru pacienții cărora li se administrează un comprimat de Daruph 55 mg pe zi.

Pentru pacienții care utilizează Daruph 48 mg sau 32 mg zilnic, luați în considerare întreruperea dozei de Daruph până când tratamentul cu inhibitorul CYP3A4 este întrerupt, sau trecerea la o doză mai mică folosind pulbere pentru suspensie orală. Permiteți o perioadă de eliminare de aproximativ 1 săptămână după ce inhibitorul a fost întrerupt înainte de a relua Daruph. 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 unei doze speciale.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă pot primi doza inițială recomandată. Cu

toate acestea, dasatinib trebuie folosit cu precauție la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii clinice cu dasatinib la pacienți cu funcție renală scăzută (studiul care a înrolat pacienți nou diagnosticați cu LMC-FC a exclus pacienții cu valori ale creatininei serice > 3 ori limita superioară a valorilor normale, iar studiile la pacienți cu LMC-FC 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.

Aclorhidrie/hipoclorhidrie

Concentrația plasmatică a dasatinibului poate fi redusă la pacienții cu aciditate gastrică scăzută (vezi pct. 4.5). În astfel de situații pot fi necesare ajustări ale dozelor.

Mod de administrare

Daruph 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-FC Ph+ și LAL Ph+ și pacienții adulți cu LMC-FC care nu pot înghiți comprimate.

Daruph se poate administra cu sau fără alimente și trebuie administrat constant dimineața sau seara (vezi pct. 5.2). Daruph nu trebuie administrat cu grepfrut sau suc de grepfrut (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

Daruph are o biodisponibilitate mai mare decât alte medicamente care conțin dasatinib și nu poate fi înlocuit cu alte forme farmaceutice care conțin dasatinib. În cazul trecerii pe alte medicamente care conțin dasatinib, trebuie respectate recomandările privind dozele pentru medicamentul cu care daruph este înlocuit (vezi pct. 4.2).

Interacțiuni relevante clinic

Dasatinib este un substrat și un inhibitor al citocromului P450 (CYP) 3A4. Așadar, există un potențial de interacțiune cu alte medicamente administrate concomitent, metabolizate în principal prin CYP3A4 sau care modulează activitatea CYP3A4 (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 grepfrut) 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 ex., 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 o alternativă de medicamente pentru administrare concomitentă care are potențial redus 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, pimizidă, chinidină, bepridil sau alcaloizi din ergot (ergotamină, dihidroergotamină) (vezi pct. 4.5).

Aciditate gastrică scăzută

La pacienții cărora li se administrează Daruph, concentrațiile plasmatice de dasatinib pot fi influențate de pH-ul gastric. Datele farmacocinetice au arătat că este necesar un mediu acid pentru eliberarea substanței active din medicament, prin urmare absorbția poate fi redusă la pacienții cu un pH gastric redus sau aclorhidrie, cum ar fi după utilizarea anumitor medicamente (medicamente antiacide, antagoniști histaminergici H₂, inhibitori ai pompei de protoni), în anumite stări de boală (de exemplu, gastrită atrofică, anemie pernicioasă, infecție cronică cu *Helicobacter pylori*) și după intervenție chirurgicală (vagotomie, gastrectomie). Dependența de pH trebuie luată în considerare la schimbarea formulării de dasatinib (de ex., concentrația plasmatică de dasatinib poate scădea după trecerea de la Daruph la alte formulări de dasatinib la pacienți cu pH gastric ridicat). Pentru a minimiza impactul reducerii expunerii la dasatinib, se recomandă administrarea antagoniștilor H₂ și a inhibitorilor pompei de protoni la 2 ore după administrarea Daruph (vezi pct. 4.5). Produsele de hidroxid de aluminiu / hidroxid de magneziu trebuie administrate cu până la 2 ore înainte sau la 2 ore după administrarea dasatinib (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Pe baza rezultatelor unui studiu de farmacocinetică cu doză unică, pacienți 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 pacienți cu insuficiență hepatică.

Reacții adverse importante

Mielosupresia

Tratamentul cu dasatinib este asociat cu anemie, neutropenie și trombocitopenie. Apariția acestora este mai precoce și mai frecventă la pacienți cu LMC în fază avansată sau cu LAL Ph+ decât la cei cu LMC-FC. La pacienții adulți cu LMC în fază avansată sau cu LAL Ph+, tratați cu dasatinib în monoterapie, se efectuează hemoleucograma cu formulă (HLG) săptămânal în primele două luni și apoi lunar, sau după aspectul clinic. La pacienții adulți și copii și adolescenți cu LMC-FC, 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 adolescenți cu LAL Ph+ tratați cu dasatinib în asociere cu chimioterapie, trebuie efectuată HLG cu formulă înainte de începerea fiecărui bloc de chimioterapie și după cum este indicat clinic. În timpul blocurilor de chimioterapie de consolidare, HLG cu formulă trebuie efectuată la fiecare 2 zile până la recuperare (vezi pct. 4.2 și 4.8). Mielosupresia este în general reversibilă și de obicei controlată prin întreruperea temporară a dasatinib sau prin reducerea dozei

Hemoragii

Dintre pacienții cu LMC-FC (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 au apărut hemoragii severe la nivelul sistemului nervos central (SNC). 1 caz a fost letal și s-a asociat cu trombocitopenie de grad 4 conform criteriilor de toxicitate comune (CTC). Hemoragii gastrointestinale de grad 3 sau 4 au apărut 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 au apărut la 2% din pacienții cu LMC în fază avansată. Majoritatea reacțiilor adverse determinate de sângerare la acești pacienți au fost de obicei asociate cu trombocitopenie 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 lichide. În studiul clinic de fază III la pacienți nou diagnosticați cu LMC-FC, 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 grupul tratat cu imatinib după o perioadă de monitorizare de minim 60 luni (vezi pct. 4.8). La toți pacienții cu LMC-FC tratați cu dasatinib, retenția severă de lichide 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 lichide 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 sugestive de 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. Reacțiile adverse cu retenție de lichide au fost de obicei controlate prin măsuri suportive ce includ diuretice și steroizi pe durată scurtă (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. De asemenea, au fost raportate cazuri de chilotorax la pacienți care prezentau revărsat pleural (vezi pct. 4.8).

Hipertensiunea arterială pulmonară (HTP)

HTP (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, HTP a fost diagnosticată după inițierea tratamentului cu dasatinib, inclusiv după mai mult de 1 an de tratament.

Înainte de inițierea tratamentului cu dasatinib, pacienții trebuie să fie evaluați pentru semne și simptome de boală cardiopulmonară subiacentă. La începerea tratamentului, trebuie efectuată o ecografie cardiacă fiecărui pacient cu simptome de boală cardiacă și trebuie luată în considerare la pacienți cu factori de risc pentru boli cardiace sau pulmonare. Pacienții la care apare dispnee și fatigabilitate după începerea tratamentului trebuie evaluați pentru etiologiile obișnuite, care includ revărsat pleural, edem pulmonar, anemie sau infiltrat pulmonar. În conformitate cu recomandările privind conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse non-hematologice (vezi pct. 4.2), doza de dasatinib trebuie redusă sau tratamentul întrerupt pe durata acestei evaluări. Diagnosticul de HTP trebuie luat în considerare dacă nu apare nicio ameliorare la reducerea dozei sau întreruperea tratamentului sau nu se stabilește o altă etiologie. Abordarea diagnosticului trebuie să urmeze ghidurile standard de practică. Tratamentul cu dasatinib trebuie oprit definitiv dacă diagnosticul de HTP se confirmă. Monitorizarea trebuie să urmeze ghidurile standard de practică. La unii pacienți cu HTP tratați cu dasatinib a fost observată o ameliorare a parametrilor clinici și hemodinamici după oprirea dasatinib.

Prelungirea intervalului QT

Datele obținute *in vitro* sugerează că dasatinib are potențial de prelungire a repolarizării cardiace ventriculare (intervalul QT) (vezi pct. 5.3). La 258 pacienți tratați cu dasatinib și 258 pacienți tratați cu imatinib, într-o perioadă de monitorizare de minim 60 luni, înrolați în studiul de fază III, la pacienți nou diagnosticați cu LMC-FC, 1 pacient (< 1%) din fiecare grup a prezentat prelungirea intervalului QTc raportată ca reacție adversă. Modificările mediane ale QTcF (interval QT corectat cu formula Fredericia) 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 (ÎÎ) 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. 21 dintre pacienți (1%) au avut QTcF > 500 msec.

Dasatinib trebuie administrat cu precauție la pacienții care au sau pot dezvolta QTc prelungit. Aceștia includ pacienți cu hipopotasemie sau hipomagneziemie, pacienți cu sindrom de QT prelungit congenital, pacienți care iau medicamente antiaritmice sau alte medicamente care prelungesc QT, și cu tratament cu antraciclina în doze cumulative mari. Hipopotasemia sau hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea dasatinib.

Reacții adverse cardiace

Dasatinib a fost investigat într-un studiu clinic randomizat la 519 pacienți nou diagnosticați cu LMC-FC și care a înrolat pacienți cu afecțiune cardiacă preexistentă. Reacțiile adverse cardiace de tip insuficiență cardiacă congestivă/disfuncție cardiacă, revărsat pericardic, aritmii, palpitații, intervalul QT prelungit 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 semne sau simptome 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 rezoluția episodului, trebuie efectuată 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 care continuă tratamentul trebuie monitorizați periodic. Pacienții cu boli cardiovasculare necontrolate terapeutic sau severe nu au fost incluși în studiile clinice.

Microangiopatia trombotică (MAT)

Inhibitorii tirozin kinazei BCR-ABL au fost asociați cu MAT, făcându-se referire inclusiv la cazuri individuale raportate pentru dasatinib (vezi pct. 4.8). Dacă apar modificări de laborator sau constatări clinice asociate cu MAT la un pacient tratat cu dasatinib, tratamentul cu dasatinib trebuie oprit și se efectuează evaluarea completă pentru MAT, inclusiv determinarea activității ADAMTS13 și a anticorpilor anti-ADAMTS13. Dacă valoarea anticorpilor anti-ADAMTS13 este crescută alături de activitatea 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 administrarea de inhibitori ai tirozin kinazei BCR-ABL. Unele cazuri au evoluat la insuficiență hepatică acută sau hepatită fulminantă, urmate de transplant hepatic sau având consecințe letale.

Înainte de începerea tratamentului cu dasatinib, pacienții trebuie testați pentru infecția cu VHB. Este necesară consultul de specialitate pentru boli hepatice și infecția cu hepatită B a pacienților cu serologie pozitivă pentru hepatită B (îi include pe cei cu boală activă) și la pacienți cu test pozitiv pentru infecția cu VHB în timpul tratamentului. Purtătorii de VHB care necesită tratament cu dasatinib 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-FC Ph+ cu rezistență/intoleranță la imatinib și la copii și adolescenți cu LMC-FC Ph+ fără tratament 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, 1 dintre aceste evenimente fiind sever ca intensitate (retard de creștere de grad 3). Aceste 6 cazuri au inclus cazuri de osificare epifizară 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 necesită supraveghere de lungă durată.

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

A fost observat retardul creșterii la copiii și adolescenți tratați cu dasatinib în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 4.8). S-a observat o tendință a diminuării creșterii în înălțime anticipate după cel mult 2 ani de tratament în aceeași măsură ca cea observată în cazul utilizării doar a chimioterapiei, fără a influența greutatea anticipată și IMC și fără nicio asociere cu tulburări hormonale sau modificarea altor parametri de laborator. Este recomandată monitorizarea creșterii și dezvoltării osoase la copiii și adolescenți.

Excipienți

Acest medicament conține lactoză monohidrat. 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.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic “nu conține sodiu”.

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 grepfrut) 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 de pe proteinele plasmatice și nici relevanța clinică a acestuia.

Substanțe active care pot reduce 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, aspect probabil mai puțin semnificativ clinic.

Antagoniști de histamină-2 și inhibitori ai pompei de protoni

Într-un studiu, după administrarea unei doze unice de 111 mg de Daruph la 22 de ore după un interval de 4 zile de administrare a 40 mg omeprazol, la starea de echilibru, ASC a dasatinib a fost redusă cu 20% și C_{max} cu 38%. Pentru a minimiza impactul reducerii expunerii la dasatinib, se recomandă administrarea antagoniștilor H_2 și a inhibitorilor pompei de protoni la 2 ore după administrarea Daruph (vezi pct. 4.4). Într-un studiu care mimează starea de aclorhidrie prin doze repetate de omeprazol (40 mg pe zi) la voluntari sănătoși în condiții de post alimentar, administrarea unei doze unice de 140 mg de Daruph la 10,5 ore după ultima doză de omeprazol a redus expunerea medie (ASC) din Daruph cu 46%.

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. Prin urmare, 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 (echivalent la 79 mg Daruph) 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. Prin urmare, substraturile CYP3A4 cunoscute cu indice terapeutic îngust (de ex. astemizol, terfenadină, cisapridă, pimozidă, chinidină, 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

Femei aflate la vârstă fertilă/contracepția la bărbați și femei

Atât bărbații activi sexual, cât și femeile aflate la vârstă 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 nocive asupra fătului în cazul administrării în timpul sarcinii. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Dasatinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu dasatinib. Dacă dasatinib 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 un risc la sugar nu poate fi exclus.

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu dasatinib.

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 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 are influență minoră 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. În consecință, 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-FC, 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-FC nou diagnosticată, durata mediană a tratamentului a fost de aproximativ 60 de luni. Durata mediană a tratamentului la 1618 pacienți adulți cu LMC-FC 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-FC 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 experimentat 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-FC Ph+ 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.

Reacții adverse enumerate 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 Rezumatul reacțiilor adverse

Infecții și infestări	
<i>Foarte frecvente</i>	infecții (le includ pe cele bacteriene, virale, fungice, nespecifice)
<i>Frecvente</i>	pneumonie (le includ pe cele bacteriene, virale și fungice), infecție/inflamație a tractului respirator superior, infecție herpetică virală (include infecția cu citomegalovirus-CMV), enterocolită, sepsis (include cazuri mai puțin frecvente cu evoluție letală)
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	hepatită B reactivată
Tulburări hematologice și limfatic	
<i>Foarte frecvente</i>	mielosupresie (include 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 (include eritem nodos)
<i>Rare</i>	șoc anafilactic
Tulburări endocrine	
<i>Mai puțin frecvente</i>	hipotiroidism
<i>Rare</i>	hipertiroidism, 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 (include neuropatie periferică), amețeli, disgeuzie, somnolență
<i>Mai puțin frecvente</i>	sângerări la nivelul SNC ^{*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 (include 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 deces)*, prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă*, pericardită, aritmie ventriculară (include 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>	hemoragie ^{*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, chilotorax*
<i>Rare</i>	embolie pulmonară, sindrom de detresă respiratorie acută
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	boală pulmonară interstițială
Tulburări gastro-intestinale	
<i>Foarte frecvente</i>	diaree, vărsături, greață, durere abdominală
<i>Frecvente</i>	hemoragie gastrointestinală*, colită (include colită neutropenică), gastrită, inflamația mucoaselor (include mucozită/stomatită), dispepsie, distensie abdominală, constipație, afecțiuni ale țesuturilor moi ale cavității bucale
<i>Mai puțin frecvente</i>	pancreatită (include pancreatită acută), ulcer gastroduodenal 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>	hemoragie gastrointestinală letală*
Tulburări hepatobiliare	
<i>Mai puțin frecvente</i>	hepatită, colecistită, coleastăză
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
<i>Foarte frecvente</i>	erupții cutanate tranzitorii ^c
<i>Frecvente</i>	alopecie, dermatită (include eczemă), prurit, acnee, xeroză cutanată, urticarie, hiperhidroză
<i>Mai puțin frecvente</i>	dermatoză neutrofilică, reacții de fotosensibilitate, tulburări de pigmentare, paniculită, ulcer cutanat, afecțiuni buloase, afecțiuni ale unghiilor, eritrodisestezie palmo-plantară, boli ale firului de păr
<i>Rare</i>	vasculită leucocitoclastică, fibroză cutanată
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	sindrom Stevens-Johnson
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
<i>Foarte frecvente</i>	durere musculo-scheletică ^b
<i>Frecvente</i>	artralgie, mialgie, slăbiciune musculară, redoare musculo-scheletică, spasm muscular
<i>Mai puțin frecvente</i>	rabdomioliză, osteonecroză, inflamație musculară, tendinită, artrită
<i>Rare</i>	osificare epifizară întârziată ^h , retard de creștere ^h
Tulburări renale și ale căilor urinare	
<i>Mai puțin frecvente</i>	afectare renală (include insuficiență renală), micțiuni frecvente, proteinurie
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	sindrom nefrotic
Afecțiuni în sarcină, 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, alte edeme superficiale ^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 sanguine, creșterea gama-glutamilttransferazei
Leziuni, intoxicații și complicații procedurale	
<i>Frecvente</i>	contuzie

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

^b Include hemoragiile la nivelul SNC, hematom cerebral, hemoragie cerebrală, hematom extradural, hemoragie intracraniană, accident vascular hemoragic, hemoragie subarahnoidiană, hematom subdural și hemoragie subdurală.

^c Include 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 ejeție și insuficiență ventriculară, insuficiență de ventricul stâng, insuficiență de ventricul drept și hipokinezie ventriculară.

^d Excluce hemoragiile gastrointestinale și hemoragiile de la nivelul SNC; aceste reacții adverse sunt raportate la tulburări gastrointestinale și respectiv la tulburări ale sistemului nervos.

^e Includ erupții medicamentoase, eritem, eritem polimorf, eritroză, erupții cutanate exfoliative, eritem generalizat, erupții cutanate genitale, erupție cutanată la căldură, milia, miliaria, psoriazis pustulos, erupții cutanate, erupții cutanate eritematoase, foliculare, generalizate, maculare, maculo-papuloase, papuloase, pruriginose, pustuloase, veziculoase, exfoliere cutanată, iritație cutanată, erupție cutanată toxică, urticarie veziculoasă și erupție cutanată de tip vasculită.

^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, edem al globului ocular, 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 lichide, edem peretelui gastrointestinal, edem generalizat, edem al extremităților, edem, edem de cauză cardiacă, revărsat perirenal, edem post-procedural, edem visceral.

^l Tumefierea zonei genitale, edem la locul de incizie, edem genital, edem penian, tumefiere peniană, edem scrotal, tumefiere cutanată, tumefiere testiculară, tumefiere vulvovaginală.

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

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 LAL Ph+, decât la pacienții cu LMC-FC (vezi pct. 4.4).

Sângerări

Reacții adverse la medicamente sub formă de sângerări, variind de la peteșii și epistaxis până la hemoragii gastrointestinale de grad 3 sau 4 și hemoragie la nivelul SNC au fost raportate la pacienții care au luat dasatinib (vezi pct. 4.4).

Retenție de lichide

Diferitele reacții adverse precum revărsate pleurale, ascită, edem pulmonar și revărsat pericardic cu sau fără edem superficial pot fi descrise împreună ca „retenție de lichide”. În studiul efectuat la pacienții nou diagnosticați cu LMC-FC, după o perioadă de monitorizare de minim 60 luni, reacțiile adverse de tip retenție de lichide asociată tratamentului cu dasatinib au inclus revărsat pleural (28%), edem superficial (14%), hipertensiune 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 (toate gradele) 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 diferite, 6 au avut 3 reacții adverse, 18 au avut între 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 cuprins între 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 (toate gradele) a fost de 283 de zile (~40 săptămâni).

Revărsatul pleural a fost de obicei reversibil și controlat prin întreruperea tratamentului cu dasatinib și utilizarea diureticelor sau a altor măsuri suportive adecvate (vezi pct. 4.2 și 4.4). Pentru 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 primit diuretice, 23 (32%) au primit corticosteroizi și 20 (27%) au primit 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 capacitatea pacienților de a obține un răspuns terapeutic. 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 RM4.5 în pofida întreruperii administrării sau a ajustării dozei.

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

Au fost raportate cazuri de chilotorax la pacienți care prezentau revărsat pleural. Unele cazuri de chilotorax s-au rezolvat după întreruperea tratamentului, renunțarea la tratament sau reducerea dozei de dasatinib, însă cele mai multe cazuri au necesitat de asemenea tratament suplimentar.

Hipertensiunea arterială pulmonară (HTP)

HTP (hipertensiune arterială pulmonară precapilară confirmată prin cateterizarea inimii drepte) a fost raportată în asociere cu tratamentul cu medicamentul dasatinib. În aceste cazuri, HTP a fost raportată după inițierea tratamentului cu dasatinib, inclusiv după mai mult de 1 an de tratament. Pacienții cu HTP diagnosticată în timpul tratamentului cu dasatinib aveau frecvent și tratament asociat sau prezentau boli asociate cu afecțiunea malignă subiacentă. Ameliorarea parametrilor clinici și hemodinamici a fost observată la pacienții cu HTP după întreruperea tratamentului cu dasatinib.

Prelungirea intervalului QT

În studiul de fază III care a înrolat pacienți nou diagnosticați cu LMC-FC, 1 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 70 mg dasatinib (echivalent la 55 mg Daruph) 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 ÎI 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 QTc prelungit raportat ca o reacție adversă. 21 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 au evoluat cu insuficiență hepatică acută sau cu hepatită fulminantă, cu nevoia de transplant hepatic sau au condus la deces (vezi pct. 4.4).

În studiul de fază III de optimizare a dozei la pacienții cu LMC-FC 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 (echivalent cu 79 mg Daruph) o dată pe zi decât la cei tratați cu dasatinib 70 mg (echivalent cu 55 mg Daruph) de două ori pe zi. Mielosupresia a fost, de asemenea, raportată mai puțin frecvent în grupul de tratament cu 100 mg (echivalent cu 79 mg Daruph) o dată pe zi (vezi Anormalități ale testelor de laborator mai jos). Durata mediană a terapiei în grupul de tratament cu 100 mg (echivalent cu 79 mg Daruph) 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 (echivalent cu 79 mg Daruph) 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-FC cu intoleranță sau rezistență la imatinib)^a

	Monitorizare minim 2 ani		Monitorizare minim 5 ani		Monitorizare minim 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 lichide	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
Haemoragie	11	1	11	1	12	1
Sângerare gastrointestinală	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 (echivalent cu 79 mg Daruph) o dată pe zi (n=165)

În studiul de fază III de optimizare a dozei la pacienții 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 (echivalent cu 111 mg Daruph) 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 (echivalent cu 55 mg Daruph) de două ori pe zi. Schema cu administrarea unei doze de 140 mg (echivalent cu 111 mg Daruph) o dată pe zi a demonstrat un profil comparabil de eficacitate cu cel de administrare a unei doze de 70 mg (echivalent cu 55 mg Daruph) 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

	140 mg (echivalent cu 111 mg Daruph) o dată pe zi n = 304 n = 304	
	Toate gradele	Grad 3/4
Termenul preferat	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
Hemoragie	23	8
Sângerare gastrointestinală	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 (echivalent cu 111 mg Daruph) 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 2 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 (2 săptămâni de tratament, urmate de 1 - 2 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 2 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	Grad 3/4
Neutropenie febrilă	27,0	26,2
Greață	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
Cefalee	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-FC 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-FC, 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 pacienți 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 în mod evident dependentă de stadiul bolii. Frecvența modificărilor 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

Parametri hematologici	Fază cronică (n = 165) ^b	Fază accelerată (n = 157) ^c	Fază blastică mieloidă (n = 74) ^c	Fază blastică limfoidă și LAL Ph+ (n = 168) ^c
	Procent (%) din pacienți			
Neutropenie	36	58	77	76
Thrombocitopenie	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 (echivalent cu 79 mg Daruph) o dată pe zi.

^c Rezultatele studiului CA180-035 cu doza inițială recomandată de 140 mg (echivalent cu 111 mg Daruph) o dată pe zi.

Gradele CTC: neutropenie (Grad 3 $\geq 0,5$ până la $< 1,0 \times 10^9/l$, Grad 4 $< 0,5 \times 10^9/l$);
trombocitopenie (Grad 3 ≥ 25 până la $< 50 \times 10^9/l$, Grad 4 $< 25 \times 10^9/l$);
anemie (hemoglobină Grad 3 ≥ 65 până la < 80 g/l, Grad 4 < 65 g/l).

Frecvența cumulativă a citopeniei de grad 3 sau 4 la pacienții tratați cu 100 mg (echivalent cu 79 mg Daruph) 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 a apărut mielosupresie de grad 3 sau 4, recuperarea s-a produs în general ca urmare a unor întreruperi scurte și/sau a 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-FC 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 în proporție 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 monitorizarea de la 2 ani

Creșterile de grad 3 sau 4 ale transaminazelor sau bilirubinei au fost raportate la 1% din pacienții cu LMC-FC (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 4 grupuri de tratament. În studiul de fază III de optimizare a dozei de dasatinib 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 mieloidă sau limfoidă și LAL Ph+. Creșteri de grad 3 sau 4 ale creatininei au fost raportate la $< 1\%$ dintre pacienții cu LMC-FC 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-FC Ph+ 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 efectuate 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 efectuate 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 un regim de chimioterapie de însoțire.

Grupe speciale de pacienți

În timp ce 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 reacții adverse frecvente cum sunt oboseală, revăsat pleural, dispnee, tuse, hemoragie de tract digestiv inferior și tulburări ale apetitului și o probabilitate mai mare de a prezenta reacțiile adverse raportate mai puțin frecvent cum sunt distensie abdominală, amețeli, revăsat pericardic, insuficiență cardiacă congestivă și scădere ponderală 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

Agencia 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, echivalent cu 221 mg Daruph pe zi, timp de 1 săptămână, a fost raportat la 2 pacienți și ambii au prezentat o scădere semnificativă a numărului trombocitelor. Întrucât dasatinib este asociat cu mielosupresie de grad 3 sau 4 (vezi pct. 4.4), pacienții care ingeră mai mult decât doza recomandată trebuie să fie monitorizați atent pentru mielosupresie și trebuie să primească tratament suportiv 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 celulare leucemice imatinib - sensibile și imatinib - rezistente care reprezintă variante ale bolii. Aceste studii non-clinice arată că dasatinib poate depăși rezistența la imatinib ce rezultă din supra-expresia BCR-ABL, din mutațiile din domeniul kinazei BCR-ABL, din activarea căilor alternative de semnalizare ce implică familia de kinaze SRC (LYN, HCK) și din supraexprimarea 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 împiedicat evoluția LMC cronică la faza blastică și a prelungit supraviețuirea la șoarecii purtători de linii celulare LMC derivate de la pacienți, crescute în locații diferite, inclusiv în SNC.

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+.

4 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 non-comparativ 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 (echivalent cu 55 mg Daruph) de două ori pe zi. Modificările de doză au fost permise pentru a îmbunătăți activitatea sau a controla toxicitatea (vezi pct. 4.2).

S-au efectuat 2 studii randomizate, deschise, de fază III, pentru a evalua eficacitatea 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-FC.

Eficacitatea dasatinibului se bazează pe ratele de răspuns hematologic și citogenetic.

Durabilitatea răspunsului și ratele estimate de supraviețuire furnizează dovezi suplimentare în favoarea beneficiului clinic al dasatinib.

Un total de 2712 pacienți au fost evaluați în studii clinice, dintre care 23% au fost efectuate la pacienți cu vârstă ≥ 65 ani, iar 5% au fost efectuate la pacienți cu vârstă ≥ 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-FC. Pacienții au fost randomizați pentru a primi fie dasatinib 100 mg (echivalent cu 79 mg Daruph) 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 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 cu dasatinib și 260 cu imatinib. Particularitățile de la momentul inițial au fost bine echilibrate între cele 2 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 minim 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 timpul celor 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-FC

	Dasatinib n = 259	Imatinib n = 260	Valoarea-p
	Rată de răspuns (Î 95%)		
Răspuns citogenetic			

în timp 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 timp de 24 luni			
RCyCc ^a	80,3%	74,2%	–
RCyC ^b	87,3%	82,3%	–
în timp de 36 luni			
RCyCc ^a	82,6%	77,3%	–
RCyC ^b	88,0%	83,5%	–
în timp de 48 luni			
RCyCc ^a	82,6%	78,5%	–
RCyC ^b	87,6%	83,8%	–
în timp de 60 luni			
RCyCc ^a	83,0%	78,5%	–
RCyC ^b	88,0%	83,8%	–
RMM^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 timp 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 timp 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 timp de 36 luni (ÎÎ 95%)		
Timpul până la obținerea RCyCc	1,48 (1,22 – 1,99)		–
Timpul până la obținerea RMM	1,59 (1,28 – 1,99)		–
Durabilitatea RCyCc	0,77 (0,53 – 1,11)		–
	în timp 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 timp 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 RCyCc este definit ca răspunsul observat în 2 ocazii consecutive (la distanță de cel puțin 28 de zile).

^b RCyC se bazează pe o singură evaluare citogenetică a măduvei osoase.

^c MMR (la orice moment de timp) a fost definit ca raporturi BCR-ABL ≤ 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.

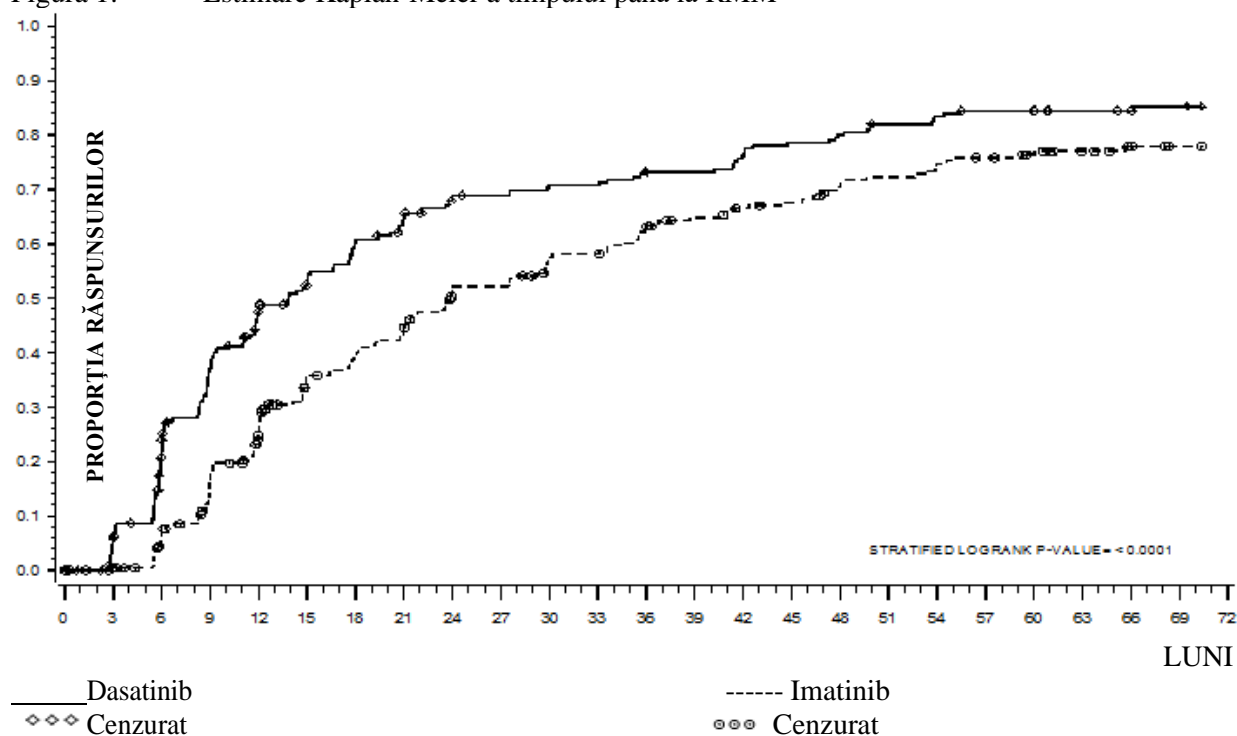
* Ajustată pentru scorul Hasford și care indică semnificație statistică la un nivel de semnificație nominal predefinit.

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 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 RMM



Group	# Răspunsuri / # Randomizați	Risc relativ (95% ÎÎ)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	

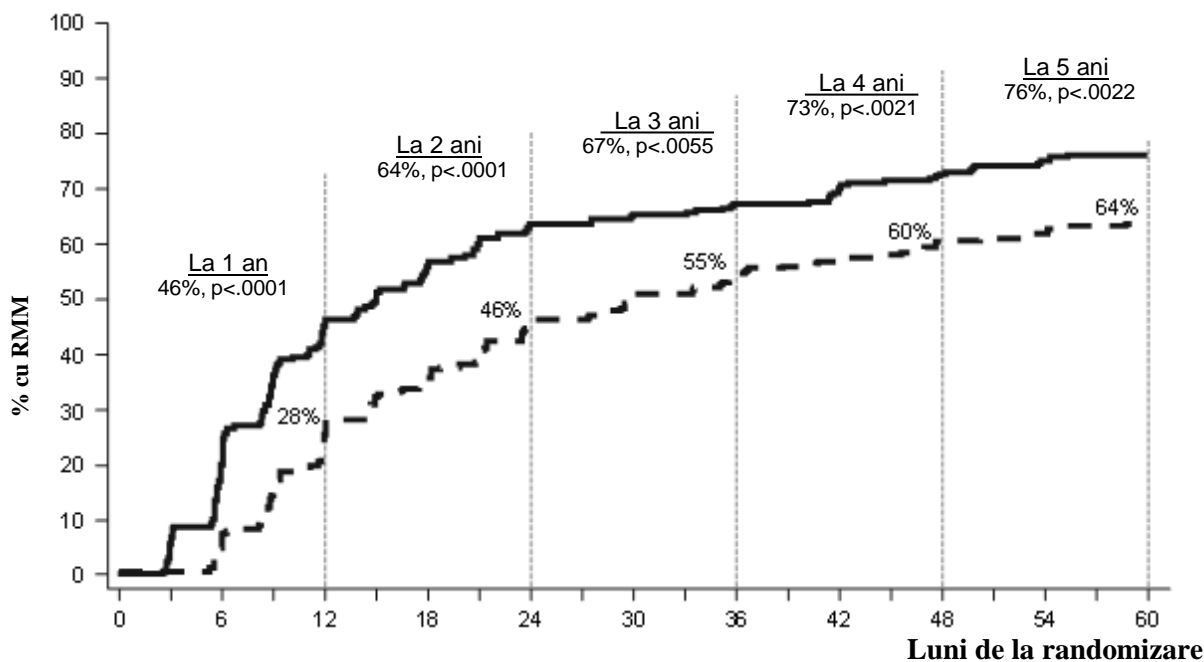
Dasatinib față de
imatinib

1,54 (1,25 – 1,89)

Ratele de RCyCc în grupurile de tratament cu dasatinib și imatinib la respectiv 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 momente de timp 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.

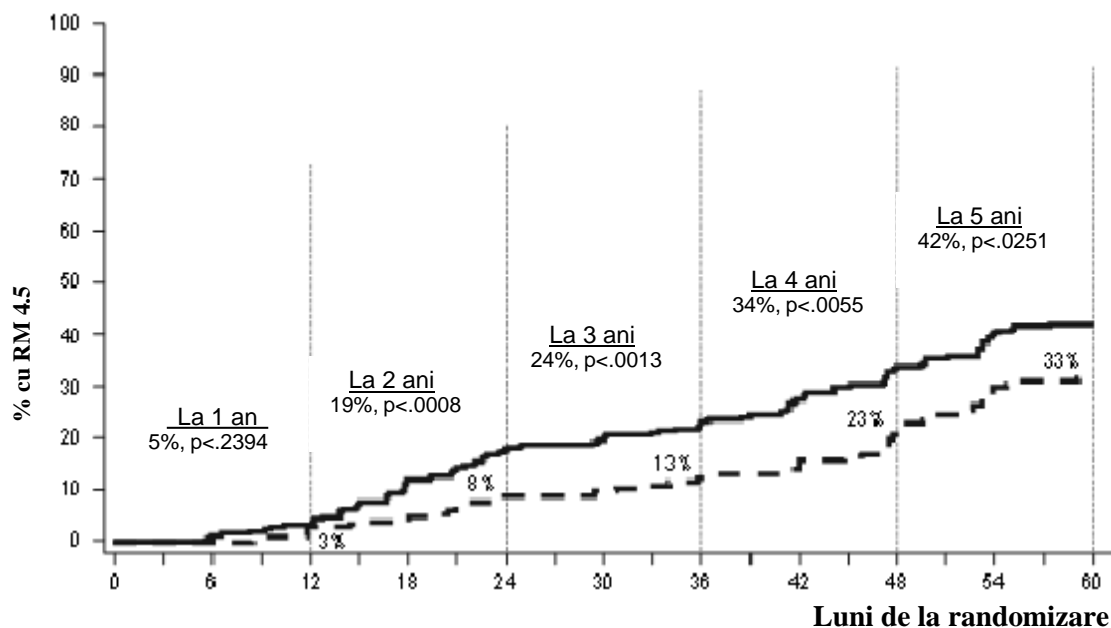
Figura 2: Ratele de RMM în timp – toți pacienții randomizați într-un studiu de fază III efectuat la pacienți nou diagnosticați cu LMC-FC



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

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% vs. 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% vs. 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-FC



	<u>N</u>
_____ Dasatinib 100 mg o dată pe zi	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%).

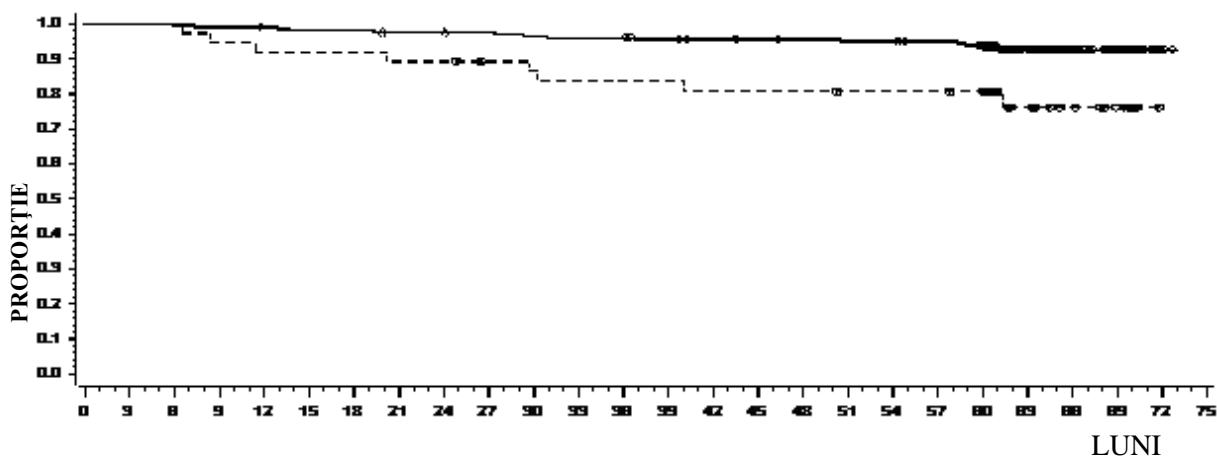
Într-o analiză suplimentară, mai mulți pacienți tratați cu dasatinib (84%) au înregistrat răspuns molecular precoce (definit ca niveluri ale BCL-ABL $\leq 10\%$ la 3 luni) comparativ cu pacienții tratați cu imatinib (64%). Pacienții care au înregistrat răspuns molecular precoce au avut un risc mai mic de transformare, rată mai mare de SFP și rată mai mare a 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 BCRABL $\leq 10\%$ la 3 luni	Pacienți cu niveluri BCRABL $> 10\%$ 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)
Rate ale SFP la 60 luni (ÎÎ 95%)	92,0% (89,6, 95,2)	73,8% (52,0-86,8)
Rate ale SG la 60 luni (ÎÎ 95%)	93,8% (89,3, 96,4)	80,6% (63,5- 90,2)

Rata de SG în funcție de momente de timp 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 SG 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-FC



Pacienți la risc

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

— ≤10%
 ◊ Cenzurat

----- >10%
 ◊◊◊ Cenzurat

Grup	# Decese/ # Pacienți	Mediana (Î 95%)	Risc relativ (Î 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% (Î: 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% (Î: 86,6% - 93,8%) și, respectiv, 89,6% (Î: 85,2% - 92,8%). Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește SG (RR 1,01, Î 95%: 0,58-1,73, p= 0,9800) și SFP (RR 1,00, Î 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-FC – rezistentă sau intolerantă la terapia anterioară cu imatinib

La pacienții cu rezistență sau intoleranță la imatinib s-au desfășurat 2 studii clinice; 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 cu dasatinib (70 mg (echivalent cu 55 mg Daruph) de două ori pe zi) fie cu 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 controlată 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. RHC anterior 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). 93 % 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% dintre pacienți au raportat un 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% dintre 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 RMM (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 (adică 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 (echivalent cu 55 mg Daruph) 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. 38 % 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%]). 42 % 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. RHC 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 RMM 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 (echivalent cu 55 mg Daruph) 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 RMM (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 (echivalent cu 55 mg Daruph) 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 RMM (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 (echivalent cu 55 mg Daruph) 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 RMM (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 (echivalent cu 55 mg Daruph) 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 RMM (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)	Accelerată (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 ani	n/a	60% (50 – 70)	41% (21 – 60)	10% (0 – 28)	24% (2 – 47)
Răspuns citogenetic (%)					

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 ani	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 ani	94% (91 – 97)	72% (64 – 79)	38% (27 – 50)	26% (10 – 42)	31% (16 – 47)

Datele descrise în acest tabel provin din studiile care utilizează o doză inițială de 70 mg (echivalent cu 55 mg Daruph) 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): RHMa = RHC + fără semne de leucemie (no evidence of leukaemia (NEL)).

RHC (LMC în fază cronică): număr de 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 trombocite ≥ 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; Î = interval de încredere; LSVN = limita superioară a valorilor normale.

Răspunsul la pacienții cu transplant de măduvă osoasă după tratament 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

Au fost desfășurate 2 studii randomizate, deschise cu dasatinib pentru a evalua eficacitatea dasatinib 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-FC, 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 SG. Un număr total de 670 pacienți, dintre care 497 erau rezistenți la imatinib au fost randomizați în grupuri de tratament cu dasatinib 100 mg (echivalent cu 79 mg Daruph) o dată pe zi, 140 mg (echivalent cu 111 mg Daruph) o dată pe zi, 50 mg (echivalent cu 40 mg Daruph) de două ori pe zi, sau 70 mg (echivalent cu 55 mg Daruph) 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%; I_{95%} [-6,8-10,6%]); cu toate acestea, schema de tratament cu doza de 100 mg (echivalent cu 79 mg Daruph) 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-FC (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%)	
RCyC	
Toți pacienții	63% (56 – 71)
Pacienți rezistenți la imatinib	59% (50 – 68)
CCyR	
Toți pacienții	50% (42 – 58)
Pacienți rezistenți la imatinib	44% (35 – 53)
RMM 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 (echivalent cu 79 mg Daruph) o dată pe zi.

^b Criterii de răspuns hematologic (toate răspunsurile confirmate după 4 săptămâni): RHC (LMC în fază cronică): WBC(număr de leucocite) ≤ LSVN instituțională, trombocite <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 RMM: 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-FC cu rezistență sau intoleranță la imatinib^a

	Perioadă minima de monitorizare			
	1 an	2 ani	5 ani	7 ani
RMM				
Toți pacienții	n/a	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Pacienți rezistenți la imatinib	n/a	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Pacienți intoleranți la imatinib	n/a	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
SFB^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 intoleranți la imatinib	97% (92 – 100)	87% (76 – 99)	56% (37 – 76)	51% (32 – 67)
SG				
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 intoleranți la imatinib	100% (100 – 100)	95% (88 – 100)	82% (70 – 94)	70% (52 – 82)
----------------------------------	------------------	----------------	---------------	---------------

^a Rezultate raportate pentru doza inițială recomandată de 100 mg (echivalent cu 79 mg Daruph) 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.

NA : nu e aplicabil

Pe baza estimărilor Kaplan-Meier, proporția de pacienți tratați cu dasatinib 100 mg (echivalent cu 79 mg Daruph) o dată pe zi la care s-a menținut RCyM timp de 18 luni a fost de 93% (ÎI 95%: [88%-98%]). Eficacitatea a fost, de asemenea, evaluată la pacienții intoleranți la imatinib. La această populație de pacienți care au primit 100 mg (echivalent cu 79 mg Daruph) 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 (echivalent cu 111 mg Daruph) o dată pe zi, fie în cel cu 70 mg (echivalent cu 55 mg Daruph) de două ori pe zi.

Durata mediană a tratamentului a fost de aproximativ 6 luni (interval < 0,03 la 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%; ÎI 95% [-7,1 - 8,7%]); cu toate acestea, schema de tratament cu doza de 140 mg (echivalent cu 111 mg Daruph) o dată pe zi a demonstrat un profil îmbunătățit de siguranță și tolerabilitate. Ratele de răspuns sunt prezentate în Tabelul 10 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 (ÎI 95%)	66% (59-74)	28% (18-40)	42% (26-61)	38% (23-54)
RHC ^b (ÎI 95%)	47% (40-56)	17% (10-28)	21% (9-39)	33% (19-49)
NEL ^b (ÎI 95%)	19% (13-26)	11% (5-20)	21% (9-39)	5% (1-17)
RCyM^c (ÎI 95%)	39% (31-47)	28% 18-40)	52% (34-69)	70% (54-83)
RCyC (ÎI 95%)	32% (25-40)	17% (10-28)	39% (23-58)	50% (34-66)

^a Rezultate raportate pentru doza inițială recomandată de 140 mg (echivalent cu 111 mg Daruph) o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

^b Criteriile de răspuns hematologic (toate răspunsurile confirmate după 4 săptămâni): RHMa = RHC + 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%).

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

La pacienții cu LMC în fază accelerată tratați cu doza de 140 mg (echivalent cu 111 mg Daruph) 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 (echivalent cu 111 mg Daruph) 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 (echivalent la 111 mg Daruph) 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 (echivalent cu 111 mg Daruph) o dată pe zi, durata mediană a RHMa a fost de 5 luni, mediană a fost de 4 luni, iar SG mediană a fost de 7 luni.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu LMC

Din totalul celor 130 de pacienți cu LMC-FC tratați în cadrul a 2 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. 97 dintre cei 130 de copii și adolescenți cu LMC-FC au fost tratați cu dasatinib comprimate în doză de 60 mg/m² (echivalent cu 47 mg/m² Daruph) o dată pe zi (doză maximă de 100 mg (echivalent cu 79 mg Daruph) 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: RCC, RCM și 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 (ÎÎ 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 (ÎÎ 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 (ÎÎ 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 (echivalent cu 57 mg/m² Daruph). 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% [Î 95%: (71,8-96,6)] și, respectiv, de 45,5% [Î 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 1 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 (echivalent cu 47 mg/m² Daruph) în schemă de tratament continuu timp de până la 24 luni, în asociere cu chimioterapie. La 82 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 2.000 (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 (receptorul pentru celule T) 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 formei farmaceutice originale a dasatinib au fost evaluate la 229 subiecți sănătoși adulți și la 84 pacienți.

Absorbție

Dasatinib a fost absorbit rapid la pacienții la care a fost administrat oral, cu concentrații maxime între 0,5-3 ore. Media generală a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal al dasatinib este de aproximativ 5-6 ore la pacienți. După administrarea unei doze unice la subiecți sănătoși Daruph a demonstrat o proporționalitate a dozei cu creșterea dependentă de doză a expunerii (ASC) în intervalul de dozare de la 16mg până la 111 mg.

Datele obținute pe subiecții sănătoși cărora li s-a administrat o doză unică de 111 mg de Daruph la 30 minute după o masă bogată în grăsimi au indicat o creștere de 14% a mediei ASC a dasatinib.

Efectele observate ale alimentației nu reprezintă modificări clinice semnificative ale expunerii.

Variabilitatea expunerii la Daruph este mai mare în condiții de post (38% CV), comparativ cu condițiile de

masă bogată în grăsimi (24% CV).

Pe baza analizei PK (farmacocinetică) a populației de pacienți, variabilitatea expunerii de dasatinib a fost estimată în principal datorită variabilității inter-ocasionale a biodisponibilității (44% CV- coeficient de variație) și, într-o măsură mai mică, datorită variabilității interindividuale în biodisponibilitate și variabilității individuale în clearance (30%, respectiv 32% CV). Nu se așteaptă ca variabilitatea aleatorie a inter-ocasională 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 subiecți cu multiple enzime implicate în generarea metaboliților. La subiecții sănătoși cărora li s-a administrat 100 mg dasatinib (echivalent cu 79 mg Daruph) marcat cu izotopul radioactiv al [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 - 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 sub formă de 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 sub formă de metaboliți.

Insuficiență renală și insuficiență 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 (echivalent cu 40 mg Daruph) și la 5 subiecți cu insuficiență hepatică severă cărora li s-a administrat o doză de 20 mg (echivalent cu 16 mg Daruph) comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală cărora li s-a administrat o doză de 70 mg dasatinib (echivalent cu 55 mg Daruph). Valorile C_{max} și ASC medii ale dasatinibului ajustat pentru doza de 70 mg (echivalent cu 55 mg Daruph) au fost mai mici 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 (echivalent cu 55 mg Daruph) au fost mai mici cu 43% și respectiv 28%, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Dasatinib și metaboliții acestuia sunt foarte 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+. (C_{avg} este concentrația medie a unui medicament în circulația centrală în timpul unui interval de dozare în stare de echilibru).

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 (echivalent cu 47-95 mg/m² Daruph) administrate o dată pe zi, și la doze de 50 până la 110 mg/m² (echivalent cu 40 – 87 mg/m² Daruph) administrate de două ori pe zi. Datele au fost cumulate din 2 studii și au indicat faptul că dasatinib este absorbit rapid. Valoarea medie observată a Tmax a fost între 0,5 și 6 ore, iar timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a variat între 2 până la 5 ore pentru toate nivelurile de doze și toate 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 modelului de farmacocinetică populațională (FKP) 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 (echivalent cu 47 mg/m² Daruph). 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 baterie de studii *in vitro* și *in vivo* la șoareci, șobolani, maimuțe și iepuri.

Toxicitățile primare au apărut în aparatul digestiv, sistemul hematopoietic și organele limfoide. Toxicitatea gastrointestinală a limitat doza la șobolani și maimuțe, deoarece intestinul a fost constant un organ țintă. La șobolani, scăderile de la minim la mediu ale parametrilor eritrocitelor au fost însoțite de modificări ale măduvei osoase; modificări similare s-au produs la maimuțe, cu incidență mai scăzută. Toxicitatea limfoidă la șobolani a constat în sărăcirea limfoidă a ganglionilor limfatici, splinei și timusului și scăderea greutății organelor limfoide. Modificările din aparatul digestiv, sistemul hematopoietic și organele limfoide au fost reversibile ca urmare a încetării tratamentului.

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

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

Dasatinib nu a fost mutagenic în probele de celule bacteriene *in vitro* (testul Ames) și nu a fost genotoxic într-un studiu *in vivo* al micronucleilor la șobolani. Dasatinib a fost clastogenic *in vitro* pentru divizarea celulelor ovariene la hamsterul chinezesc (COH).

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

La șoareci, dasatinib a indus imunosupresie dependentă de doză și controlată în mod eficient prin reducerea dozei și/sau modificări ale schemei de dozare. Dasatinib are potențial fototoxic observat *in vitro* la testul de fototoxicitate cu absorbție în lumina roșie neutră pe fibroblaști de șoarece. Dasatinib a fost considerat a fi non-fototoxic *in vivo* după o administrare orală unică la femelele de șoareci 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 carcinogenicitatea cu durata de 2 ani, la șobolani, s-a administrat dasatinib în doze de 0,3, 1 și 3 mg/kg/zi (echivalent cu 0,24, 0,79 și 2,37 mg/kg/zi Daruph). Cea mai mare doză a determinat un nivel general de expunere plasmatică (ASC) echivalent cu expunerea la om pentru intervalul recomandat de doze inițiale cuprinse între 100 - 140 mg pe zi (echivalent cu 79 – 111 mg Daruph). 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 rezultate din studiul privind carcinogenicitatea efectuat la șobolani.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Hidroxiopropilceluloză
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Film de acoperire

Hipromeloză
Propilenglicol
Dioxid de titan
Oxid galben de fer (E172)(numai pentru Daruph 55 mg comprimate filmate)

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 temperatură pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA/Al/PVC//Al

Dimensiuni de ambalaj:

Daruph 16 mg, 40 mg, 55 mg comprimate filmate: 56 și 60 comprimate filmate.

Daruph 63 mg, 79 mg, 111 mg comprimate filmate: 28 și 30 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 filmat pentru a evita expunerea personalului medical la substanța activă. Se recomandă folosirea mănușilor de latex sau nitril pentru eliminarea adecvată când sunt manipulate comprimate sfărâmate sau rupte 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

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy,
102 37 Praga 10,
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14640/2022/01-02
14641/2022/01-02
14642/2022/01-02
14643/2022/01-02
14644/2022/01-02
14645/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Septembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2023