REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dasatinib MSN 20 mg comprimate filmate
Dasatinib MSN 50 mg comprimate filmate
Dasatinib MSN 70 mg comprimate filmate
Dasatinib MSN 80 mg comprimate filmate
Dasatinib MSN 100 mg comprimate filmate
Dasatinib MSN 140 mg comprimate filmate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Dasatinib MSN 20 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conţine dasatinib anhidru echivalent la dasatinib 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare comprimat filmat conţine lactoză monohidrat 27 mg.

Dasatinib MSN 50 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conţine dasatinib anhidru echivalent la dasatinib 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare comprimat filmat conţine lactoză monohidrat 67,5 mg.

Dasatinib MSN 70 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conţine dasatinib anhidru echivalent la dasatinib 70 mg.

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare comprimat filmat conţine lactoză monohidrat 94,5 mg.

Dasatinib MSN 80 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conţine dasatinib anhidru echivalent la dasatinib 80 mg.

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare comprimat filmat conţine lactoză monohidrat 108 mg.

Dasatinib MSN 100 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conţine dasatinib anhidru echivalent la dasatinib 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare comprimat filmat conţine lactoză monohidrat 135,0 mg.

Dasatinib MSN 140 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conţine dasatinib anhidru echivalent la dasatinib 140 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conţine lactoză monohidrat 189 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Dasatinib MSN 20 mg comprimate filmate
Comprimate filmate, biconvexe, rotunde, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu DAS pe o față și cu 20 pe cealaltă față, cu dimensiunea de aproximativ 5,6 mm.

Dasatinib MSN 50 mg comprimate filmate
Comprimate filmate, biconvexe, ovale, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu DAS pe o față și cu 50 pe cealaltă față, cu dimensiunea de aproximativ 10,9 x 5,8 mm.

Dasatinib MSN 70 mg comprimate filmate
Comprimate filmate, biconvexe, rotunde, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu DAS pe o față și cu 70 pe cealaltă față, cu dimensiunea de aproximativ 8,8 mm.

Dasatinib MSN 80 mg comprimate filmate
Comprimate filmate, biconvexe, triunghiulare, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu DAS pe o față și cu 80 pe cealaltă față, cu dimensiunea de aproximativ 10,4 x 10,1 mm.

Dasatinib MSN 100 mg comprimate filmate
Comprimate filmate, biconvexe, ovale, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu DAS pe o față și cu 100 pe cealaltă față, cu dimensiunea de aproximativ 14,9 x 7,2 mm.

Dasatinib MSN 140 mg comprimate filmate
Comprimate filmate, biconvexe, rotunde, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu DAS pe o față și cu 140 pe cealaltă față, cu dimensiunea de aproximativ 11,2 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Dasatinibul este indicat pentru tratamentul pacienţilor **adulţi**:
- nou diagnosticaţi cu leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+).
- cu LMC în fază cronică, accelerată sau blastică cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare, inclusiv la mesilat de imatinib.
- cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu Ph+ şi LMC în fază blastică limfoidă cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare.

Dasatinibul este indicat pentru tratamentul **copiilor şi adolescenţilor**:
- nou diagnosticaţi cu LMC Ph+ în fază cronică (LMC Ph+ - FC) sau cu LMC Ph+ - FC cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare, inclusiv la imatinib.
- nou diagnosticaţi cu LAL Ph+ în asociere cu chimioterapie.

4.2 Doze şi mod de administrare

Terapia trebuie iniţiată de către un medic cu experienţă în diagnosticul şi tratamentul pacienţilor cu leucemie.

Doze

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

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

Copii şi adolescenţi (LMC Ph+-FC şi LAL Ph+)
Dozele pentru copii și adolescenți se bazează pe greutatea corporală (vezi Tabelul 1). Dasatinibul se administrează pe cale orală, o dată pe zi fie sub formă de comprimate filmate, fie sub formă pulbere pentru suspensie orală. Doza trebuie recalculată la fiecare 3 luni pe baza modificărilor greutăţii corporale sau mai des dacă este necesar. Administrarea sub formă de comprimate nu este recomandată pentru pacienţi cu greutate corporală mai mică de 10 kg; la aceşti pacienţi trebuie utilizată pulberea pentru suspensie orală. Creşterea sau scăderea dozei este recomandată pe baza răspunsului pacientului la tratament şi a tolerabilităţii. Nu există niciun fel de experienţă privind tratamentul cu dasatinib la copii cu vârsta sub 1 an.

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

Dozele iniţiale zilnice recomandate de dasatinib comprimate la copii şi adolescenţi sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Dozele de dasatinib comprimate pentru copii şi adolescenţi cu LMC Ph+-FC sau LAL Ph+

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

[a]Administrarea sub formă de comprimate nu este recomandată pentru pacienţii cu greutate corporală mai mică de 10 kg; la aceşti pacienţi trebuie utilizată pulberea pentru suspensie orală.

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

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

Pentru a realiza doza recomandată, dasatinib este disponibil în concentraţii de 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg şi 140 mg comprimate filmate şi pulbere pentru suspensie orală (10 mg/mL suspensie în urma reconstituirii). Creşterea sau scăderea dozei este recomandată pe baza răspunsului pacientului la tratament şi a tolerabilităţii.

Creşterea dozei

În studiile clinice la pacienţi adulţi cu LMC şi LAL Ph+, a fost permisă creşterea dozei la 140 mg o dată pe zi (LMC în fază cronică) sau 180 mg o dată pe zi (LMC în fază avansată sau LAL Ph+) pentru pacienţii care nu au obţinut un răspuns hematologic sau citogenetic la doza iniţială recomandată.

Următoarele creşteri ale dozei, prezentate în Tabelul 2, sunt recomandate la copii şi adolescenţi cu LMC Ph+-FC care nu obţin un răspuns hematologic, citogenetic şi molecular la momentele de referinţă recomandate, conform recomandărilor de tratament actuale, şi care tolerează tratamentul.

Tabelul 2: Creşterea dozei pentru copii şi adolescenţi cu LMC Ph+ FC

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

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

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

Tabelul 3: Ajustarea dozei pentru neutropenie şi trombocitopenie la adulţi

Adulţi cu LMC în fază cronică (doză inițială 100 mg o dată pe zi)	NAN < 0,5 x 10^9/L și/sau plachete < 50 x 10^9/L	1 Se opreşte tratamentul până când NAN ≥ 1,0 x 10^9/L şi plachetele ≥ 50 x 10^9/L. 2 Se reia tratamentul la doza iniţială. 3 Dacă plachetele < 25 x 10^9/L şi/sau recurenţa NAN < 0,5 x 10^9/L pentru > 7 zile, se repetă pasul 1 şi se reia tratamentul la o doză redusă de 80 mg o dată pe zi pentru al doilea episod. Pentru al treilea episod, se reduce şi mai mult doza la 50 mg o dată pe zi (la pacienţii nou diagnosticaţi) sau se opreşte tratamentul (la pacienţii cu rezistenţă sau intoleranţă la terapia anterioară, inclusiv imatinib).
Adulţi cu LMC în fază accelerată sau blastică și LAL Ph+ (doză inițială 140 mg o dată pe zi)	NAN < 0,5 x 10^9/L şi/sau plachete < 10 x 10^9/L	1 Se verifică dacă citopenia e legată de leucemie (aspirat de măduvă sau biopsie). 2 Dacă citopenia nu este legată de leucemie, se opreşte tratamentul până când NAN ≥ 1,0 x 10^9/L şi plachetele ≥ 20 x 10^9/L şi se reia tratamentul la doza de start iniţială. 3 Dacă citopenia revine, se repetă pasul 1 şi se reia tratamentul la doză redusă de 100 mg o dată pe zi (al doilea episod) sau 80 mg o dată pe zi (al treilea episod).

		4 Dacă citopenia este legată de leucemie, se ia în calcul creşterea dozei la 180 mg o dată pe zi.

NAN: număr absolut de neutrofile

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

1. Dacă citopenia persistă mai mult de 3 săptămâni, se verifică dacă citopenia este legată de leucemie (aspirat de măduvă sau biopsie). 2. Dacă citopenia nu este legată de leucemie, se opreşte tratamentul până când NAN ≥ 1,0 x 10^9/L şi plachetele ≥ 75 x 10^9/L şi se reia tratamentul la doza de start iniţială sau la doză redusă. 3. Dacă citopenia reapare, se reefectuează aspiratul de măduvă osoasă/biopsia şi se reia tratamentul la doză redusă.	**Doză (doza maximă pe zi)**		
	Doza de start iniţială	**Primul nivel de reducere a dozei**	**Al doilea nivel de reducere a dozei**
Comprimate	40 mg	20 mg	*
	60 mg	40 mg	20 mg
	70 mg	60 mg	50 mg
	100 mg	80 mg	70 mg

NAN: număr absolut de neutrofile
*nu este disponibilă doza inferioară sub formă de comprimat

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

Pentru pacienții copii și adolescenți cu LAL Ph+, nu se recomandă modificarea dozei în cazurile de toxicitate hematologică de gradul 1 până la 4. Dacă neutropenia și/sau trombocitopenia duc la întârzierea următorului bloc de tratament cu mai mult de 14 zile, dasatinibul trebuie întrerupt și reluat la același nivel de doză odată cu începerea următorului bloc de tratament. Dacă neutropenia și/sau trombocitopenia persistă și următorul bloc de tratament este întârziat încă 7 zile, trebuie efectuată o evaluare a măduvei osoase pentru a evalua celularitatea și procentul de blaști. Dacă celularitatea măduvei este <10%, tratamentul cu dasatinib trebuie întrerupt până când NAN >500/μL (0,5 x 10^9/L), moment în care tratamentul poate fi reluat la doza completă. Dacă celularitatea măduvei este >10%, reluarea tratamentului cu dasatinib poate fi luată în considerare.

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

dozei, în conformitate cu recomandările privind reducerea dozelor pentru reacțiile adverse hematologice descrise mai sus.

Revărsat pleural
În cazul în care se diagnostichează revărsatul pleural, tratamentul cu dasatinib trebuie întrerupt până când pacientul este examinat, devine asimptomatic sau revine la momentul inițial. În cazul în care episodul nu se ameliorează în aproximativ o săptămână, tratamentul cu diuretice sau corticosteroizi sau terapia concomitentă cu acestea trebuie luate în considerare (vezi pct. 4.4 şi 4.8). După rezolvarea primului episod, se poate relua tratamentul cu aceeaşi doză de dasatinib. După rezolvarea unui episod ulterior, trebuie reintrodus tratamentul cu dasatinib la primul nivel de reducere a dozei. După rezolvarea unui episod sever (grad 3 sau 4), tratamentul poate fi reluat, conform necesităţilor, în doză redusă, în funcţie de severitatea iniţială 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 enzimelor. Dacă dasatinib trebuie administrat cu un inhibitor puternic al CYP3A4, luați în considerare o reducere a dozei la:

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

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

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 dasatinibul nu este tolerat după reducerea dozei, fie întrerupeți inhibitorul puternic al CYP3A4, fie întrerupeți dasatinibul 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 pacienţi
Vârstnici
Nu au fost observate la aceşti pacienţi diferenţe farmacocinetice relevante clinic legate de vârstă. La vârstnici, nu este necesară recomandarea specifică a dozei.

Insuficienţa hepatică
Pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară, moderată sau severă pot primi doza iniţială recomandată. Cu toate acestea, dasatinib trebuie folosit cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică (vezi pct. 5.2).

Insuficienţa renală
Nu s-au făcut studii clinice cu dasatinib la pacienţi cu disfuncţie renală (studiul care a înrolat pacienţi nou diagnosticaţi cu LMC în fază cronică a exclus pacienţii cu valori ale creatininei serice > 3 ori limita superioară a valorilor normale, iar studiile la pacienţi cu LMC în fază cronică cu rezistenţă sau intoleranţă la terapia anterioară cu imatinib au exclus pacienţii cu concentraţia creatininei serice > 1,5 ori limita superioară a valorilor normale). Pentru că eliminarea renală a dasatinib şi a compuşilor săi metabolici este < 4%, nu se aşteaptă o scădere a eliminării totale din organism la pacienţii cu insuficienţă renală.

Mod de administrare
Dasatinib trebuie administrat oral.

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

Dasatinibul se poate administra cu sau fără alimente şi trebuie administrat constant dimineaţa sau seara (vezi pct. 5.2). Dasatinib nu trebuie administrat cu grepfrut sau suc de grepfrut (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Interacţiuni semnificative clinic
Dasatinibul este un substrat şi un inhibitor al citocromului P450 (CYP3A4). Aşadar, există potenţial de interacţiune cu alte medicamente administrate concomitent şi care sunt metabolizate în principal prin CYP3A4 sau modulează activitatea acestuia (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă a dasatinibului şi a medicamentelor sau substanţelor ce inhibă puternic CYP3A4 (de ex. ketoconazol, itraconazol, eritromicină, claritromicină, ritonavir, telitromicină, suc de grepfrut) poate creşte expunerea la dasatinib. Aşadar, la pacienţii trataţi cu dasatinib, administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic de CYP3A4 nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă a dasatinibului şi a medicamentelor care induc CYP3A4 (de exemplu dexametazonă, fenitoină, carbamazepină, rifampicină, fenobarbital sau medicamente pe bază de plante medicinale ce conţin *Hypericum perforatum* (cunoscută şi ca sunătoare) pot reduce substanţial expunerea la dasatinib, cu potenţial de creştere a riscului de eşec terapeutic. Aşadar, la pacienţii trataţi cu dasatinib trebuie selectată administrarea concomitentă de medicamente alternative cu potenţial mai mic de inducere a CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

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

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

Grupe speciale de pacienţi
Pe baza rezultatelor unui studiu de farmacocinetică cu doză unică, pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară, moderată sau severă pot primi doza iniţială recomandată (vezi pct. 5.2). Datorită limitărilor acestui studiu, se recomandă precauţie în administrarea dasatinibului la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Reacţii adverse importante
Mielosupresie
Tratamentul cu dasatinib este asociat cu anemie, neutropenie şi trombocitopenie. Apariţia acestora este mai precoce şi mai frecventă la pacienţii cu LMC în fază avansată sau cu LAL Ph+ decât la cei cu LMC în fază cronică. La pacienţii adulţi cu LMC în fază avansată sau cu LAL Ph+, trataţi cu dasatinib în monoterapie, se vor face analize hematologice complete (HLG) săptămânal în primele două luni şi

apoi lunar, sau după indicaţii clinice. La pacienţii adulţi şi copii și adolescenți cu LMC în fază cronică, se vor face analize hematologice complete la fiecare 2 săptămâni timp de 12 săptămâni, apoi la fiecare 3 luni sau în funcţie de starea clinică. Mielosupresia este în general reversibilă şi de obicei gestionată prin întreruperea temporară a dasatinibului sau prin reducerea dozei. La pacienții copii și adolescenți cu LAL Ph+ tratați cu dasatinib în asociere cu chimioterapie, trebuie efectuată HLG înainte de începerea fiecărui bloc de chimioterapie și după cum este indicat clinic. În timpul blocurilor de chimioterapie de consolidare, HLG trebuie să fie efectuată la fiecare 2 zile până la recuperare (vezi pct. 4.2 şi 4.8).

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

Este necesară precauţie dacă pacienţii trebuie să ia medicamente care inhibă funcţia trombocitelor sau anticoagulante.

Retenţia de fluide
Dasatinibul este asociat cu retenţia de fluide. În studiul clinic de fază III la pacienţi nou diagnosticaţi cu LMC în fază cronică, retenţia de fluide de grad 3 sau 4 a fost raportată la 13 pacienţi (5%) în grupul de tratament cu dasatinib şi la 2 pacienţi (1%) în cel tratat cu imatinib după o perioadă de urmărire de minim 60 luni (vezi pct. 4.8). La toţi pacienţii cu LMC în fază cronică trataţi cu dasatinib, retenţia de fluide severă a apărut la 32 de pacienţi (6%) trataţi cu dasatinib în doza recomandată (n=548). În studiile clinice la pacienţi cu LMC în fază avansată sau LAL Ph+ trataţi cu dasatinib în doza recomandată (n=304), retenţia de fluide de grad 3 sau 4 a fost raportată la 8% din pacienţi, incluzând revărsate pleurale sau pericardice de grad 3 sau 4 raportate la 7% şi, respectiv, 1% din pacienţi. La aceşti pacienţi, edemul pulmonar de grad 3 sau 4 şi hipertensiunea arterială pulmonară au fost raportate fiecare la 1% din pacienţi.

Pacienţii care dezvoltă simptome ce sugerează revărsat pleural, cum ar fi dispneea sau tusea seacă trebuie evaluaţi prin radiografie pulmonară. Revărsatul pleural de grad 3 sau 4 poate necesita toracocenteză şi terapie cu oxigen. Cazurile de reacţii adverse de retenţie de fluide au fost, de obicei, gestionate cu măsuri suportive ce includ diureticele şi scurte tratamente cu steroizi (vezi pct. 4.2 şi 4.8). Pacienţii în vârstă de 65 de ani şi peste, au o probabilitate mai mare decât cei tineri de a prezenta revărsat pleural, dispnee, tuse, revărsat pericardic şi insuficienţă cardiacă congestivă şi trebuie monitorizaţi riguros. De asemenea, au fost raportate cazuri de chilotorax la pacienți care prezentau revărsat pleural (vezi pct. 4.8).

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

Înainte de inițierea tratamentului cu dasatinib, pacienţii trebuie să fie evaluaţi în vederea detectării unor semne şi simptome ale unei afecţiuni cardiopulmonare subiacente. Odată cu inițierea tratamentului, o ecografie cardiacă trebuie efectuată fiecărui pacient care prezintă simptome de afecţiune cardiacă şi trebuie avută în vedere la pacienţii cu factori de risc pentru afecţiune cardiacă sau pulmonară. Pacienţii care prezintă dispnee şi fatigabilitate după inițierea tratamentului trebuie să fie evaluaţi pentru etiologiile frecvente, incluzând revărsatul pleural, edemul pulmonar, anemia sau

infiltratul pulmonar. În conformitate cu recomandările privind conduita terapeutică în cazul reacţiilor adverse non-hematologice (vezi pct. 4.2), doza administrată de dasatinib trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt pe durata acestei evaluări. Diagnosticul de HTAP trebuie avut în vedere în cazul în care nu are loc nicio ameliorare odată cu reducerea dozei sau întreruperea tratamentului sau nu se stabileşte o altă etiologie. Abordarea diagnosticului trebuie să urmeze ghidurile standard de practică. Tratamentul cu medicamentul dasatinib trebuie oprit definitiv în situaţia în care afecţiunea HTAP este confirmată medical. Urmărirea trebuie să urmeze ghidurile standard de practică. La unii pacienţi cu HTAP a fost observată o ameliorare a parametrilor clinici şi hemodinamici după oprirea administrării medicamentului dasatinib.

Prelungirea intervalului QT
Datele obţinute *in vitro* sugerează că dasatinibul are potenţialul de a prelungi repolarizarea cardiacă ventriculară (Intervalul QT) (vezi pct. 5.3). La 258 pacienţi trataţi cu dasatinib şi 258 pacienţi trataţi cu imatinib, cu o perioadă de urmărire de minim 60 luni, înrolaţi în studiul de fază III la pacienţi nou diagnosticaţi cu LMC în fază cronică, 1 pacient (< 1%) din fiecare grup a prezentat prelungirea intervalului QTc raportată ca reacţie adversă. Modificările mediane ale QTcF faţă de valorile de la momentul iniţial au fost 3,0 msec la pacienţii trataţi cu dasatinib comparativ cu 8,2 msec la pacienţii trataţi cu imatinib. Un pacient (< 1%) din fiecare grup a prezentat QTcF > 500 msec. La 865 pacienţi cu leucemie trataţi cu dasatinib în studiile clinice de fază II, modificările medii faţă de valorile iniţiale ale intervalului QTc folosind metoda Fridericia (QTcF) au fost de 4 - 6 msec; intervalele de încredere superioare 95% pentru toate modificările medii faţă de valorile iniţiale au fost < 7 msec (vezi pct. 4.8). Din cei 2182 pacienţi cu rezistenţă sau intoleranţă la terapia anterioară cu imatinib la care s-a administrat dasatinib în studii clinice, 15 (1%) au prezentat prelungirea QTc raportată ca reacţie adversă. Douăzeci şi unu dintre pacienţi (1%) au avut QTcF > 500 msec.

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

Reacţii adverse cardiace
Dasatinibul a fost investigat într-un studiu clinic randomizat la 519 pacienţi nou diagnosticaţi cu LMC în fază cronică şi care a înrolat pacienţi cu afecţiune cardiacă preexistentă. Reacţiile adverse cardiace de tip insuficienţă cardiacă congestivă/disfuncţie cardiacă, revărsat pericardic, aritmii, palpitaţii, prelungirea intervalului QT şi infarct miocardic (inclusiv letal) au fost raportate la pacienţii trataţi cu dasatinib. Reacţiile adverse cardiace au fost mai frecvente la pacienţi cu factori de risc sau antecedente de boală cardiacă. Pacienţii cu factori de risc (de ex., hipertensiune, hiperlipidemie, diabet zaharat) sau antecedente de boală cardiacă (de ex., intervenţie coronariană percutană în antecedente, boală coronariană diagnosticată) trebuie supravegheaţi atent pentru semnele sau simptomele clinice sugestive pentru disfuncţie cardiacă, precum durere toracică, dispnee şi diaforeză.

Dacă apar aceste semne sau simptome clinice, se recomandă ca medicii să întrerupă administrarea dasatinibului şi să ia în considerare necesitatea unui tratament alternativ specific pentru LMC. După rezolvare, se va efectua o evaluare funcţională înainte de reluarea tratamentului cu dasatinib. Tratamentul cu dasatinib poate fi reluat în doza iniţială în cazul reacţiilor adverse uşoare/moderate (≤ grad 2) şi la primul nivel de reducere a dozei în cazul reacţiilor adverse severe (≥ grad 3) (vezi pct. 4.2). Pacienţii la care se continuă tratamentul trebuie monitorizaţi periodic.

Pacienţii cu afecţiuni cardiovasculare necontrolate sau semnificative nu au fost incluşi în studiile clinice.

Microangiopatia trombotică (MAT)
Inhibitorii tirozin kinazei BCR-ABL au fost asociaţi cu microangiopatia trombotică (MAT), inclusiv cazuri individuale raportate pentru dasatinib (vezi pct. 4.8). Dacă apar modificări de laborator sau clinice asociate cu MAT la un pacient tratat cu dasatinib, tratamentul cu dasatinib trebuie oprit și trebuie efectuată evaluarea completă pentru MAT, inclusiv determinarea activităţii ADAMTS13 și a

anticorpilor anti-ADAMTS13. Dacă valoarea anticorpilor anti-ADAMTS13 este crescută, împreună cu o activitate ADAMTS13 scăzută, nu trebuie reluat tratamentul cu dasatinib.

Reactivarea hepatitei B
Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții purtători cronici ai acestui virus, după ce li s-au administrat inhibitori ai tirozin kinazei BCR-ABL. Unele cazuri s-au soldat cu insuficiență hepatică acută sau cu hepatită fulminantă, ducând la transplant hepatic sau având consecințe letale. Înainte de inițierea tratamentului cu dasatinib, pacienții trebuie testați pentru infecția cu VHB. Este necesară consultarea unor specialiști în boli hepatice și în tratarea hepatitei B înainte de inițierea tratamentului la pacienții la care s-a depistat serologie pozitivă a hepatitei B (inclusiv la cei cu boală activă) și la pacienții care prezintă test pozitiv pentru infecția cu VHB în timpul tratamentului. Purtătorii de VHB care necesită tratament cu dasatinib 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 creşterii şi dezvoltării la copii şi adolescenţi
În cadrul studiilor cu dasatinib derulate la copii şi adolescenţi cu LMC Ph+ - FC cu rezistenţă/intoleranţă la imatinib şi la copii şi adolescenţi cu LMC Ph+ - FC netrataţi anterior, după o perioadă de cel puţin 2 ani de tratament au fost raportate evenimente adverse legate de tratament asociate cu creşterea şi dezvoltarea osoasă la 6 (4,6%) pacienţi, unul dintre aceste evenimente fiind sever ca intensitate (retard de creştere de grad 3). Aceste 6 cazuri au inclus cazuri de fuziune epifizeală întârziată, osteopenie, retard de creştere şi ginecomastie (vezi pct. 5.1). Aceste rezultate sunt dificil de interpretat în contextul afecţiunilor cronice de tipul LMC şi impun urmărirea de lungă durată.

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

Întârzierea creșterii a fost observată la copii și adolescenți tratați cu dasatinib în studiile clinice (vezi pct. 4.8). După maxim 2 ani de tratament, s-a observat o tendință de scădere a înălțimii așteptate, în același grad ca și cu utilizarea chimioterapiei în monoterapie, fără a afecta greutatea așteptată și IMC și nicio asociere cu anomalii hormonale sau alți parametri de laborator. Se recomandă monitorizarea creșterii și dezvoltării osoase la copii și adolescenți.

Excipienţi

Acest medicament conţine lactoză monohidrat. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Substanţe active care pot creşte concentraţiile plasmatice de dasatinib
Studiile *in vitro* sugerează că dasatinibul este un substrat CYP3A4. Utilizarea concomitentă a dasatinibului şi a medicamentelor sau substanţelor care pot inhiba CYP3A4 (de ex. ketoconazol, itraconazol, eritromicină, claritromicină, ritonavir, telitromicină, suc de grepfrut) poate creşte expunerea la dasatinib. Aşadar, la pacienţii trataţi cu dasatinib, administrarea sistemică a unui inhibitor puternic al CYP3A4 nu este recomandată (vezi pct. 4.2).

La concentraţii clinic relevante, legarea dasatinibului de proteinele plasmatice este de aproximativ 96% conform experimentelor *in vitro*. Nu au fost efectuate studii de evaluare a interacţiunii

dasatinibului cu alte medicamente care se leagă de proteine. Nu este cunoscut potenţialul de deplasare şi relevanţa clinică a acestuia.

Substanţe active care pot scădea concentraţiile plasmatice de dasatinib
Când dasatinib a fost administrat după 8 administrări zilnice, seara, a 600 mg rifampicină, un inductor puternic de CYP3A4, ASC a dasatinibului a scăzut cu 82%. Alte medicamente ce induc activitatea CYP3A4 (de ex. dexametazona, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital sau medicamente pe bază de plante medicinale ce conţin *Hypericum perforatum* (cunoscută ca sunătoare) pot creşte, de asemenea, metabolizarea şi pot scădea concentraţiile plasmatice de dasatinib. Aşadar, nu este recomandată utilizarea concomitentă a dasatinibului cu inductori puternici de CYP3A4. La pacienţii care au indicaţie de tratament cu rifampicină sau cu alţi inductori CYP3A4, trebuie folosite medicamente alternative cu potenţial mai redus de inducţie enzimatică. Este permisă administrarea concomitentă de dexametazonă, un inductor slab al CYP3A4, cu dasatinib; ASC pentru dasatinib este estimat să scadă cu aproximativ 25% în cazul administrării concomitente de dexametazonă, care nu este probabil să fie clinic semnificativ.

Antagonişti de histamină-2 şi inhibitori ai pompei de protoni
Supresia pe termen lung a secreţiei acide gastrice de către antagoniştii H_2 sau inhibitorii pompei de protoni (de exemplu famotidină şi omeprazol) poate reduce expunerea la dasatinib. Într-un studiu cu doză unică la subiecţi sănătoşi, administrarea de famotidină cu 10 ore înainte de doza unică de dasatinib a scăzut expunerea la dasatinib cu 61%. Într-un studiu cu 14 subiecţi sănătoşi, administrarea unei doze unice de 100 mg dasatinib la 22 de ore după 4 zile de administrare a unei doze de 40 mg omeprazol, la starea de echilibru, a redus ASC a dasatinibului cu 43% şi C_{max} a dasatinibului cu 42%. Utilizarea antiacidelor trebuie avută în vedere în locul antagoniştilor H_2 sau inhibitorilor pompei de protoni la pacienţii care urmează terapie cu dasatinib (vezi pct. 4.4).

Antiacide
Datele non-clinice demonstrează că solubilitatea dasatinibului este dependentă de pH. La subiecţii sănătoşi, utilizarea concomitentă a antiacidelor pe bază de hidroxid de aluminiu/hidroxid de magneziu cu dasatinib a redus ASC a dozei unice de dasatinib cu 55% şi C_{max} cu 58%. Totuşi, când antiacidele au fost administrate cu 2 ore înainte de doza unică de dasatinib, nu s-au observat modificări semnificative ale concentraţiei sau expunerii dasatinibului. Astfel, antiacidele pot fi administrate cu cel puţin 2 ore înainte sau cu 2 ore după dasatinib (vezi pct. 4.4).

Substanţe active cărora dasatinibul le poate modifica concentraţiile plasmatice
Utilizarea concomitentă a dasatinibului şi a unui substrat CYP3A4 poate creşte expunerea la substratul CYP3A4. Într-un studiu la subiecţi sănătoşi, o doză unică de 100 mg dasatinib a crescut ASC şi expunerea C_{max} la simvastatin, un substrat CYP3A4 cunoscut, cu 20 şi, respectiv, 37%. Nu poate fi exclus că efectul este mai mare după doze multiple de dasatinib. Aşadar, substraturile CYP3A4 cunoscute cu indice terapeutic îngust (de ex. astemizol, terfenadină, cisapridă, pimozidă, quinidină, bepridil sau alcaloizi din ergot [ergotamină, dihidroergotamină]) trebuie administrate cu precauţie la pacienţii trataţi cu dasatinib (vezi pct. 4.4).
Datele *in vitro* indică un potenţial risc de interacţiune cu substraturile CYP2C8, cum ar fi glitazonele.

Copii şi adolescenţi
Studii privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei
Bărbații activi sexual, cât și femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului.

Sarcina
Pe baza experienţei la om, se suspectează faptul că dasatinibul determină malformaţii congenitale inclusiv defecte de tub neural şi efecte farmacologice dăunătoare asupra fătului în cazul administrării

în timpul sarcinii. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3).
Dasatinibul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu dasatinib. Dacă se foloseşte dasatinib în timpul sarcinii, pacienta trebuie informată despre potenţialele riscuri asupra fătului.

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

Fertilitatea
În studiile la animale, fertilitatea şobolanilor masculi şi femele nu a fost afectată de tratamentul cu dasatinib (vezi pct. 5.3). Medicii şi alţi furnizori de asistenţă medicală trebuie să consilieze pacienţii de vârstă corespunzătoare cu privire la efectele posibile ale dasatinibului asupra fertilităţii, iar această consiliere poate include recomandarea conservării de material seminal.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Dasatinibul are influență mică asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. Pacienţii trebuie informaţi că pot prezenta reacţii adverse cum ar fi ameţeli sau vedere încețoșată în timpul tratamentului cu dasatinib. Aşadar, trebuie recomandată precauţie la conducerea autovehiculelor sau la folosirea utilajelor.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
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 pacienţi adulţi nou diagnosticaţi cu LMC în fază cronică, 2388 de pacienţi adulţi cu LMC în fază avansată sau cronică, cu rezistenţă sau intoleranţă la imatinib sau cu LAL Ph+ şi 188 de pacienţi copii şi adolescenţi.

La 2712 pacienţi adulţi 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 pacienţi cu LMC în fază cronică nou diagnosticată, durata medie a tratamentului a fost de aproximativ 60 de luni. Durata medie a tratamentului la 1618 pacienţi adulţi cu LMC în fază cronică a fost de 29 luni (interval 0 - 92,9 luni). Durata medie a tratamentului la 1094 pacienţi adulţi cu LMC în fază avansată sau cu LAL Ph+ a fost de 6,2 luni (interval 0 - 93,2 luni). La cei 188 de pacienţi din studiile derulate la copii şi adolescenţi, durata medie a tratamentului a fost de 26,3 luni (interval 0 - 99,6 luni). În subgrupul de 130 de copii şi adolescenţi cu LMC în fază cronică trataţi cu dasatinib, durata medie a tratamentului a fost de 42,3 luni (interval 0,1 - 99,6 luni).

Majoritatea pacienţilor trataţi cu dasatinib a avut, la un moment dat, reacţii adverse. În cadrul populaţiei totale de 2712 subiecţi adulţi trataţi cu dasatinib, 520 (19%) au prezentat reacţii adverse care au determinat întreruperea tratamentului.

Profilul general de siguranţă al dasatinibului la copii şi adolescenţi cu LMC Ph+ - FC a fost similar cu cel observat la populaţia de pacienţi adulţi, indiferent de forma farmaceutică, cu excepţia faptului că la copii şi adolescenţi nu au fost raportate cazuri de revărsat pericardic, revărsat pleural, edem pulmonar sau hipertensiune pulmonară. Dintre cei 130 de copii şi adolescenţi cu LMC - FC trataţi cu dasatinib, 2 (1,5%) au prezentat reacţii adverse care au determinat întreruperea tratamentului.

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel
Următoarele reacţii adverse, cu excepţia rezultatelor anormale ale testelor de laborator, au fost raportate la pacienţi trataţi în studiile clinice cu dasatinib ca terapie cu un singur agent şi din experienţa de după punerea pe piaţă (Tabelul 5). Aceste reacţii sunt prezentate pe aparate, sisteme şi

organe şi pe frecvenţă. Frecvenţele sunt definite ca: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile după punerea pe piaţă). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tabelul 5: Rezumat tabelar al reacţiilor adverse

Infecţii şi infestări	
Foarte frecvente	infecţii (include infecţii bacteriene, virale, fungice, nespecifice)
Frecvente	pneumonie (include pneumonie bacteriană, virală şi fungică), infecţie/inflamaţie a tractului respirator superior, infecţie herpetică virală (inclusiv cu citomegalovirus - CMV), enterocolită, sepsis (inclusiv cazuri mai puţin frecvente cu evoluţie letală)
Cu frecvenţă necunoscută	reactivare a hepatitei B
Tulburări hematologice şi limfatice	
Foarte frecvente	mielosupresie (inclusiv anemie, neutropenie, trombocitopenie)
Frecvente	neutropenie febrilă
Mai puţin frecvente	limfadenopatie, limfopenie
Rare	aplazie pură eritrocitară
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puţin frecvente	hipersensibilitate (include eritem nodos)
Rare	şoc anafilactic
Tulburări endocrine	
Mai puţin frecvente	hipotiroidie
Rare	hipertiroidie, tiroidită
Tulburări metabolice şi de nutriţie	
Frecvente	tulburări de apetit[a], hiperuricemie
Mai puţin frecvente	sindrom de liză tumorală, deshidratare, hipoalbuminemie, hipercolesterolemie
Rare	diabet zaharat
Tulburări psihice	
Frecvente	depresie, insomnie
Mai puţin frecvente	anxietate, stare de confuzie, labilitate afectivă, scăderea libidoului
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	cefalee
Frecvente	neuropatie (include neuropatie periferică), ameţeală, disgeuzie, somnolenţă
Mai puţin frecvente	sângerări la nivelul SNC*[b], sincopă, tremor, amnezie, tulburări de echilibru
Rare	accident vascularcerebral, accident vascular ischemic tranzitor, convulsii, nevrită optică, paralizia nervului VII, demenţă, ataxie
Tulburări oculare	
Frecvente	tulburări de vedere (include afectarea vederii, vedere înceţoşată şi scăderea acuităţii vizuale), xeroftalmie
Mai puţin frecvente	afectare a vederii, conjunctivită, fotofobie, hiperlacrimaţie
Tulburări acustice şi vestibulare	
Frecvente	tinitus
Mai puţin frecvente	pierderea auzului, vertij
Tulburări cardiace	

Frecvente	insuficienţă cardiacă congestivă/disfuncţie cardiacă*[c], revărsat pericardic*, aritmie (include tahicardie), palpitaţii
Mai puţin frecvente	infarct miocardic (include evoluția cu deces)*, prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă*, pericardită, aritmie ventriculară (inclusiv tahicardie ventriculară), angină pectorală, cardiomegalie, anomalii ale undei T pe electrocardiogramă, creşterea valorilor troponinei
Rare	cord pulmonar, miocardită, sindrom coronarian acut, stop cardiac, prelungirea intervalului PR pe electrocardiogramă, boală coronariană, pleuropericardită
Cu frecvenţă necunoscută	fibrilaţie atrială/flutter atrial
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente	hemoragii*[d]
Frecvente	hipertensiune arterială, eritem facial tranzitor
Mai puţin frecvente	hipotensiune arterială, tromboflebită, tromboză
Rare	tromboză venoasă profundă, embolie, livedo reticularis
Cu frecvenţă necunoscută	microangiopatie trombotică
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	
Foarte frecvente	revărsat pleural*, dispnee
Frecvente	edem pulmonar*, hipertensiune pulmonară*, infiltraţie pulmonară, pneumonită, tuse
Mai puţin frecvente	hipertensiune arterială pulmonară, bronhospasm, astm bronşic, chilotorax*
Rare	embolie pulmonară, sindrom de detresă respiratorie acută
Cu frecvenţă necunoscută	pneumopatie interstiţială
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	diaree, vărsături, greaţă, durere abdominală
Frecvente	hemoragii gastro-intestinale*, colită (include colită neutropenică), gastrită, inflamaţie a mucoaselor (include mucozită/stomatită), dispepsie, distensie abdominală, constipaţie, afecţiuni ale ţesuturilor moi ale cavităţii bucale
Mai puţin frecvente	pancreatită (include pancreatita acută), ulcer gastro-duodenal, esofagită, ascită*, fisură anală, disfagie, boală de reflux gastroesofagian
Rare	gastroenteropatie cu pierdere de proteine, ocluzie intestinală, fistulă anală
Cu frecvenţă necunoscută	hemoragii gastro-intestinale letale*
Tulburări hepatobiliare	
Mai puţin frecvente	hepatită, colecistită, colestază
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	
Foarte frecvente	erupţii cutanate tranzitorii[e]
Frecvente	alopecie, dermatită (include eczemă), prurit, acnee, xeroză cutanată, urticarie, hiperhidroză
Mai puţin frecvente	dermatoză neutrofilică, reacţii de fotosensibilizare, tulburări de pigmentare, paniculită, ulceraţii ale pielii, afecţiuni eruptive buloase, afecţiuni ale unghiilor, sindrom eritrodizestezic palmo-plantar, afecţiuni ale firului de păr
Rare	vasculită leucocitoclastică, fibroză cutanată
Cu frecvenţă necunoscută	sindrom Stevens-Johnson[f]
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	durere musculo-scheletică[g]
Frecvente	artralgie, mialgie, slăbiciune musculară, rigiditate musculo-scheletică, spasm muscular

Mai puţin frecvente	rabdomioliză, osteonecroză, inflamaţie musculară, tendinită, artrită
Rare	fuziune epifizeală întârziată[h], retard de creştere[h]
Tulburări renale şi ale căilor urinare	
Mai puţin frecvente	disfuncţie renală (include insuficienţă renală), urinare frecventă, proteinurie
Cu frecvenţă necunoscută	sindrom nefrotic
Condiţii în legătură cu sarcina, perioada puerperală şi perinatală	
Rare	avort
Tulburări ale aparatului genital şi sânului	
Mai puţin frecvente	ginecomastie, tulburări menstruale
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	edem periferic[i], fatigabilitate, pirexie, edem facial[j]
Frecvente	astenie, durere, durere toracică, edem generalizat*[k], frisoane
Mai puţin frecvente	stare generală de rău, alt edem superficial[l]
Rare	tulburări de mers
Investigaţii diagnostice	
Frecvente	creşterea în greutate, scăderea în greutate
Mai puţin frecvente	creşterea creatin-fosfokinazei serice, creşterea valorii gamma-glutamiltransferazei
Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate	
Frecvente	contuzii

[a] Include scăderea apetitului alimentar, apariţia precoce a senzaţiei de saţietate, creşterea apetitului alimentar.

[b] Includ hemoragii la nivelul sistemului nervos central, hematom cerebral, hemoragii cerebrale, hematom extradural, hemoragii intracraniene, accident vascular cerebral hemoragic, hemoragii subarahnoidiene, hematom subdural şi hemoragii subdurale.

[c] Includ creşterea peptidului natriuretic cerebral, disfuncţie ventriculară, disfuncţie de ventricul stâng, disfuncţie de ventricul drept, insuficienţă cardiacă, insuficienţă cardiacă acută, insuficienţă cardiacă cronică, insuficienţă cardiacă congestivă, cardiomiopatie, cardiomiopatie congestivă, disfuncţie diastolică, scăderea fracţiei de ejecţie şi insuficienţă ventriculară, insuficienţă de ventricul stâng, insuficienţă de ventricul drept şi hipokinezie ventriculară.

[d] Exclude hemoragiile gastro-intestinale şi hemoragiile de la nivelul SNC; aceste reacţii adverse sunt raportate la tulburări gastro-intestinale şi respectiv la tulburări ale sistemului nervos.

[e] Includ erupţii medicamentoase, eritem, eritem polimorf, eritroză, erupţii cutanate exfoliative, eritem generalizat, erupţii cutanate genitale, urticarie la cald, milium, miliaria, psoriazis pustulos, erupţii cutanate, erupţii cutanate eritematoase, erupţii cutanate foliculare, erupţii cutanate generalizate, erupţii cutanate maculare, erupţii cutanate maculo-papuloase, erupţii cutanate papuloase, erupţii cutanate pruriginoase, erupţii cutanate pustuloase, erupţii cutanate veziculoase, exfoliere cutanată, iritaţie cutanată, erupţie cutanată toxică, urticarie veziculoasă şi erupţie cutanată vasculitică.

[f] În experienţa după punerea pe piaţă, au fost raportate cazuri individuale de sindrom Stevens-Johnson. Nu s-a putut stabili dacă aceste reacţii 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] Reacţii raportate ca frecvente în studiile la copii şi adolescenţi.

[i] Edem gravitaţional, edem localizat, edem periferic.

[j] Edem conjunctival, edem ocular, tumefierea ochiului, edem al pleoapei, edem facial, edem al buzelor, edem macular, edem al cavităţii orale, edem orbital, edem periorbital, tumefierea feţei.

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

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

* Pentru detalii suplimentare, vezi secţiunea "Descrierea reacţiilor adverse selectate".

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Mielosupresia
Tratamentul cu dasatinib este asociat cu anemie, neutropenie şi trombocitopenie. Apariţia lor este mai precoce şi mai frecventă la pacienţii cu LMC în fază avansată sau LAL Ph+, decât la cei cu LMC în fază cronică (vezi pct. 4.4).

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

Retenţia de fluide
Diverse reacţii adverse, ca revărsatele pleurale, ascita, edemul pulmonar şi revărsatul pericardic asociat sau nu cu edem superficial, pot fi descrise colectiv ca „retenţie de fluide”. În studiul efectuat la pacienţii nou diagnosticaţi cu LMC în fază cronică, după o perioadă de urmărire de minim 60 luni, reacțiile adverse de tip retenţie de fluide asociată tratamentului cu dasatinib au inclus revărsat pleural (28%), edem superficial (14%), hipertensiune arterială pulmonară (5%), edem generalizat (4%) şi revărsat pericardic (4%). Insuficienţa cardiacă congestivă/disfuncţia cardiacă şi edemul pulmonar au fost raportate la < 2% dintre pacienţi.
Rata cumulativă a revărsatului pleural (de orice grad) asociat tratamentului cu dasatinib 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 şi de 28% la 60 de luni. Un număr total de 46 de pacienţi trataţi cu dasatinib au avut revărsat pleural recurent. Un număr de 17 pacienţi au avut 2 reacţii adverse distincte, 6 au avut 3 reacţii adverse, 18 au avut 4 - 8 reacţii adverse şi 5 au avut > 8 episoade de revărsat pleural.
Intervalul median de timp până la apariţia primei reacţii adverse de tip revărsat pleural de grad 1 sau 2 asociat tratamentului cu dasatinib a fost de 114 săptămâni (interval: 4 - 299 săptămâni). Mai puţin de 10% dintre pacienţii cu această reacţie adversă au avut revărsat pleural sever (de grad 3 sau 4) asociat tratamentului cu dasatinib. Intervalul mediu 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 medie a revărsatului pleural asociat dasatinibului (de orice grad) a fost de 283 de zile (~40 săptămâni).
Revărsatul pleural a fost de obicei reversibil şi gestionat prin întreruperea tratamentului cu dasatinib şi utilizarea diureticelor sau a altor măsuri suportive adecvate (vezi pct. 4.2 şi 4.4). Dintre pacienţii trataţi cu dasatinib care au avut revărsat pleural asociat tratamentului (n=73), la 45 (62%) s-a întrerupt administrarea şi la 30 (41%) s-a redus doza. În plus, 34 (47%) au utilizat diuretice, 23 (32%) au utilizat corticosterozi şi 20 (27%) au utilizat şi corticosteroizi şi diuretice. La 9 (12%) pacienţi s-a efectuat toracocenteză în scop terapeutic.
O proporţie de 6% dintre pacienţii trataţi cu dasatinib au întrerupt tratamentul din cauza revărsatului pleural asociat medicamentului. Revărsatul pleural nu a afectat probabilitatea ca pacienţii să obţină un răspuns. Dintre pacienţii trataţi cu dasatinib care au avut revărsat pleural, 96% au obţinut un RCyCc, 82% au obţinut un RMM, iar 50% au obţinut un RM4.5 în pofida întreruperii administrării sau a ajustării dozei.
Vezi pct. 4.4 pentru informaţii suplimentare privind pacienţii cu LMC în fază cronică şi 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 odată cu oprirea tratamentului, întreruperea administrării sau reducerea dozei de dasatinib, însă majoritatea cazurilor au necesitat și tratament adițional.

Hipertensiunea arterială pulmonară (HTAP)
HTAP (hipertensiune arterială pulmonară precapilară confirmată prin cateterizarea inimii drepte) a fost raportată în asociere cu tratamentul cu medicamentul dasatinib. În aceste cazuri, HTAP a fost raportată după iniţierea tratamentului cu dasatinib, inclusiv după mai mult de un an de tratament. Pacienţii cu HTAP diagnosticată în timpul tratamentului cu dasatinib îşi administrau frecvent medicaţie concomitentă sau prezentau comorbidităţi pe lângă afecţiunea malignă subiacentă.

Ameliorarea parametrilor clinici şi hemodinamici a fost observată la pacienţii cu HTAP după întreruperea tratamentului cu dasatinib.

Prelungirea intervalului QT
În studiul de fază III care a înrolat pacienţi nou diagnosticaţi cu LMC în fază cronică, un pacient (< 1%) din grupul de pacienţi trataţi cu dasatinib a avut QTcF > 500 msec după o perioadă de urmărire de minim 12 luni (vezi pct. 4.4). Nu au fost raportate alte cazuri de pacienţi cu QTcF > 500 msec după o perioadă de urmărire de minim 60 luni.
În 5 studii clinice de fază II care au înrolat pacienţi cu rezistenţă sau intoleranţă la terapia anterioară cu imatinib, ECG efectuate în mod repetat la momentul iniţial şi în timpul tratamentului au fost obţinute la momente de timp predefinite şi interpretate centralizat pentru 865 pacienţi trataţi cu dasatinib 70 mg de două ori pe zi. Intervalul QT a fost corectat pentru frecvenţa cardiacă prin metoda Fridericia. La toate reperele de timp post-doză în ziua 8, modificările medii faţă de momentul iniţial ale intervalului QTcF au fost 4 - 6 msec, cu limite superioare ale intervalului de încredere 95% asociat < 7 msec. Dintre cei 2182 pacienţi cu rezistenţă sau intoleranţă la terapia anterioară cu imatinib, trataţi cu dasatinib în studiile clinice, 15 (1%) au avut prelungiri ale QTc raportate ca reacţie adversă. Douăzeci şi unu de pacienţi (1%) au prezentat QTcF > 500 msec (vezi pct. 4.4).

Reacţii adverse cardiace
Pacienţii cu factori de risc sau antecedente de boală cardiacă trebuie monitorizaţi atent pentru semne şi simptome sugestive de disfuncţie cardiacă şi trebuie evaluaţi şi trataţi corespunzător (vezi pct. 4.4).

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

În studiul de fază III de optimizare a dozei la pacienţi cu LMC în fază cronică cu rezistenţă sau intoleranţă la terapia anterioară cu imatinib (durata mediană a tratamentului 30 luni), incidenţa revărsatului pleural şi a insuficienţei cardiace congestive/disfuncţiei cardiace a fost mai scăzută la pacienţii trataţi cu dasatinib 100 mg o dată pe zi decât la cei trataţi cu dasatinib 70 mg de două ori pe zi.
Mielosupresia a fost, de asemenea, raportată mai puţin frecvent în grupul de tratament cu 100 mg o dată pe zi (vezi Anormalităţi ale testelor de laborator mai jos). Durata medie a terapiei în grupul de tratament cu 100 mg o dată pe zi a fost de 37 de luni (interval 1 - 91 luni). Ratele cumulate ale reacţiilor adverse selecţionate raportate pentru doza iniţială recomandată de 100 mg o dată pe zi sunt prezentate în Tabelul 6a.

Tabelul 6a: Reacţii adverse selectate raportate într-un studiu de fază III de optimizare a dozei (LMC în fază cronică cu intoleranţă sau rezistenţă la imatinib)[a]

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

[a] Rezultate ale studiului de fază III de optimizare a dozei raportate pentru populaţia de pacienţi trataţi cu doza iniţială recomandată de 100 mg o dată pe zi (n=165)

În studiul de fază III de optimizare a dozei la pacienţi cu LMC în fază avansată şi LAL Ph+, durata medie 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 şi 3 luni pentru LAL Ph+. Reacţiile adverse selectate raportate pentru doza iniţială recomandată de 140 mg o dată pe zi sunt prezentate în Tabelul 6b. De asemenea, a fost investigată o schemă terapeutică de administrare a unei doze de 70 mg de două ori pe zi. Schema cu administrarea unei doze de 140 mg o dată pe zi a demonstrat un profil comparabil de eficacitate cu cel de administrare a unei doze de 70 mg de două ori pe zi, având însă un profil de siguranţă mai favorabil.

Tabelul 6b: Reacţii adverse selectate raportate în studiul de fază III de optimizare a dozei: LMC în fază avansată şi LALPh+[a]

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

[a] Rezultate ale studiului de fază III de optimizare a dozei raportate la urmărirea finală din studiu de la 2 ani pentru populaţia de pacienţi trataţi cu doza iniţială recomandată de 140 mg o dată pe zi (n=304).
[b] Include disfuncţie ventriculară, insuficienţă cardiacă, insuficienţă cardiacă congestivă, cardiomiopatie, cardiomiopatie congestivă, disfuncţie diastolică, scăderea fracţiei de ejecţie şi insuficienţă ventriculară.

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

Dintre cei 126 pacienți copii și adolescenți LAL Ph+ în schemă de tratament continuu, 2 (1,6%) au prezentat reacții adverse care au determinat întreruperea tratamentului. Reacțiile adverse raportate în aceste două studii la copii și adolescenți cu o frecvență ≥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 ≥10% dintre pacienții copii și adolescenți cu LAL Ph+ tratați cu dasatinib în schemă de tratament continuu în asociere cu chimioterapie (N=126)[a]

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

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

Anormalităţi ale testelor de laborator

Hematologie

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

La pacienţii nou diagnosticaţi cu LMC în fază cronică, trataţi cu dasatinib, care au suferit mielosupresie de grad 3 sau 4, recuperarea s-a produs în general ca urmare a unor întreruperi scurte şi/sau reduceri de doză şi întreruperea permanentă a tratamentului s-a făcut la 1,6% din pacienţi după o perioadă de urmărire de minim 12 luni. După o perioadă de urmărire 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 pacienţii cu LMC cu rezistenţă sau intoleranţă la terapia anterioară cu imatinib, citopeniile (trombocitopenia, neutropenia şi anemia) au fost prezente constant. Cu toate acestea, apariţia citopeniilor a fost de asemenea, dependentă în mod evident de stadiul bolii. Frecvenţa anormalităţilor hematologice de grad 3 şi 4 este prezentată în Tabelul 8.

Tabelul 8: Anormalităţile hematologice de laborator de grad 3/4 CTC în studiile clinice la pacienţii cu rezistenţă sau intoleranţă la terapia anterioară cu imatinib[a]

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

[a] Rezultate ale studiului de fază III de optimizare a dozei raportate la urmărirea de la 2 ani din studiu.

[b] Rezultatele studiului CA180-034 cu doza iniţială recomandată de 100 mg o dată pe zi.

[c] Rezultatele studiului CA180-035 cu doza iniţială recomandată de 140 mg o dată pe zi.

Gradele CTC: neutropenie (Grad 3 ≥ 0,5 – < 1,0 × 10^9/l, Grad 4 < 0,5 × 10^9/L); trombocitopenie (Grad 3 ≥ 25 – < 50 × 10^9/l, Grad 4 < 25 × 10^9/l); anemie (hemoglobină Grad 3 ≥ 65 – < 80 g/l, Grad 4 < 65 g/l).

Frecvenţa cumulativă a citopeniei de grad 3 sau 4 la pacienţii trataţi cu 100 mg o dată pe zi a fost similară la 2 şi 5 ani, incluzând: neutropenie (35% vs. 36%), trombocitopenie (23% vs. 24%) şi anemie (13% vs. 13%).
La pacienţii care au suferit mielosupresie de grad 3 sau 4, recuperarea s-a produs în general ca urmare a unor întreruperi scurte şi/sau reducerilor de doză, iar întreruperea permanentă a tratamentului s-a făcut la 5% din pacienţi. Majoritatea pacienţilor au continuat tratamentul fără dovezi ulterioare de mielosupresie.

Biochimie
În studiul privind LMC în fază cronică nou diagnosticată, hipofosfatemia de grad 3 sau 4 a fost raportată la 4% din pacienţii trataţi cu dasatinib şi creşterile de grad 3 sau 4 ale transaminazelor, creatininei şi bilirubinei au fost raportate la ≤ 1% din pacienţi, după o perioadă de urmărire de minim 12 luni. După o perioadă de urmărire de minim 60 luni, rata cumulativă de apariţie a hipofosfatemiei de grad 3 sau 4 a fost de 7%, creşterile de grad 3 sau 4 ale creatininei şi bilirubinei au fost de 1% şi creşterile de grad 3 sau 4 ale transaminazelor au rămas de 1%. Nu au existat întreruperi ale terapiei cu dasatinib datorate acestor parametri de laborator biochimici.

Evaluare la 2 ani
Creşterile de grad 3 sau 4 ale transaminazelor sau bilirubinei au fost raportate la 1% din pacienţii cu LMC în fază cronică (cu rezistenţă sau intoleranţă la imatinib), dar au fost raportate creşteri cu o frecvenţă mai mare, între 1 şi 7%, dintre pacienţii cu LMC în fază avansată şi 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, creşterile de grad 3 sau 4 ale transaminazelor sau bilirubinei au fost raportate la ≤ 1% dintre pacienţii cu o incidenţă scăzută asemănătoare în cele patru grupuri de tratament. În studiul de fază III de optimizare a dozei în LMC în fază avansată şi LAL Ph+, creşterile de grad 3 sau 4 ale transaminazelor sau bilirubinei au fost raportate la 1% până la 5% dintre pacienţi din grupurile de tratament.

Aproximativ 5% dintre pacienţii trataţi cu dasatinib care au avut valori normale iniţiale 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. Pacienţii care au dezvoltat hipocalcemie de grad 3 sau 4 şi-au revenit adesea cu suplimente orale de calciu.
Hipocalcemia, hipopotasemia şi hipofosfatemia de grad 3 sau 4 au fost raportate la pacienţi cu LMC în toate fazele, dar au fost raportate cu o frecvenţă crescută la pacienţii cu LMC în faza blastică de tip mieloid sau limfoid şi LAL Ph+. Creşteri de grad 3 sau 4 ale creatininei au fost raportate la < 1% dintre pacienţii cu LMC în fază cronică şi cu o frecvenţă crescută la 1 - 4% dintre pacienţii cu LMC în fază avansată.

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

În studiile la copii şi adolescenţi cu LMC, frecvenţa valorilor anormale ale rezultatelor de laborator a fost în concordanţă cu profilul cunoscut al parametrilor de laborator la adulţi.

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

Grupe speciale de pacienţi
Cu toate că profilul de siguranţă al dasatinibului la vârstnici a fost similar cu cel al populaţiei de vârstă mai tânără, pacienţii cu vârsta de 65 ani şi peste au o probabilitate mai mare de a prezenta

reacțiile adverse raportate frecvent cum sunt fatigabilitate, revărsat pleural, dispnee, tuse, hemoragii de tract digestiv inferior şi tulburări de apetit alimentar şi o probabilitate mai mare de a prezenta reacţiile adverse raportate mai puţin frecvent cum sunt distensie abdominală, ameţeli, revărsat pericardic, insuficienţă cardiacă congestivă şi scădere în greutate şi trebuie atent monitorizaţi (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice posibilă reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

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

Mecanism de acţiune
In vitro, dasatinibul este activ în liniile de celule leucemice ce reprezintă variante ale afecţiunii sensibile şi rezistente la imatinib. Aceste studii non-clinice arată că dasatinibul poate depăşi rezistenţa la imatinib ce rezultă din supra-expresia BCR-ABL, din mutaţiile domeniului kinazei BCR-ABL, din activarea căilor alternative de semnalizare ce implică familia de kinaze SRC (LYN, HCK), şi din supra-expresia genei rezistente la medicaţie multiplă. În plus, dasatinibul inhibă familia de kinaze SRC la concentraţie subnanomolară.

In vivo, în experimente separate în care s-au folosit modele murine de LMC, dasatinibul a prevenit evoluţia LMC cronice către faza blastică şi a prelungit supravieţuirea şoarecilor purtători de linii de celule LMC de la pacienţi, crescute în medii diferite, inclusiv în sistemul nervos central.

Eficacitate şi siguranţă clinică
În studiul de fază I, răspunsurile hematologice şi citogenetice au fost observate în toate fazele LMC şi în LAL Ph+ la primii 84 pacienţi trataţi şi urmăriţi timp de 27 luni. Răspunsurile au fost durabile pe parcursul tuturor fazelor LMC şi LAL Ph+.

Patru studii clinice deschise, necontrolate, cu un singur braţ, de fază II s-au desfăşurat pentru a stabili siguranţa şi eficacitatea dasatinibului la pacienţii cu LMC în fază cronică, accelerată sau blastică mieloidă, care au fost fie rezistenţi, fie nu au tolerat imatinib. Un studiu necomparativ randomizat s-a

desfăşurat la pacienţii în faza cronică care nu au răspuns la tratamentul iniţial cu 400 sau 600 mg imatinib. Doza inițială de dasatinib a fost de 70 mg de două ori pe zi. Modificările de doză au fost permise pentru a îmbunătăţi activitatea sau a gestiona toxicitatea (vezi pct. 4.2).
S-au efectuat două studii randomizate, deschise, de fază III, pentru a evalua eficacitatea tratamentului cu dasatinib administrat o dată pe zi comparativ cu dasatinib administrat de două ori pe zi. În plus, un studiu deschis, randomizat, comparativ, de fază III a fost efectuat la pacienţi adulţi nou diagnosticaţi cu LMC în fază cronică.

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

Un total de 2712 pacienţi au fost evaluaţi în studii clinice, dintre care 23% au fost cu vârsta ≥ 65 ani, iar 5% au fost cu vârsta ≥ 75 ani.

LMC în fază cronică - nou diagnosticată
Un studiu internaţional, deschis, multicentric, randomizat, comparativ, de fază III, a fost efectuat la pacienţi adulţi nou diagnosticaţi cu LMC în fază cronică. Pacienţii au fost randomizaţi pentru a primi fie dasatinib 100 mg o dată pe zi fie 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 menţinerii RCyCc (parametru de evaluare a durabilităţii răspunsului), timpul până la obţinerea RCyCc, rata de răspuns molecular major (RMM), timpul până la obţinerea RMM, supravieţuirea fără progresia bolii (SFP) şi supravieţuirea globală (SG). Alte rezultate relevante de eficacitate au inclus rata de RCyC şi de răspuns molecular complet (RMC). Studiul este în desfăşurare.

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

Cu o perioadă minimă de urmărire de 12 luni, 85% dintre pacienţii randomizaţi în grupul de tratament cu dasatinib şi 81% dintre pacienţii randomizaţi 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 pacienţii trataţi cu dasatinib şi 5% dintre cei trataţi cu imatinib.

Pentru o perioadă de urmărire de minimum 60 luni, 60% dintre pacienţii randomizaţi în grupul de tratament cu dasatinib şi 63% dintre pacienţii randomizaţi în grupul cu imatinib erau trataţi încă cu tratament de linia întâi.
Întreruperea tratamentului în termen de 60 luni din cauza progresiei bolii s-a produs la 11% dintre pacienţii trataţi cu dasatinib şi 14% dintre cei trataţi cu imatinib.

Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 9. O proporţie mai mare de pacienţi, semnificativă statistic, din grupul tratat cu dasatinib a obţinut RCyCc comparativ cu pacienţii din grupul tratat cu imatinib în primele 12 luni de tratament. Eficacitatea dasatinib a fost demonstrată constant în subgrupe diferite, pe baza vârstei, sexului şi scorului Hasford la momentul iniţial.

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

	dasatinib n= 259	**imatinib n= 260**	**Valoarea p**
	Rata de răspuns (95% CI)		

Răspuns citogenetic în termen de 12 luni			
RCyCc[a]	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1–71,9)	p< 0,007*
RCyC[b]	85,3% (80,4-89,4)	73,5% (67,7-78,7)	—
în termen de 24 luni			
RCyCc[a]	80,3%	74,2%	—
RCyC[b]	87,3%	82,3%	—
în termen de 36 luni			
RCyCc[a]	82,6%	77,3%	—
RCyC[b]	88,0%	83,5%	—
în termen de 48 luni			
RCyCc[a]	82,6%	78,5%	—
RCyC[b]	87,6%	83,8%	—
în termen de 60 luni			
RCyCc[a]	83,0%	78,5%	—
RCyC[b]	88,0%	83,8%	—
Răspuns molecular major[c]			
12 luni	52,1% (45,9–58,3)	33,8% (28,1–39,9)	p< 0,00003*
24 luni	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	—
36 luni	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	—
48 luni	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	—
60 luni	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0,0021
	Riscul Relativ (RR)		
	în termen de 12 luni (IÎ 99,99%)		
Timpul până la obţinerea RCyCc	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Timpul până la obţinerea RMM	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
Durabilitatea RCyCc	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
	în termen de 24 luni (IÎ 95%)		
Timpul până la obţinerea RCyCc	1,49 (1,22-1,82)		—
Timpul până la obţinerea RMM	1,69 (1,34-2,12)		—
Durabilitatea RCyCc	0,77 (0,55-1,10)		—
	în termen de 36 luni (IÎ 95%)		
Timpul până la obţinerea RCyCc	1,48 (1,22-1,80)		—
Timpul până la obţinerea RMM	1,59 (1,28-1,99)		—
Durabilitatea RCyCc	0,77 (0,53-1,11)		—
	în termen de 48 luni (IÎ 95%)		
Timpul până la obţinerea RCyCc	1,45 (1,20-1,77)		—

Timpul până la obţinerea RMM	1,55 (1,26-1,91)	—
Durabilitatea RCyCc	0,81 (0,56-1,17)	—
	în termen de 60 luni (IÎ 95%)	
Timpul până la obţinerea RCyCc	1,46 (1,20-1,77)	p=0,0001
Timpul până la obţinerea RMM	1,54 (1,25-1,89)	p<0,0001
Durabilitatea RCyCc	0,79 (0,55-1,13)	p=0,1983

[a] Răspunsul citogenetic complet confirmat (RCyCc) este definit ca răspunsul observat în două ocazii consecutive (la distanţă de cel puţin 28 de zile).

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

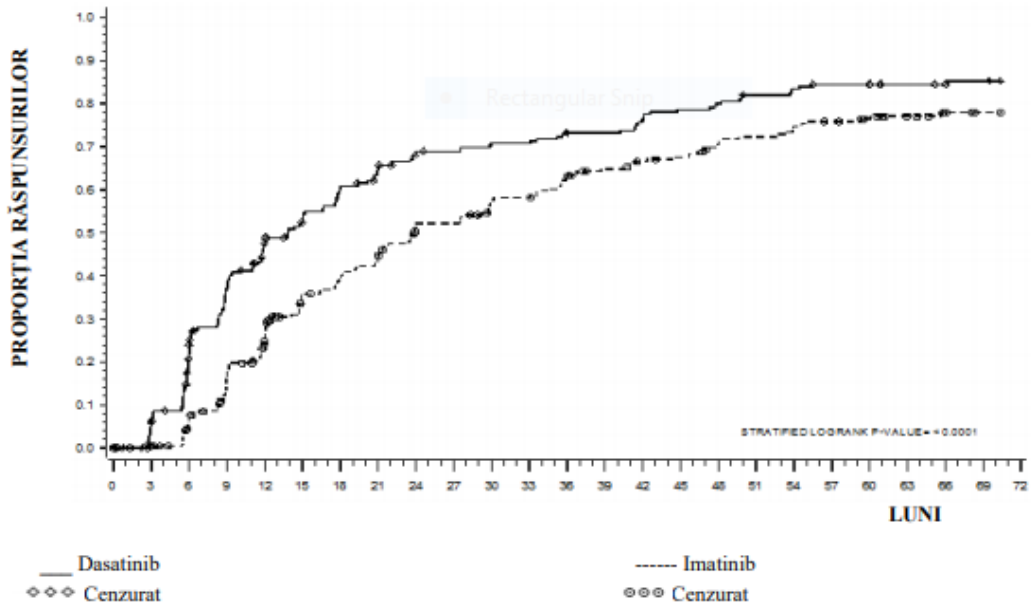
[c] Răspunsul molecular major (la orice reper temporal) a fost definit ca raporturi BCR-ABL ≤ 0,1% prin RQ-PCR din probele de sânge periferic, standardizate pe scala internaţională. Acestea sunt rate cumulative reprezentând perioada minimă de urmărire pentru intervalul de timp specificat.

* Ajustare pentru scorul Hasford şi care au indicat semnificaţie statistică la un nivel de semnificaţie nominal predefinit. IÎ = interval de încredere

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

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

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

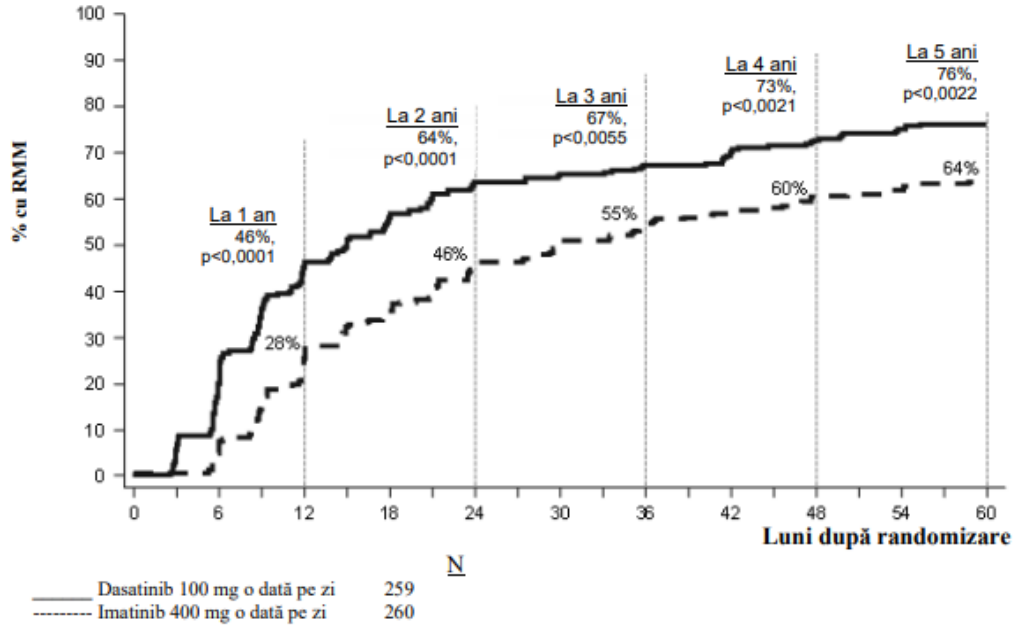


GRUP	# RĂSPUNSURI / # RANDOMIZAŢI	RISC RELATIV (IÎ 95%)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib şi imatinib		1,54 (1,25 - 1,89)

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

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

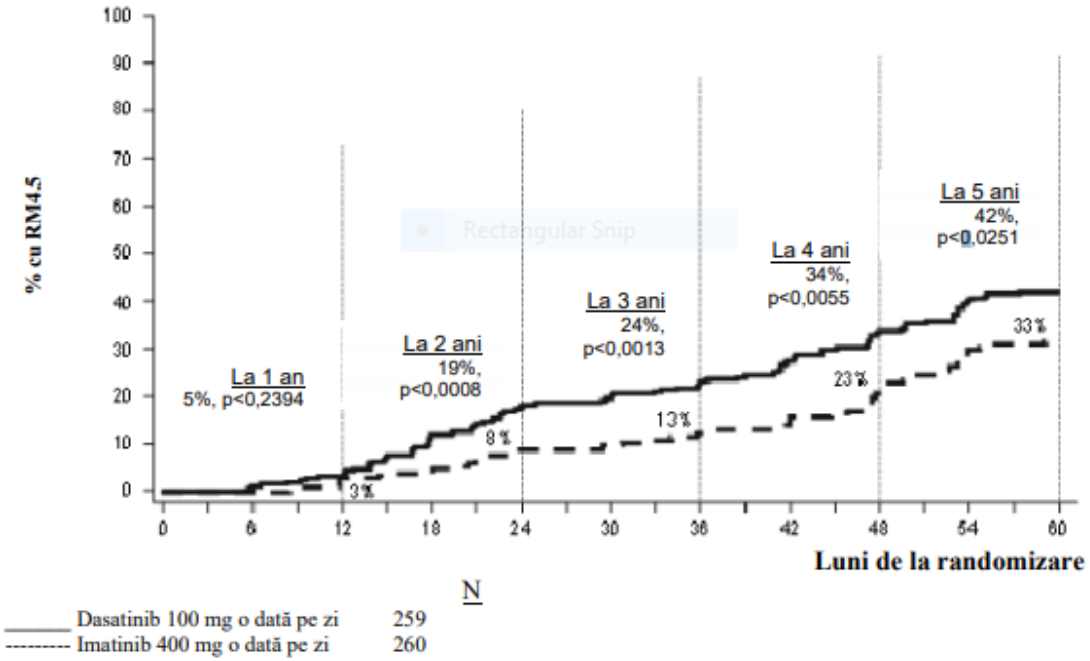
Figura 2: Ratele de RMM în timp - toţi pacienţii randomizaţi într-un studiu de fază III efectuat la pacienţi nou diagnosticaţi cu LMC în fază cronică



Proporţia pacienţilor care au obţinut raportul BCR-ABL ≤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% față de 45%). Proporţia pacienţilor care au obţinut raportul BCR-ABL ≤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% față de 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 pacienţii trataţi cu dasatinib comparativ cu cei care au utilizat tratament cu imatinib.

Figura 3: Ratele de RM4.5 în timp – toţi pacienţii randomizaţi într-un studiu de fază III efectuat la pacienţi nou diagnosticaţi cu LMC în fază cronică



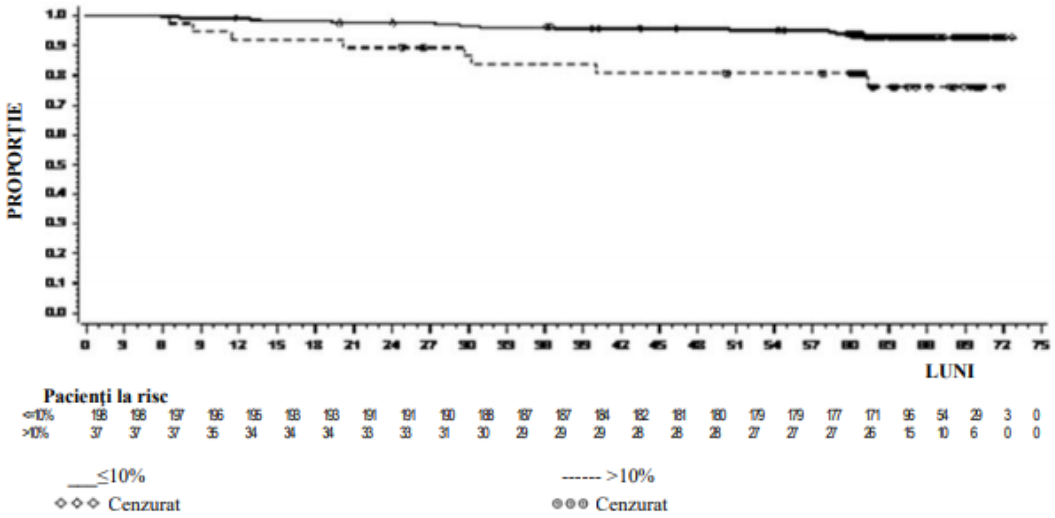
Rata RMM în orice moment în fiecare grup de risc determinat prin scorul Hasford a fost mai mare în grupul tratat cu dasatinib comparativ cu grupul tratat cu imatinib (risc scăzut: 90% şi 69%; risc intermediar: 71% şi 65%; respectiv risc crescut: 67% şi 54%).
Într-o analiză suplimentară, mai mulţi pacienţi trataţi cu dasatinib (84%) au înregistrat răspuns molecular precoce (definit ca niveluri ale BCL-ABL 10% la 3 luni) comparativ cu pacienţii trataţi cu imatinib (64%). Pacienţii care au înregistrat răspuns molecular precoce au avut un risc mai mic de transformare, rată mai mare de supravieţuire fără progresia bolii (SFP) şi rată mai mare a supravieţuirii globale (SG), aşa cum se arată în Tabelul 10.

Tabelul 10: Pacienţi trataţi cu dasatinib cu niveluri ale BCR-ABL ≤ 10% şi > 10% la 3 luni

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

Rata de SG în funcţie de repere temporale specifice este reprezentată grafic în Figura 4. Rata de SG a fost constant mai mare la pacienţii trataţi cu dasatinib care au obţinut un nivel BCR-ABL ≤ 10% la 3 luni comparativ cu cei care nu au obţinut un astfel de nivel.

Figura 4: Reprezentare grafică de referinţă pentru supravieţuirea globală corespunzătoare tratamentului cu dasatinib în funcţie de nivelul BCR-ABL (≤ 10% sau > 10% la 3 luni într-un studiu de fază III efectuat la pacienţi nou diagnosticaţi cu LMC în fază cronică



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

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

La pacienţii care au raportat progresia bolii sau oprirea tratamentului cu dasatinib sau imatinib, secvenţierea genei BCR-ABL a fost efectuată pe probe de sânge de la pacienţi, în cazul în care acestea au fost disponibile. Rate similare de apariţie a mutaţiilor au fost observate în ambele braţe de tratament. Mutaţiile detectate în rândul pacienţilor trataţi cu dasatinib au fost T315I, F317I/L şi V299L. Un spectru diferit de mutaţii a fost detectat în braţul de tratament cu imatinib. Pe baza datelor *in vitro*, dasatinibul nu pare a fi activ împotriva mutaţiei T315I.

LMC în fază cronică – rezistentă sau intolerantă la terapia anterioară cu imatinib
Două studii clinice s-au desfăşurat la pacienţii cu rezistenţă sau intoleranţă la imatinib; ţinta de eficacitate primară în aceste studii a fost Răspunsul Citogenetic Major (RCyM).

Studiul 1
Un studiu deschis, randomizat, necomparativ, multicentric s-a desfăşurat la pacienţii care nu au răspuns la tratamentul iniţial cu 400 sau 600 mg imatinib. Ei au fost randomizaţi (2:1) fie pe dasatinib (70 mg de două ori pe zi) fie pe imatinib (400 mg de două ori pe zi). Transferul la celălalt braţ de tratament a fost permis dacă pacienţii dovedeau evoluţia bolii sau intoleranţă care nu putea fi gestionată cu modificarea dozei. Criteriul principal final de evaluare a fost RCyM la 12 săptămâni. Sunt disponibile rezultatele pentru 150 pacienţi: 101 au fost randomizaţi pe dasatinib şi 49 pe imatinib (toţi rezistenţi la imatinib). Timpul mediu de la diagnostic la randomizare a fost de 64 de luni pentru grupul pe dasatinib şi 52 luni pentru cel pe imatinib.

Toţi pacienţii au fost pre-trataţi intensiv. Răspunsul hematologic complet anterior (RHC) la imatinib a fost atins în 93% din întreaga populaţie de pacienţi. Un RCyM anterior la imatinib a fost atins la 28% şi 29% din pacienţi în braţul de dasatinib şi, respectiv, imatinib. Durata medie a tratamentului a fost de 23 luni pentru dasatinib (cu 44% pacienţi trataţi pentru > 24 luni până acum) şi de 3 luni pentru

imatinib (cu 10% pacienţi trataţi pentru > 24 luni până acum). 93% dintre pacienţii din braţul cu dasatinib şi 82% dintre pacienţii din braţul cu imatinib au atins RHC înainte de transfer.

La 3 luni, RCyM s-a produs mai frecvent în braţul cu dasatinib (36%) decât în cel cu imatinib (29%). De notat că 22% pacienţi au raportat un răspuns citogenetic complet (RCyC) în braţul cu dasatinib, în timp ce doar 8% au atins RCyC în braţul cu imatinib. În cazul tratamentului şi urmăririi pe termen lung (durată medie: 24 luni), RCyM a fost obţinut de 53% dintre pacienţii trataţi cu dasatinib (RCyC la 44%) şi de 33% dintre pacienţii trataţi cu imatinib (RCyC la 18%) înainte de transfer. În rândul pacienţilor trataţi cu imatinib în doză de 400 mg înainte de includerea în studiu, RCyM a fost obţinut de 61% dintre pacienţii din braţul cu dasatinib şi de 50% dintre pacienţii din braţul cu imatinib.
Pe baza estimărilor Kaplan-Meier, proporţia de pacienţi care şi-au menţinut RCyM timp de 1 an a fost de 92% (IÎ 95%: [85%-100%]) pentru dasatinib (RCyC 97%, IÎ 95%: [92%-100%]) şi 74% (IÎ 95%: [49%-100%]) pentru imatinib (RCyC 100%). Proporţia de pacienţi care şi-au menţinut RCyM timp de 18 luni a fost de 90% (IÎ 95%: [82%-98%]) pentru dasatinib (RCyC 94%, IÎ 95%: [87%-100%]) şi 74% (IÎ 95%: [49%-100%]) pentru imatinib (RCyC 100%).

Pe baza estimărilor Kaplan-Meier, proporţia de pacienţi cu supravieţuire fără progresia bolii (SFP) timp de 1 an a fost de 91% (IÎ 95%: [85%-97%]) pentru dasatinib şi de 73% (IÎ 95%: [54%-91%]) pentru imatinib. Proporţia de pacienţi cu SFP la 2 ani a fost de 86% (IÎ 95%: [78%-93%]) pentru dasatinib şi de 65% (IÎ 95%: [43%-87%]) pentru imatinib.

Un total de 43% pacienţi în braţul cu dasatinib şi 82% în cel cu imatinib au avut eşec terapeutic, definit ca evoluţie a bolii sau transfer la celălalt braţ (lipsa răspunsului, intoleranţă la medicamentul de studiu, etc.).

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

Studiul 2
Un studiu deschis, cu braţ unic, multicentric s-a desfăşurat la pacienţi rezistenţi sau intoleranţi la imatinib (ex: pacienţi care au manifestat toxicitate semnificativă în timpul tratamentului cu imatinib, fapt care a împiedicat continuarea tratamentului).
Un total de 387 pacienţi au primit dasatinib 70 mg de două ori pe zi (288 rezistenţi şi 99 intoleranţi). Timpul mediu de la diagnostic la începerea tratamentului a fost de 61 luni. Majoritatea pacienţilor (53%) a primit tratament anterior cu imatinib pentru mai mult de 3 ani. Majoritatea pacienţilor rezistenţi (72%) au primit > 600 mg imatinib. Pe lângă imatinib, 35% dintre pacienţi au primit anterior chimioterapie citotoxică, 65% au primit anterior interferon şi 10% au primit anterior transplant de celule stem. Treizeci şi opt la sută din pacienţi au avut mutaţii iniţiale cunoscute a conferi rezistenţă la imatinib. Durata medie a tratamentului cu dasatinib a fost de 24 luni, cu 51% pacienţi trataţi timp de > 24 luni până în prezent. Rezultatele de eficacitate sunt raportate în Tabelul 11. RCyM a fost obţinut de 55% dintre pacienţii rezistenţi la imatinib şi de 82% dintre pacienţii intoleranţi la imatinib. La un minimum de 24 luni de urmărire, 21 din cei 240 pacienţi care au atins RCyM au progresat, iar durata medie a RCyM nu a fost atinsă.

Pe baza estimărilor Kaplan-Meier, 95% (IÎ 95%: [92%-98%]) dintre pacienţi şi-au menţinut RCyM timp de 1 an, iar 88% (IÎ 95%: [83%-93%]) şi-au menţinut RCyM timp de 2 ani. Proporţia de pacienţi care şi-au menţinut RCyC timp de 1 an a fost de 97% (IÎ 95%: [94%-99%]), iar timp de 2 ani a fost de 90% (IÎ 95%: [86%-95%]). Patruzeci şi doi la sută dintre pacienţii rezistenţi la imatinib fără RCyM anterior la imatinib (n= 188) au obţinut RCyM cu dasatinib.
Au existat 45 de mutaţii diferite BCR-ABL la 38% dintre pacienţii înrolaţi în acest studiu. Răspunsul hematologic complet sau RCyM a fost obţinut la pacienţi manifestând o varietate de mutaţii BCR-ABL asociate cu rezistenţa la imatinib, cu excepţia T315I. Ratele de RCyM la 2 ani au fost similare, indiferent dacă pacienţii aveau iniţial vreo mutaţie BCR-ABL, o mutaţie a ansei P sau nicio mutaţie (63%, 61% şi, respectiv, 62%).

În rândul pacienţilor rezistenţi la imatinib, rata estimată de SFP a fost de 88% (IÎ 95%: [84%-92%]) la 1 an şi de 75% (IÎ 95%: [69%-81%]) la 2 ani. În rândul pacienţilor intoleranţi la imatinib, rata estimată

de SFP a fost de 98% (IÎ 95%: [95%-100%]) la 1 an şi de 94% (IÎ 95%: [88%-99%]) la 2 ani.

Rata răspunsului molecular major la 24 de luni a fost de 45% (35% pentru pacienţii rezistenţi la imatinib şi 74% pentru pacienţii intoleranţi la imatinib).

LMC fază accelerată
Un studiu deschis, cu braţ unic, multicentric s-a desfăşurat la pacienţi intoleranţi sau rezistenţi la imatinib. Un total de 174 pacienţi au primit dasatinib 70 mg de două ori pe zi (161 rezistenţi şi 13 intoleranţi la imatinib). Timpul mediu de la diagnostic la începerea tratamentului a fost de 82 de luni. Durata medie a tratamentului cu dasatinib a fost de 14 luni cu 31% pacienţi trataţi timp de > 24 luni până în prezent. Rata de răspuns molecular major (evaluată la 41 pacienţi 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 braţ unic, multicentric s-a desfăşurat la pacienţi intoleranţi sau rezistenţi la imatinib. Un total de 109 pacienţi au primit dasatinib 70 mg de două ori pe zi (99 rezistenţi şi 10 intoleranţi la imatinib). Timpul mediu de la diagnostic la începerea tratamentului a fost de 48 de luni. Durata medie a tratamentului cu dasatinib a fost de 3,5 luni cu 12% pacienţi trataţi timp de > 24 luni până în prezent. Rata de răspuns molecular major (evaluată la 19 pacienţi 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 şi LAL Ph+
Un studiu deschis, cu braţ unic, multicentric s-a desfăşurat la pacienţi cu LMC faza blastică de tip limfoid sau LAL Ph+ care au fost intoleranţi sau rezistenţi la terapia anterioară cu imatinib. Un total de 48 pacienţi cu LMC faza blastică de tip limfoid au primit dasatinib 70 mg de două ori pe zi (42 rezistenţi şi 6 intoleranţi la imatinib). Timpul mediu de la diagnostic la începerea tratamentului a fost de 28 de luni. Durata medie a tratamentului cu dasatinib a fost de 3 luni, cu 2% pacienţi trataţi timp de > 24 luni până în prezent. Rata de răspuns molecular major (toţi cei 22 pacienţi trataţi, cu un RCyC) a fost de 50% la 24 de luni. În plus, 46 pacienţi cu LAL Ph+ au primit dasatinib 70 mg de două ori pe zi (44 rezistenţi şi 2 intoleranţi la imatinib). Timpul mediu de la diagnostic la începerea tratamentului a fost de 18 luni. Durata medie a tratamentului cu dasatinib a fost de 3 luni, cu 7% pacienţi trataţi timp de > 24 luni până în prezent. Rata de răspuns molecular major (toţi cei 25 pacienţi trataţi, 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 dasatinibului la pacienţi cu LMC faza blastică limfoidă şi în 55 de zile la pacienţii cu LAL Ph+).

Tabelul 11: Eficacitatea în studiile clinice de fază II, cu un singur braţ, 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 (IÎ 95%)	n/a	**64% (57-72)**	**33% (24-43)**	**35% (22-51)**	**41% (27-57)**
RHC (IÎ 95%)	**91% (88-94)**	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (IÎ 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[c] (%)					
RCyM (IÎ 95%)	**62% (57-67)**	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)

RCyC (IÎ 95%)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Supravieţuirea (%; 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 sunt din studiile care utilizează o doză iniţială de 70 mg de două ori pe zi. Vezi pct. 4.2 pentru doza iniţială recomandată.

[a] Numerele îngroşate (bold) sunt rezultatele obiectivelor primare.

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

RHC (LMC în fază cronică): Leucocite (WBC) ≤ LSVN instituţională, plachete < 450000/mm^3, fără blaşti sau promielocite în sângele periferic, < 5% mielocite plus metamielocite în sângele periferic, bazofile în sângele periferic < 20% şi fără implicare extramedulară.

RHC (LMC avansată/ LAL Ph+): WBC ≤ LSVN instituţională, NAN ≥ 1000/mm^3, plachete ≥ 100000/mm^3, fără blaşti sau promielocite în sângele periferic, blaşti în măduva osoasă ≤ 5%, < 5% mielocite plus metamielocite în sângele periferic, bazofile în sângele periferic < 20% şi fără implicare extramedulară.

NEL: aceleaşi criterii ca şi la RHC dar NAN ≥ 500/mm^3 şi < 1000/mm^3, sau plachete ≥ 20000/mm^3 şi ≤ 100000/mm^3.

[c] Criterii de răspuns citogenetic: complet (0% Ph+ metafaze) sau parţial (> 0%-35%). RCyM (0%-35%) combină atât răspunsurile complete cât şi pe cele parţiale.

n/a = nu se aplică; IÎ = interval de încredere; LSVN = limita superioară a valorilor normale.

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

Studii clinice de fază III la pacienţi cu LMC în fază cronică, accelerată sau blastică mieloidă şi LAL Ph+ cu rezistenţă sau intoleranţă la imatinib

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

Studiul 1

Într-un studiu la pacienţi cu LMC în fază cronică, criteriul principal final de evaluare a fost RCyM la pacienţii rezistenţi la imatinib. Principalul criteriu final secundar a fost RCyM în funcţie de nivelul dozei zilnice totale la pacienţii rezistenţi la imatinib. Alte criterii finale secundare au inclus durata RCyM, SFP şi supravieţuirea globală. Un număr total de 670 pacienţi, dintre care 497 erau rezistenţi la imatinib au fost randomizati în grupuri de tratament cu dasatinib 100 mg o dată pe zi, 140 mg o dată pe zi, 50 mg de două ori pe zi, sau 70 mg de două ori pe zi. Durata medie a tratamentului pentru toţi pacienţii aflaţi încă sub tratament care au beneficiat de o perioadă de urmărire de minim 5 ani (n=205) a fost de 59 de luni (interval 28-66 luni). Durata medie a tratamentului pentru toţi pacienţii la 7 ani de urmărire 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 priveşte criteriul principal final de evaluare a eficacităţii (diferenţa în RCyM 1,9%; intervalul de

încredere 95% [-6,8-10,6%]); cu toate acestea, schema de tratament cu doza de 100 mg o dată pe zi a demonstrat un profil îmbunătăţit de siguranţă şi tolerabilitate. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelele 12 şi 13.

Tabelul 12: Eficacitatea dasatinibului în studiul de fază III de optimizare a dozei: LMC în fază cronică (rezultate la 2 ani) cu rezistenţă sau intoleranţă la imatinib[a]

Toţi pacienţii	n = 167
Pacienţi rezistenţi la imatinib	n = 124
Rată de răspuns hematologic[b] (%) (IÎ 95%)	
RHC	92% (86 – 95)
Răspuns citogenetic[c] (%) (IÎ 95%)	
RCyM	
Toţi pacienţii	63% (56 – 71)
Pacienţi rezistenţi la imatinib	59% (50 – 68)
RCyC	
Toţi pacienţii	50% (42 – 58)
Pacienţi rezistenţi la imatinib	44% (35 – 53)
Răspuns molecular major la pacienţii care au obţinut RCyCd (%) (IÎ 95%)	
Toţi pacienţii	69% (58 – 79)
Pacienţi rezistenţi la imatinib	72% (58 – 83)

[a] Rezultate raportate pentru doza iniţială recomandată de 100 mg o dată pe zi.
[b] Criterii de răspuns hematologic (toate răspunsurile confirmate după 4 săptămâni): Răspuns hematologic complet (RHC) (LMC în fază cronică): WBC ≤ LSVN instituţională, plachete <450000/mm^3, fără blaşti sau promielocite în sângele periferic, <5% mielocite plus metamielocite în sângele periferic, <20% bazofile în sângele periferic şi fără implicare extramedulară.
[c] Criterii de răspuns citogenetic: complet (0% Ph+ metafaze) sau parţial (> 0%–35%). RCyM (0%–35%) combină atât răspunsurile complete cât şi pe cele parţiale.
[d] Criterii de răspuns molecular major: Definite ca BCR-ABL/transcripturi control ≤ 0,1% prin RQ-PCR din sângele periferic.

Tabelul 13: Eficacitatea pe termen lung a dasatinibului în studiul de fază III de optimizare a dozei: pacienţi cu LMC în fază cronică cu rezistenţă sau intoleranţă la imatinib[a]

	Perioadă minimă de urmărire			
	1 an	**2 ani**	**5 ani**	**7 ani**
Răspuns molecular major				
Toţi pacienţii	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Pacienţi rezistenţi la imatinib	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Pacienţi intoleranţi la imatinib	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Supravieţuire fără progresia bolii[b]				
Toţi pacienţii	90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33,51)
Pacienţi rezistenţi la imatinib	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29,49)
Pacienţi intoleranţi la imatinib	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32,67)
Supravieţuire globală				
Toţi pacienţii	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56,72)
Pacienţi rezistenţi la	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77%	63% (53,71)

imatinib			(69, 85)	
Pacienţi intoleranţi la imatinib patients	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52,82)

[a] Rezultate raportate pentru doza iniţială recomandată de 100 mg o dată pe zi.
[b] Progresia a fost definită ca o creştere a numărului de leucocite, pierdere a RHC sau RCyM ≥30% creştere metafaze Ph+, boală în faza FA/FB confirmată sau deces. SFP a fost analizată conform principiului intenţiei de tratament şi pacienţii au fost monitorizaţi până la apariţia evenimentelor, incluzând tratamentul ulterior.

Pe baza estimărilor Kaplan-Meier, proporţia de pacienţi trataţi cu dasatinib 100 mg o dată pe zi la care s-a menţinut RCyM timp de 18 luni a fost de 93% (IÎ 95%: [88%-98%]). Eficacitatea a fost, de asemenea, evaluată la pacienţii intoleranţi la imatinib.

La această populaţie de pacienţi care au primit 100 mg o dată pe zi, RCyM a fost obţinut la 77% şi RCyC la 67%.

Studiul 2
Într-un studiu la pacienţi cu LMC în fază avansată şi LAL Ph+, obiectivul final primar a fost RHMa. Un număr total de 611 pacienţi au fost randomizaţi fie în grupul de tratament cu dasatinib 140 mg o dată pe zi, fie în cel cu 70 mg de două ori pe zi. Durata medie a tratamentului a fost de aproximativ 6 luni (interval < 0,03-31 luni).

Administrarea o dată pe zi a demonstrat o eficacitate comparabilă (non-inferioritate) cu administrarea de două ori pe zi în ceea ce priveşte obiectivul final primar referitor la eficacitate (diferenţa în RHMa 0,8%; intervalul de încredere 95% [-7,1 8,7%]); cu toate acestea, schema de tratament cu doza de 140 mg o dată pe zi a demonstrat un profil îmbunătăţit de siguranţă şi tolerabilitate.

Ratele de răspuns sunt prezentate în Tabelul 14.

Tabel 14: Eficacitatea dasatinibului într-un studiu de fază III de optimizare a dozei: LMC în fază avansată şi LAL Ph+ (rezultate la 2 ani)[a]

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

[a] Rezultate raportate pentru doza iniţială recomandată de 140 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2).
[b] Criteriile de răspuns hematologic (toate răspunsurile confirmate după 4 săptămâni): Răspuns hematologic major (RHMa) = răspuns hematologic complet (RHC) + niciun semn de leucemie (no evidence of leukaemia, NEL)

RHC: WBC ≤ LSVN instituţională, NAN ≥ 1000/mm^3, plachete ≥ 100000/mm^3, fără blaşti sau promielocite în sângele periferic, blaşti în măduva osoasă ≤ 5%, < 5% mielocite plus metamielocite în sângele periferic, bazofile în sângele periferic < 20% şi fără implicare extramedulară.

NEL: aceleaşi criterii ca şi pentru RHC, dar NAN ≥ 500/mm^3 şi < 1000/mm^3, sau trombocite ≥ 20000/mm^3 şi ≤ 100000/mm^3.

[c] RCyM combină atât răspunsul complet (0% metafaze Ph+) cât şi pe cel parţial (> 0%-35%).
IÎ = interval de încredere; LSVN = limita superioară a valorilor normale.

La pacienţii cu LMC în fază accelerată trataţi cu doza de 140 mg o dată pe zi, durata medie a RHMa şi supravieţuirea globală medie nu au fost atinse, iar SFP medie a fost de 25 de luni.

La pacienţii cu LMC în fază blastică mieloidă trataţi cu doza de 140 mg o dată pe zi, durata medie a RHMa a fost de 8 luni, SFP medie a fost de 4 luni, iar supravieţuirea globală medie a fost de 8 luni. La pacienţii cu LMC în fază blastică limfoidă trataţi cu doza de 140 mg o dată pe zi, durata medie a RHMa a fost de 5 luni, SFP medie a fost de 5 luni, iar supravieţuirea globală medie a fost de 11 luni.

La pacienţii cu LAL Ph+ trataţi cu doza de 140 mg o dată pe zi, durata medie a RHMa a fost de 5 luni, SFP medie a fost de 4 luni, iar supravieţuirea globală medie a fost de 7 luni.

Copii şi adolescenţi

Copii şi adolescenţi cu LMC
Din totalul celor 130 de pacienţi cu LMC în fază cronică (LMC-FC) trataţi în cadrul a două studii derulate la copii şi adolescenţi, un studiu de fază I, deschis, nerandomizat, cu doze variabile şi un studiu de fază II, deschis, nerandomizat, 84 de pacienţi (exclusiv din studiul de fază II) erau nou diagnosticaţi cu LMC-FC şi 46 de pacienţi (17 din studiul de fază I şi 29 din studiul de fază II) prezentau rezistenţă sau intoleranţă la tratamentul anterior cu imatinib. Nouăzeci şi şapte dintre cei 130 de copii şi adolescenţi cu LMC-FC au fost trataţi cu dasatinib comprimate în doză de 60 mg/m^2 o dată pe zi (doză maximă de 100 mg o dată pe zi pentru pacienţii cu SC mare). Pacienţii au fost trataţi până la progresia bolii sau apariţia toxicităţii inacceptabile.

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

Tabelul 15: Eficacitatea dasatinibului la copii şi adolescenţi cu LMC-FC
Răspunsul cumulat în timp raportat la perioada minimă de urmărire

	3 luni	6 luni	12 luni	24 luni
RCyC (IÎ 95)				
Nou diagnosticaţi (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)
Trataţi 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 (IÎ 95)				
Nou diagnosticaţi (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)
Trataţi 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 (IÎ 95)				
Nou diagnosticaţi (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)
Trataţi 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] Pacienţi dintr-un studiu de fază II la copii şi adolescenţi cu LMC-FC nou diagnosticată care au primit comprimate pe cale orală

[b] Pacienţi din studii de fază I şi fază II la copii şi adolescenţi cu LMC-FC cu rezistenţă sau intoleranţă la imatinib care au primit comprimate pe cale orală

În cadrul studiului de fază I la copii şi adolescenţi, după o perioadă minimă de 7 ani de urmărire a 17 pacienţi cu LMC-FC cu rezistenţă sau intoleranţă la imatinib, durata medie a SFP a fost de 53,6 luni, iar rata SG a fost de 82,4%.

În studiul de fază II la copii şi adolescenţi, în cazul pacienţilor la care s-a administrat tratamentul sub formă de comprimate, rata SFP estimată la 24 de luni în rândul celor 51 de pacienţi cu LMC-FC nou diagnosticată a fost de 94,0% (82,6, 98,0) şi de 81,7% (61,4, 92,0) în rândul celor 29 de pacienţi cu LMC-FC cu rezistenţă/intoleranţă la imatinib. După 24 de luni de urmărire, SG la pacienţii nou diagnosticaţi a fost de 100% şi, respectiv, de 96,6% la pacienţii cu rezistenţă sau intoleranţă la imatinib.
În studiul de fază II derulat la copii şi adolescenţi, la 1 pacient nou diagnosticat şi la 2 pacienţi cu rezistenţă sau intoleranţă la imatinib s-a înregistrat progresia LMC la faza blastică.

Au existat 33 de pacienţi nou diagnosticaţi cu LMC-FC la care s-a administrat dasatinib pulbere pentru suspensie orală în doză de 72 mg/m^2. Această doză reprezintă un nivel de expunere cu 30% mai mic faţă de doza recomandată (vezi pct. 5.2. din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru dasatinib pulbere pentru suspensie orală). La aceşti pacienţi, RCyC şi RMM au fost de 87,9% [IÎ 95%: (71,8-96,6)] şi, respectiv, de 45,5% [IÎ 95%: (28,1-63,6)] la 12 luni.

În rândul copiilor şi adolescenţilor cu LMC-FC trataţi cu dasatinib şi expuşi anterior la imatinib, mutaţiile detectate la finalul tratamentului au fost: T315A, E255K şi F317L. Cu toate acestea, E255K şi F317L au fost detectate şi anterior tratamentului. La pacienţii cu LMC-FC nou diagnosticată nu au fost detectate mutaţii la finalul tratamentului.

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

În acest studiu multicentric, controlat-istoric, de fază II, cu dasatinib adăugat la chimioterapie standard, la 106 pacienți copii și adolescenți nou diagnosticaţi cu LAL Ph+, dintre care 104 pacienți au avut LAL Ph+ confirmat, a fost administrat dasatinib la o doză zilnică de 60 mg/m^2 în schemă de tratament continuu timp de până la 24 luni, în asociere cu chimioterapie. La optzeci și doi pacienți a fost administrat exclusiv dasatinib comprimate și la 24 pacienți a fost administrat dasatinib pulbere pentru suspensie orală cel puțin o dată, iar dintre aceștia la 8 a fost administrat exclusiv dasatinib pulbere pentru suspensie orală. Schema de chimioterapie de bază a fost aceeași cu cea utilizată în studiul AIEOP-BFM ALL 2000 (protocolul chimioterapeutic standard multi-agent). Criteriul final principal de eficacitate a fost supraviețuirea fără evenimente (SFE) la 3 ani, care a fost de 65,5% (55,5, 73,7).

Rata de negativitate a bolii minime reziduale (BMR) evaluată prin rearanjarea Ig/TCR a fost de 71,7% până la sfârșitul consolidării la toți pacienții trataţi. 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 Proprietăţi farmacocinetice

Proprietăţile farmacocinetice ale dasatinibului au fost evaluate la 229 subiecţi sănătoşi adulţi şi la 84 pacienţi.

Absorbţie
Dasatinibul e absorbit rapid la pacienţii la care s-a administrat oral, cu concentraţii maxime între 0,5-3 ore. La administrarea orală, creşterea expunerii medii (ASCτ) este aproximativ proporţională cu creşterea dozei în cadrul intervalului de doze de la 25 mg la 120 mg de două ori pe zi. Media generală a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal al dasatinib este de aproximativ 5-6 ore

la pacienţi.

Datele obţinute pe subiecţii sănătoşi cărora li s-a administrat o doză unică de 100 mg dasatinib la 30 minute după o masă bogată în grăsimi au indicat o creştere de 14% a mediei ASC a dasatinibului. O masă săracă în grăsimi cu 30 minute înainte de dasatinib a produs o creştere de 21% a mediei ASC a dasatinibului. Efectele observate ale alimentaţiei nu reprezintă modificări clinice semnificative ale expunerii. Variabilitatea expunerii la dasatinib este mai mare în condiții de repaus alimentar (47% CV) comparativ cu condițiile de masă săracă în grăsimi (39% CV) și cu masă bogată în grăsimi (32% CV).

Pe baza analizei PK în populația de pacienți, s-a estimat că variabilitatea expunerii la dasatinib se datorează în principal variabilității între momente a biodisponibilității (44% CV) și, într-o măsură mai mică, datorită variabilității interindividuale în biodisponibilitate și variabilitate interindividuală a clearance-ului (30% și respectiv 32% CV). Variabilitatea aleatorie între momente a expunerii nu este de așteptat să afecteze expunerea cumulată și eficacitatea sau siguranța.

Distribuţie
La pacienţi, dasatinibul are un volum aparent mare de distribuţie (2505 L), coeficient de variaţie (CV% 93%), sugerând că medicamentul este distribuit extensiv în spaţiul extravascular. La concentraţii relevante clinic de dasatinib, legarea de proteinele plasmatice a fost de aproximativ 96% pe baza experimentelor *in vitro*.

Metabolizare
Dasatinibul este metabolizat extensiv la oameni cu multiple enzime implicate în generarea metaboliţilor. La subiecţii sănătoşi cărora li s-au administrat 100 mg dasatinib marcat cu [^{14}C], dasatinib nemodificat a reprezentat 29% din radioactivitatea circulatorie din plasmă. Concentraţia în plasmă şi activitatea măsurată *in vitro* au indicat că metaboliţii dasatinibului nu au un rol major în farmacologia observată a produsului. CYP3A4 este o enzimă majoră responsabilă pentru metabolizarea dasatinibului.

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

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

Insuficienţă renală şi hepatică
Efectul insuficienţei hepatice asupra farmacocineticii dasatinibului în doză unică a fost evaluat la 8 subiecţi cu insuficienţă hepatică moderată cărora li s-a administrat o doză de 50 mg şi la 5 subiecţi cu insuficienţă hepatică severă cărora li s-a administrat o doză de 20 mg comparativ cu subiecţii cu funcţie hepatică normală cărora li s-a administrat o doză de 70 mg dasatinib. Valorile C_{max} şi ASC medii ale dasatinibului ajustat pentru doza de 70 mg au fost scăzute cu 47% şi, respectiv, 8%, la subiecţii cu insuficienţă hepatică moderată comparativ cu subiecţii cu funcţie hepatică normală. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, valorile C_{max} şi ASC medii ajustate pentru doza de 70 mg au fost scăzute cu 43% şi, respectiv, 28%, comparativ cu subiecţii cu funcţie hepatică normală (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Dasatinibul şi metaboliţii acestuia sunt puţin excretaţi prin rinichi.

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

În cadrul unui studiu de farmacocinetică la copii şi adolescenţi, expunerea la dasatinib (C_{avg}, C_{min} și

C_{max}), normalizată în funcție de doză, figurează a fi similară pentru 21 pacienți cu LMC-FC și 16 pacienți cu LAL Ph+.

Farmacocinetica dasatinibului sub formă de comprimate a fost evaluată pentru 72 de copii şi adolescenţi cu leucemie refractară sau recidivată sau cu tumori solide, la doze variind între 60 şi 120 mg/m^2 administrate o dată pe zi, şi la doze de 50 până la 110 mg/m^2 administrate de două ori pe zi. Datele au fost cumulate din două studii şi au indicat faptul că dasatinib este absorbit rapid. Valoarea medie obervată a T_{max} a fost de 0,5 şi 6 ore, iar timpul mediu de înjumătăţire plasmatică prin eliminare a fost de 2 până la 5 ore pentru toate dozele şi grupele de vârstă. Farmacocinetica dasatinibului a relevat proporţionalitatea cu dozele administrate, fiind observată o creştere a expunerii corelată cu dozele la copii şi adolescenţi. Nu a existat nicio diferenţă semnificativă în ceea ce priveşte farmacocinetica dasatinibului între copii şi adolescenţi. Mediile geometrice ale C_{max}, ASC (0-T) şi ASC (INF) pentru dasatinib, normalizate în funcţie de doză, au fost aparent similare la copii şi adolescenţi, indiferent de doză. O simulare pe baza unui model farmacocinetic populaţional a estimat că administrarea recomandată a dozelor în funcţie 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/m^2 sub formă de comprimat. Aceste date trebuie luate în considerare dacă pacienţii vor fi trecuţi de la tratamentul sub formă de comprimate la pulberea pentru suspensie orală sau invers.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Profilul de siguranţă non-clinic al dasatinibului a fost evaluat într-o o baterie de studii *in vitro* şi *in vivo* la şoareci, şobolani, maimuţe şi iepuri.

Toxicităţile primare s-au produs în sistemele gastro-intestinal, hematopoietic şi limfoid. Toxicitatea gastro-intestinală a limitat doza la şobolani şi maimuţe, deoarece intestinul a fost constant un organ ţintă. La şobolani, scăderile de la minim la mediu ale parametrilor eritrocitelor au fost însoţite de modificări ale măduvei osoase; modificări similare s-au produs la maimuţe, cu incidenţă mai scăzută. Toxicitatea limfoidă la şobolani a constat în sărăcirea limfoidă a ganglionilor limfatici, splinei şi timusului şi scăderea greutăţii organelor limfoide. Modificările din sistemele gastro-intestinal, hematopoietic şi limfoid au fost reversibile ca urmare a încetării tratamentului.

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

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

Dasatinibul nu a fost mutagenic în mostrele de celule bacteriane *in vitro* (testul Ames) şi nu a fost genotoxic într-un studiu *in vivo* al micronucleilor la şobolani. Dasatinibul a fost clastogenic *in vitro* pentru divizarea celulelor ovariene la hamsterul chinezesc (OHC).

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

La şoareci, dasatinibul a indus imunosupresia care a fost legată de doză şi a fost gestionată efectiv prin reducerea dozei şi/sau modificări ale schemei de dozare. Dasatinibul are potenţial fototoxic observat *in*

vitro prin test de fototoxicitate cu absorbţie în lumina roşie neutră pe fibroblaştii de şoarece. Dasatinibul 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 carcinogenitatea cu durata de doi ani, la şobolani, s-a administrat dasatinib în doze de 0,3, 1 şi 3 mg/kg/zi. Cea mai mare doză a determinat un nivel general de expunere plasmatică (ASC) echivalent cu expunerea la om pentru intervalul recomandat de doze iniţiale cuprins între 100 mg şi 140 mg pe zi. S-a observat o creştere semnificativă statistic a incidenţei combinate a carcinoamelor cu celule scuamoase şi a papiloamelor la nivelul uterului şi colului uterin pentru doze mari la femele şi a adenomului de prostată pentru doze mici la masculi. Nu este cunoscută importanţa pentru om a acestor constatări din studiul privind carcinogenitatea efectuat la şobolani.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Nucleul comprimatului
Celuloză microcristalină (tip 101)
Celuloză microcristalină (tip 102)
Lactoză monohidrat
Hidroxipropilceluloză
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Film de acoperire
Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Trietilcitrat

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Dasatinib MSN 20 mg, 50 mg, 70 mg comprimate filmate
Blistere din OPA-Al-PVC/Al conţinând 30, 56 și 60 comprimate filmate.

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), care conțin silicagel desicant, cu capac din polipropilenă, prevăzute cu sistem de închidere securizat pentru copii, ce conţin 60 de comprimate filmate.

Dasatinib MSN 80 mg, 100 mg, 140 mg comprimate filmate
Blistere din OPA-Al-PVC/Al conţinând 30 și 60 comprimate filmate.

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), care conțin silicagel desicant, cu capac din polipropilenă, prevăzute cu sistem de închidere securizat pentru copii, ce conţin 30 de comprimate filmate.

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

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

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

MSN Labs Europe Limited
KW20A, Corradino Park, Paola, PLA3000,
Malta

8. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

15711/2024/01-04
15712/2024/01-04
15713/2024/01-04
15714/2024/01-03
15715/2024/01-03
15716/2024/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2019
Data ultimei reautorizări: Octombrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2025