

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DASATINIB/FARAN 20 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
DASATINIB/FARAN 50 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
DASATINIB/FARAN 70 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
DASATINIB/FARAN 80 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
DASATINIB/FARAN 100 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
DASATINIB/FARAN 140 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

DASATINIB/FARAN 20 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg δασατινίμπης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 28 mg (μονοϋδρικής) λακτόζης.

DASATINIB/FARAN 50 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg δασατινίμπης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 69 mg (μονοϋδρικής) λακτόζης.

DASATINIB/FARAN 70 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 70 mg δασατινίμπης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 97 mg (μονοϋδρικής) λακτόζης.

DASATINIB/FARAN 80 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg δασατινίμπης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 111 mg (μονοϋδρικής) λακτόζης.

DASATINIB/FARAN 100 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg δασατινίμπης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 138 mg (μονοϋδρικής) λακτόζης.

DASATINIB/FARAN 140 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 140 mg δασατινίμπης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 194 mg (μονοϋδρικής) λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο (δισκίο).

DASATINIB/FARAN 20 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, στρογγυλό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με διάμετρο περίπου 5,6 mm και με την ένδειξη "D7SB" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "20" από την άλλη πλευρά.

DASATINIB/FARAN 50 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, ωοειδές, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με μήκος περίπου 11,0 mm, πλάτος περίπου 6,0 mm και με την ένδειξη "D7SB" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "50" από την άλλη πλευρά.

DASATINIB/FARAN 70 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, στρογγυλό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με διάμετρο περίπου 9,1 mm και με την ένδειξη "D7SB" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "70" από την άλλη πλευρά.

DASATINIB/FARAN 80 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, τριγωνικό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με μήκος περίπου 10,4 mm, πλάτος περίπου 10,6 mm και με την ένδειξη "D7SB" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "80" από την άλλη πλευρά.

DASATINIB/FARAN 100 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, ωοειδές, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με μήκος περίπου 15,1 mm, πλάτος περίπου 7,1 mm και με την ένδειξη "D7SB" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "100" από την άλλη πλευρά.

DASATINIB/FARAN 140 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, στρογγυλό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με διάμετρο περίπου 11,7 mm και με την ένδειξη "D7SB" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "140" από την άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το DASATINIB/FARAN ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με:

- προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ) στη χρόνια φάση, θετική για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+).
- ΧΜΛ στη χρόνια, ταχέως εξελισσόμενη ή βλαστική φάση με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία συμπεριλαμβανομένης και εκείνης με ιματινίμπη.
- Ph+ οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) και με λεμφοειδή βλαστική ΧΜΛ με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία.

Το DASATINIB/FARAN ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών με:

- προσφάτως διαγνωσθείσα Ph+ ΧΜΛ στη χρόνια φάση (Ph+ ΧΜΛ-CP) ή Ph+ ΧΜΛ-CP με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία συμπεριλαμβανομένης και εκείνης με ιματινίμπη.
- προσφάτως διαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από γιατρό έμπειρο στη διάγνωση και στη θεραπεία ασθενών με λευχαιμία.

Δοσολογία

Ενήλικοι ασθενείς

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για ΧΜΛ σε χρόνια φάση είναι 100 mg δασατινίμπης μία φορά

ημερησίως.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για ταχέως εξελισσόμενη, μυελογενή ή λεμφοειδή βλαστικής φάσης (προχωρημένης φάσης) ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ, είναι 140 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός (Ph+ ΧΜΛ-CP και Ph+ ALL)

Η δόση για παιδιά και εφήβους στηρίζεται στο σωματικό βάρος (βλ. Πίνακα 1). Η δασατινίμη χορηγείται από στόματος μία φορά ημερησίως σε μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων δασατινίμης κόνεως για πόσιμο εναιώρημα δασατινίμης. Η δόση θα πρέπει να υπολογίζεται εκ νέου κάθε 3 μήνες βάσει μεταβολών στο σωματικό βάρος ή συχνότερα, εάν είναι απαραίτητο. Το δισκίο δεν συνιστάται για ασθενείς που έχουν σωματικό βάρος λιγότερο από 10 kg. Για αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η κόνις για πόσιμο εναιώρημα. Σύσταση αύξησης ή μείωσης της δοσολογίας στηρίζεται στην ανταπόκριση και την ανοχή του ασθενούς. Δεν υπάρχει εμπειρία με το DASATINIB/FARAN στη θεραπεία παιδιών ηλικίας κάτω του 1 έτους.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δασατινίμης και η κόνις για πόσιμο εναιώρημα δασατινίμης δεν είναι βιοϊσοδύναμα. Οι ασθενείς οι οποίοι είναι σε θέση να καταπίνουν δισκία και επιθυμούν να μεταπηδήσουν από τη σκόνη για πόσιμο εναιώρημα δασατινίμης στα δισκία δασατινίμης ή οι ασθενείς οι οποίοι δεν είναι σε θέση να καταπίνουν δισκία και επιθυμούν να μεταπηδήσουν από τα δισκία στο πόσιμο εναιώρημα, μπορούν να το κάνουν, υπό την προϋπόθεση ότι ακολουθούνται οι ορθές συστάσεις χορήγησης για τη δοσολογική μορφή.

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση έναρξης των δισκίων DASATINIB/FARAN σε παιδιατρικούς ασθενείς αναφέρεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Δοσολογία των δισκίων DASATINIB/FARAN για παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP ή Ph+ ΟΛΛ

Σωματικό βάρος (kg) ^α	Ημερήσια δόση (mg)
10 έως λιγότερο από 20 kg	40 mg
20 έως λιγότερο από 30 kg	60 mg
30 έως λιγότερο από 45 kg	70 mg
τουλάχιστον 45 kg	100 mg

^α Το δισκίο δεν συνιστάται για ασθενείς που έχουν σωματικό βάρος λιγότερο από 10 kg. Για αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η κόνις για πόσιμο εναιώρημα.

Διάρκεια θεραπείας

Στις κλινικές μελέτες, η θεραπεία με τη δασατινίμη σε ενήλικους με Ph+ ΧΜΛ-CP, ταχέως εξελισσόμενη, μυελογενή ή λεμφοειδή βλαστικής φάσης (προχωρημένης φάσης) ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ και παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP συνεχίστηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μέχρι να μην είναι πλέον ανεκτή από τον ασθενή. Το αποτέλεσμα της διακοπής της θεραπείας στην μακροπρόθεσμη έκβαση της νόσου μετά την επίτευξη κυτταρογενετικής ή μοριακής ανταπόκρισης [συμπεριλαμβανομένης της πλήρους κυτταρογενετικής ανταπόκρισης (CCyR), της μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (MMR) και της MR4.5] δεν έχει ερευνηθεί.

Σε κλινικές μελέτες, η θεραπεία με δασατινίμη σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ χορηγήθηκε συνεχόμενα και προστέθηκε σε διαδοχικούς κύκλους κύριας χημειοθεραπείας, για μέγιστο διάστημα δύο ετών. Σε ασθενείς που υποβάλλονται ακολούθως σε μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων, η δασατινίμη μπορεί να χορηγηθεί για ένα επιπλέον έτος μετά τη μεταμόσχευση.

Για να επιτευχθεί η συνιστώμενη δοσολογία, το DASATINIB/FARAN διατίθεται σε μορφή δισκίων επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο των 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg και 140 mg. Σύσταση αύξησης ή μείωσης της δοσολογίας στηρίζεται στην ανταπόκριση και την ανοχή του ασθενούς.

Αύξηση της δόσης

Σε κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με ΧΜΛ και Ph+ ΟΛΛ, η αύξηση της δόσης στα 140 mg μία φορά ημερησίως (χρόνιας φάσης ΧΜΛ) ή 180 mg μία φορά ημερησίως (προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ) επετράπη σε ασθενείς που δεν πέτυχαν αιματολογική ή κυτταρογενετική ανταπόκριση με τη συνιστώμενη δόση έναρξης.

Οι ακόλουθες κλιμακώσεις της δόσης που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 συνιστώνται σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP που δεν επιτυγχάνουν αιματολογική, κυτταρογενετική και μοριακή ανταπόκριση στα ενδεδειγμένα χρονικά σημεία, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες και οι οποίοι ανέχονται τη θεραπεία.

Πίνακας 2: Κλιμάκωση της δόσης για παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP

Δόση (μέγιστη δόση την ημέρα)		
	Δόση έναρξης	Κλιμάκωση
Δισκία	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Κλιμάκωση της δόσης δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ, καθώς σε αυτούς τους ασθενείς η δασατινίμη χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Προσαρμογή δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Μυελοκαταστολή

Σε κλινικές μελέτες, η μυελοκαταστολή αντιμετωπίστηκε με διακοπή της δόσης, μείωση της δόσης ή διακοπή της υπό μελέτη θεραπείας. Η μετάγγιση αιμοπεταλίων και ερυθροκυττάρων χρησιμοποιήθηκαν όπως άρμοζε. Σε ασθενείς με ανθεκτική μυελοκαταστολή, έχει χρησιμοποιηθεί αιμοποιητικός αυξητικός παράγων.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τις προσαρμογές της δόσης στους ενήλικες συνοψίζονται στον Πίνακα 3 και στους παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP στον Πίνακα 4. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ που αντιμετωπίζονται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία αναφέρονται σε ξεχωριστή παράγραφο, η οποία παρατίθεται μετά τους πίνακες.

Πίνακας 3: Προσαρμογές δόσης για ουδετεροπενία και θρομβοπενία σε ενήλικες

Ενήλικες με χρόνιας φάσης ΧΜΛ (δόση έναρξης 100 mg μία φορά την ημέρα)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /L και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1 Διακόψτε τη θεραπεία μέχρι ANC ≥ 1,0 x 10⁹/L και τα αιμοπετάλια ≥ 50 x 10⁹/L. 2 Ξαναρχίστε τη θεραπεία στην αρχική δόση έναρξης. 3 Εάν τα αιμοπετάλια < 25 x 10⁹/L και/ή επανεμφάνιση ANC < 0,5 x 10⁹/L για > 7 ημέρες, επαναλάβετε το βήμα 1 και ξαναρχίστε τη θεραπεία σε μειωμένη δόση 80 mg μία φορά την ημέρα για δεύτερο επεισόδιο. Για τρίτο επεισόδιο, μειώστε περαιτέρω την δόση στα 50 mg μία φορά ημερησίως (για νεοδιαγνωσμένους ασθενείς) ή διακόψτε (για ασθενείς ανθεκτικούς ή με δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης και εκείνης με ματινίμη).
--	--	--

<p>Ενήλικες με ταχέως εξελισσόμενη και βλαστικής φάσης ΧΜΛ και Ph+ ΟΛΛ (δόση έναρξης 140 mg μία φορά ημερησίως)</p>	<p>ANC < 0,5 x 10⁹/L και/ή αιμοπετάλια < 10 x 10⁹/L</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1 Ελέγξτε εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με τη λευχαιμία (αναρρόφηση μυελού ή βιοψία). 2 Εάν η κυτταροπενία δεν σχετίζεται με τη λευχαιμία, σταματήστε τη θεραπεία μέχρι ANC ≥ 1,0 x 10⁹/L και τα αιμοπετάλια ≥ 20 x 10⁹/L και ξαναρχίστε με την αρχική δόση έναρξης. 3 Εάν επανεμφανισθεί η κυτταροπενία, επαναλάβετε το βήμα 1 και ξαναρχίστε τη θεραπεία σε μειωμένη δόση των 100 mg μία φορά ημερησίως (δεύτερο επεισόδιο) ή 80 mg μία φορά ημερησίως (τρίτο επεισόδιο). 4 Εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με τη λευχαιμία, εξετάστε αύξηση της δόσης σε 180 mg μία φορά ημερησίως.
---	---	--

ANC: απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων

Πίνακας 4: Προσαρμογές δόσης για ουδετεροπενία και θρομβοπενία σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP

<p>1. Εάν η κυτταροπενία εμμένει για διάστημα μεγαλύτερο των 3 εβδομάδων, ελέγξτε εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με τη λευχαιμία (αναρρόφηση ή βιοψία μυελού των οστών).</p> <p>2. Εάν η κυτταροπενία δεν σχετίζεται με τη λευχαιμία, σταματήστε τη θεραπεία μέχρι ANC ≥ 1,0 x 10⁹/L και τα αιμοπετάλια ≥ 75 x 10⁹/L και ξαναρχίστε με την αρχική δόση έναρξης ή σε μειωμένη δόση.</p> <p>3. Εάν επανεμφανισθεί η κυτταροπενία, επαναλάβετε την αναρρόφηση/βιοψία μυελού των οστών και ξαναρχίστε τη θεραπεία σε μειωμένη δόση.</p>	Δόση (μέγιστη δόση την ημέρα)		
	Αρχική δόση έναρξης	Μείωση κατά ένα δοσολογικό επίπεδο	Μείωση κατά δύο δοσολογικά επίπεδα
	Δισκία	40 mg 60 mg 70 mg 100 mg	20 mg 40 mg 60 mg 80 mg *

ANC: απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων

* δεν διατίθεται δισκίο χαμηλότερης δόσης

Για παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP, εάν επανεμφανισθεί ουδετεροπενία ή θρομβοπενία βαθμού ≥3 κατά τη διάρκεια πλήρους αιματολογικής ανταπόκρισης (CHR), η θεραπεία με DASATINIB/FARAN θα πρέπει να διακόπτεται και μπορεί να ξαναρχίσει μεταγενέστερα σε μειωμένη δόση. Θα πρέπει να εφαρμόζονται μειώσεις της δόσης για ενδιάμεσων βαθμών κυτταροπενία και ανταπόκριση της νόσου, αναλόγως των αναγκών.

Για παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε περιπτώσεις εμφάνισης αιματολογικών τοξικοτήτων βαθμού 1 έως 4. Εάν η ουδετεροπενία και/ή θρομβοπενία οδηγήσουν σε καθυστέρηση του επόμενου κύκλου θεραπείας για διάστημα μεγαλύτερο των 14 ημερών, η θεραπεία με DASATINIB/FARAN θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει μεταγενέστερα

στο ίδιο δοσολογικό επίπεδο μόλις ξεκινήσει ο επόμενος κύκλος θεραπείας. Σε περίπτωση που η ουδετεροπενία και/ή η θρομβοπενία εμμένουν και ο επόμενος κύκλος θεραπείας καθυστερήσει για επιπλέον 7 ημέρες, θα πρέπει να διεξάγεται αξιολόγηση του μυελού των οστών για την αξιολόγηση της κυτταροβρίθειας και του ποσοστού των βλαστών. Εάν η κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών είναι <10%, η θεραπεία με DASATINIB/FARAN θα πρέπει να διακόπτεται μέχρι οι τιμές του ANC να επανέλθουν σε >500/μL (0,5 x 10⁹/L), οπότε και η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου σε πλήρη δόση. Εάν η κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών είναι >10%, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας με DASATINIB/FARAN.

Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν αναπτυχθεί μία μέτρια μη αιματολογική ανεπιθύμητη ενέργεια 2ου βαθμού με τη δασατινίμη, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται μέχρι η ανεπιθύμητη ενέργεια να επιλυθεί ή να επανέλθει στην αρχική κατάσταση. Η θεραπεία θα πρέπει να ξαναρχίσει με την ίδια δόση εάν αυτό είναι το πρώτο περιστατικό και η δόση θα πρέπει να μειωθεί εάν πρόκειται για επαναλαμβανόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια. Εάν αναπτυχθεί σοβαρή μη αιματολογική ανεπιθύμητη ενέργεια 3ου ή 4ου βαθμού με τη δασατινίμη, η θεραπεία πρέπει να σταματήσει μέχρι η ανεπιθύμητη ενέργεια να επιλυθεί. Ακολούθως, η θεραπεία μπορεί να επαναληφθεί όπως αρμόζει με μειωμένη δόση εξαρτώμενη από τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας. Για ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ που έλαβαν 100 mg μία φορά ημερησίως, συνιστάται η μείωση της δόσης σε 80 mg μία φορά ημερησίως με περαιτέρω μείωση από 80 mg σε 50 mg μία φορά ημερησίως, αν απαιτείται. Για ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ που έλαβαν 140 mg μία φορά ημερησίως, συνιστάται η μείωση της δόσης σε 100 mg μία φορά ημερησίως με περαιτέρω μείωση από 100 mg μία φορά ημερησίως σε 50 mg μία φορά ημερησίως, αν απαιτείται. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ με μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να ακολουθούνται οι συστάσεις για τη μείωση της δόσης λόγω αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών που περιγράφονται παραπάνω. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ με μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, αν απαιτείται, θα πρέπει να πραγματοποιείται μείωση της δόσης κατά ένα δοσολογικό επίπεδο, σύμφωνα με τις συστάσεις για τη μείωση της δόσης λόγω αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών που περιγράφονται παραπάνω.

Υπεζωκοτική συλλογή

Εάν διαγνωστεί υπεζωκοτική συλλογή, η δασατινίμη πρέπει να διακόπτεται μέχρι ο ασθενής να εξεταστεί, να γίνει ασυμπτωματικός ή να επανέλθει στην αρχική κατάσταση. Εάν δεν βελτιωθεί το επεισόδιο σε περίπου μία εβδομάδα, πρέπει να εξετάζεται η χρήση διουρητικών ή κορτικοστεροειδών ή και των δύο εκ παραλλήλου (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8). Μετά από την επίλυση του πρώτου επεισοδίου, πρέπει να εξετάζεται η επαναφορά της δασατινίμης στο ίδιο επίπεδο δόσης. Μετά από την επίλυση ενός επόμενου επεισοδίου, η χορήγηση της δασατινίμης θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου με μία μείωση της αρχικής δόσης. Μετά από την επίλυση ενός σοβαρού επεισοδίου (3ου ή 4ου βαθμού), μπορεί να συνεχιστεί η θεραπεία σωστά με μειωμένη δόση ανάλογα με την σοβαρότητα της αρχικής ανεπιθύμητης ενέργειας.

Μείωση της δόσης για ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων CYP3A4, χυμού γκρέιπφρουτ και DASATINIB/FARAN θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν είναι δυνατό, θα πρέπει να επιλέγεται η συγχορήγηση εναλλακτικών φαρμάκων με καθόλου ή ελάχιστη δυνατή πιθανότητα αναστολής ενζύμων. Εάν το DASATINIB/FARAN πρέπει να χορηγηθεί με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης σε:

- 40 mg ημερησίως για ασθενείς που λαμβάνουν ένα δισκίο DASATINIB/FARAN των 140 mg την ημέρα.
- 20 mg ημερησίως για ασθενείς που λαμβάνουν ένα δισκίο DASATINIB/FARAN των 100 mg την ημέρα.
- 20 mg ημερησίως για ασθενείς που λαμβάνουν ένα δισκίο DASATINIB/FARAN των 70 mg την ημέρα.

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν DASATINIB/FARAN 60 mg ή 40 mg ημερησίως, εξετάστε το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της δόσης του DASATINIB/FARAN έως την οριστική διακοπή του αναστολέα του CYP3A4 ή τη μετάβαση σε χαμηλότερη δόση με το σκεύασμα κόνεως για πόσιμο εναιώρημα. Πριν από την εκ νέου έναρξη του DASATINIB/FARAN επιτρέψτε μία περίοδο έκπλυσης διάρκειας 1 εβδομάδας περίπου μετά τη διακοπή του αναστολέα.

Αυτές οι μειωμένες δόσεις της δασατινίμης προβλέπεται ότι θα οδηγήσουν σε προσαρμογή της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) στο εύρος που παρατηρείται χωρίς αναστολείς του CYP3A4. Ωστόσο, σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα με αυτές τις προσαρμογές της δόσης. Σε περίπτωση που μετά τη μείωση της δόσης της δασατινίμης δεν είναι ανεκτό, διακόψτε οριστικά τον ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 ή διακόψτε προσωρινά τη δασατινίμη έως την οριστική διακοπή του αναστολέα. Πριν από την αύξηση της δόσης της δασατινίμης επιτρέψτε μία περίοδο έκπλυσης διάρκειας 1 εβδομάδας περίπου μετά τη διακοπή του αναστολέα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Στους ασθενείς αυτούς, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές που να οφείλονται στην ηλικία. Καμία ειδική σύσταση δόσης δεν είναι απαραίτητη για τους ηλικιωμένους.

Ηπατική δυσλειτουργία

Ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορούν να λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση έναρξης. Ωστόσο, το DASATINIB/FARAN πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν διεξήχθησαν κλινικές μελέτες με τη δασατινίμη σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (στην μελέτη σε ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ εξαιρέθηκαν ασθενείς με συγκέντρωση κρεατινίνης ορού > 3 φορές πάνω από το ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους και σε μελέτες σε ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με ιματινίμη εξαιρέθηκαν ασθενείς με συγκέντρωση κρεατινίνης ορού > 1,5 φορές το άνω όριο του φυσιολογικού εύρους). Καθώς η νεφρική κάθαρση της δασατινίμης και των μεταβολιτών του είναι < 4%, μία μείωση της ολικής κάθαρσης σώματος δεν αναμένεται στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Τρόπος χορήγησης

Το DASATINIB/FARAN πρέπει να χορηγείται από το στόμα.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν πρέπει να θρυμματίζονται, να κόβονται ή να μασώνται προκειμένου να διατηρείται η δοσολογική συνέπεια και να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος έκθεσης του δέρματος, πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν πρέπει να διαλύονται, καθώς η έκθεση σε ασθενείς που λαμβάνουν ένα διαλυμένο δισκίο είναι χαμηλότερη σε σύγκριση με τους ασθενείς που καταπίνουν ένα ολόκληρο δισκίο. Για παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP και Ph+ ΟΛΛ και για ενήλικες ασθενείς με ΧΜΛ-CP οι οποίοι δεν μπορούν να καταπιούν δισκία διατίθεται επίσης κόνις για πόσιμο εναιώρημα δασατινίμης.

Το DASATINIB/FARAN μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς φαγητό και πρέπει να λαμβάνεται σταθερά είτε το πρωί είτε το βράδυ (βλ. παράγραφο 5.2). Το DASATINIB/FARAN δεν πρέπει να λαμβάνεται με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κλινικά σχετιζόμενες αλληλεπιδράσεις

Η δασατινίμη είναι υπόστρωμα και αναστολέας του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4. Συνεπώς, υπάρχει πιθανότητα αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται ταυτόχρονα τα οποία μεταβολίζονται κυρίως από ή τροποποιούν τη δράση του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση της δασατινίμης και των φαρμακευτικών προϊόντων ή ουσιών που αναστέλλουν ισχυρά το CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ριτοναβίρη, τελιθρομυκίνη, χυμός γκρέιπφρουτ) μπορεί να αυξήσει την έκθεση στη δασατινίμη. Γι' αυτό, σε ασθενείς που λαμβάνουν τη δασατινίμη, δεν συνιστάται συγχορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του

CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση της δασατινίμης και φαρμακευτικών προϊόντων που επάγουν το CYP3A4 (π.χ. δεξαμεθαζόνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν *Hypericum perforatum*, γνωστό και ως βαλσαμόχορτο ή βότανο St. John's) μπορεί να μειώσει σημαντικά την έκθεση στη δασατινίμη, αυξάνοντας δυνητικά τον κίνδυνο θεραπευτικής αποτυχίας. Συνεπώς, για τους ασθενείς που παίρνουν τη δασατινίμη, πρέπει να επιλέγονται για συγχορήγηση εναλλακτικά φαρμακευτικά προϊόντα με μικρότερο δυναμικό επαγωγής του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση της δασατινίμης και ενός υποστρώματος του CYP3A4 μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο υπόστρωμα του CYP3A4. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν η δασατινίμη συγχορηγείται με υποστρώματα του CYP3A4 περιορισμένου θεραπευτικού δείκτη, όπως αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, βεπριδύλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας (εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση της δασατινίμης και ενός ανταγωνιστή ισταμίνης-2 (H₂) (π.χ. φαμοτιδίνη), αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (π.χ. ομεπραζόλη), ή υδροξειδίου του αργιλίου/υδροξειδίου του μαγνησίου μπορεί να μειώσουν την έκθεση στη δασατινίμη. Συνεπώς, οι ανταγωνιστές H₂ και οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων δεν συνιστώνται και τα προϊόντα υδροξειδίου του αργιλίου/υδροξειδίου του μαγνησίου πρέπει να χορηγούνται μέχρι 2 ώρες πριν από, έως δύο ώρες μετά τη χορήγηση της δασατινίμης (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Με βάση τα αποτελέσματα μίας φαρμακοκινητικής μελέτης εφάπαξ δόσης, ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορούν να λάβουν τη συνιστώμενη δόση έναρξης (βλ. παράγραφο 5.2). Λόγω των περιορισμών αυτής της κλινικής μελέτης, συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται η δασατινίμη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μυελοκαταστολή

Η θεραπεία με τη δασατινίμη σχετίζεται με αναιμία, ουδετεροπενία και θρομβοπενία. Η εμφάνισή τους είναι πιο πρώιμη και πιο συχνή σε ασθενείς σε προχωρημένη φάση ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ παρά σε χρόνια φάση ΧΜΛ. Πλήρης αιματολογική εξέταση (CBC) πρέπει να γίνεται εβδομαδιαίως για τους δύο πρώτους μήνες, και μηνιαίως στη συνέχεια, ή όπως επιβάλλεται κλινικά, σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ οι οποίοι λαμβάνουν μονοθεραπεία με δασατινίμη. Πλήρης αιματολογική εξέταση πρέπει να γίνεται κάθε 2 εβδομάδες για 12 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες ή όπως επιβάλλεται κλινικά, σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ που αντιμετωπίζονται με δασατινίμη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, η CBC θα πρέπει να πραγματοποιείται πριν από την έναρξη κάθε κύκλου χημειοθεραπείας καθώς και σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Κατά τη διάρκεια των κύκλων χημειοθεραπείας παγίωσης, η CBC θα πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 2 ημέρες έως την αποδρομή (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Η μυελοκαταστολή είναι γενικά αναστρέψιμη και συνήθως αντιμετωπίζεται σταματώντας παροδικά τη δασατινίμη ή με μείωση της δόσης.

Αιμορραγία

Σε ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ (n=548), 5 ασθενείς (1%) που έλαβαν δασατινίμη είχαν αιμορραγία 3ου ή 4ου βαθμού. Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ που λάμβαναν τη συνιστώμενη δόση της δασατινίμης (n=304), σοβαρή αιμορραγία του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) παρουσιάστηκε στο 1% των ασθενών. Μία περίπτωση ήταν θανατηφόρος και σχετίστηκε με θρομβοπενία 4ου βαθμού σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας (CTC). Γαστρεντερική αιμορραγία 3ου ή 4ου βαθμού παρουσιάστηκε στο 6% των ασθενών με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ και απαίτησε σε γενικές γραμμές διακοπές της θεραπείας και μεταγίσεις. Άλλη αιμορραγία 3ου ή 4ου βαθμού παρουσιάστηκε στο 2% των ασθενών με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ. Οι περισσότερες σχετιζόμενες με αιμορραγία ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτούς τους ασθενείς συνδέθηκαν τυπικά με θρομβοπενία 3ου ή 4ου βαθμού (βλ. παράγραφο 4.8). Επιπλέον, *in vitro* και *in vivo* προσδιορισμοί αιμοπεταλίων υποδηλώνουν ότι η θεραπεία με

δασατινίμη επηρεάζει αντιστρεπτά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.

Πρέπει να δίδεται προσοχή εάν οι ασθενείς πρέπει να παίρνουν φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων ή αντιπηκτικά.

Κατακράτηση υγρών

Η δασατινίμη σχετίζεται με την κατακράτηση υγρών. Στην κλινική μελέτη Φάσης III σε ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, αναφέρθηκε κατακράτηση υγρών 3ου ή 4ου βαθμού σε 13 ασθενείς (5%) στις ομάδες που έλαβαν δασατινίμη και σε 2 ασθενείς (1%) στην ομάδα που έλαβε ιματινίμη μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών (βλ. παράγραφο 4.8). Από όλους τους ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ που έλαβαν δασατινίμη, σοβαρή κατακράτηση υγρών παρουσιάστηκε σε 32 ασθενείς (6%) που έλαβαν δασατινίμη στη συνιστώμενη δόση (n=548). Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ που έλαβαν δασατινίμη στη συνιστώμενη δόση (n=304), κατακράτηση υγρών 3ου ή 4ου βαθμού αναφέρθηκε στο 8% των ασθενών, περιλαμβανομένης υπεζωκοτικής και περικαρδιακής συλλογής 3ου ή 4ου βαθμού που αναφέρθηκαν στο 7% και στο 1% των ασθενών, αντιστοίχως. Σε αυτούς τους ασθενείς, πνευμονικό οίδημα και πνευμονική υπέρταση 3ου ή 4ου βαθμού αναφέρθηκαν το κάθε ένα στο 1% των ασθενών.

Ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα που υποδεικνύουν υπεζωκοτική συλλογή όπως δύσπνοια ή ξηρό βήχα πρέπει να αξιολογούνται με ακτινογραφία θώρακα. Η σοβαρή υπεζωκοτική συλλογή 3ου ή 4ου βαθμού, μπορεί να απαιτεί παρακέντηση θώρακος και θεραπεία με οξυγόνο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατακράτησης υγρών αντιμετωπίστηκαν τυπικά με υποστηρικτικά μέτρα που περιλαμβάνουν διουρητικά και βραχείας διάρκειας χορηγήσεις στεροειδών (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.8). Οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι πιθανότερο να εμφανίσουν υπεζωκοτική συλλογή, δύσπνοια, βήχα, περικαρδιακή συλλογή και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με τους ασθενείς μικρότερης ηλικίας και πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ)

Έχει αναφερθεί ΠΑΥ (προ-τριχοειδής πνευμονική αρτηριακή υπέρταση επιβεβαιωμένη με καθετηριασμό δεξιάς καρδιάς) σε σχέση με τη θεραπεία με δασατινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Σε αυτές τις περιπτώσεις, αναφέρθηκε ΠΑΥ μετά την έναρξη της θεραπείας με δασατινίμη, συμπεριλαμβανομένης θεραπείας μετά από περισσότερο από ένα χρόνο.

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για σημάδια και συμπτώματα της υποκείμενης καρδιοπνευμονικής ασθένειας πριν από την έναρξη της θεραπείας με δασατινίμη. Θα πρέπει να γίνει ηχοκαρδιογραφία κατά την έναρξη της θεραπείας σε κάθε ασθενή που παρουσιάζει συμπτώματα καρδιακής νόσου και να ληφθεί υπόψη στους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιακές ή πνευμονικές νόσους. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν δύσπνοια ή κόπωση μετά την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογούνται για κοινές αιτιολογίες συμπεριλαμβανομένης υπεζωκοτικής συλλογής, πνευμονικού οιδήματος, αναιμίας, ή διήθησης πνεύμονα. Σύμφωνα με τις συστάσεις για την διαχείριση των μη-αιματολογικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.2) η δόση της δασατινίμης θα πρέπει να ελαττωθεί ή η θεραπεία να διακόπτεται κατά την διάρκεια αυτής της αξιολόγησης. Εάν δεν βρεθεί κάποια εξήγηση, ή δεν υπάρχει βελτίωση με την ελάττωση ή τη διακοπή της δόσης, η διάγνωση της ΠΑΥ θα πρέπει να αξιολογηθεί. Η διαγνωστική προσέγγιση θα πρέπει να ακολουθήσει πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες. Εάν επιβεβαιωθεί η ΠΑΥ, η δασατινίμη θα πρέπει να διακοπεί οριστικά. Η επανεξέταση θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες. Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στις αιμοδυναμικές και κλινικές παραμέτρους σε μερικούς ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με ΠΑΥ μετά την διακοπή της θεραπείας με τη δασατινίμη.

Παράταση του διαστήματος QT

Τα *in vitro* δεδομένα υποδεικνύουν ότι η δασατινίμη έχει τη δυνατότητα να παρατείνει την καρδιακή κοιλιακή επαναπόλωση (Διάστημα QT) (βλ. παράγραφο 5.3). Σε 258 ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη και 258 ασθενείς που έλαβαν ιματινίμη μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών σε μελέτη Φάσης III σε προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, 1 ασθενής (< 1%) σε κάθε ομάδα ανέφερε παράταση του διαστήματος QTc ως ανεπιθύμητη αντίδραση. Οι διάμεσες μεταβολές σε QTcF από την έναρξη ήταν 3,0 msec σε ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη σε σχέση με 8,2 msec σε ασθενείς που έλαβαν ιματινίμη. Ένας ασθενής (< 1%) σε κάθε ομάδα

παρουσίασε QTcF > 500 msec.

Σε 865 ασθενείς με λευχαιμία, στους οποίους χορηγήθηκε δασατινίμη σε κλινικές μελέτες Φάσης II, οι διάμεσες μεταβολές από την έναρξη στο διάστημα QTc με χρήση της μεθόδου Fridericia (QTcF) ήταν 4-6 msec. Τα άνω όρια εμπιστοσύνης 95% για όλες τις διάμεσες μεταβολές από την έναρξη ήταν < 7 msec (βλ. παράγραφο 4.8).

Από τους 2.182 ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με ιματινίμη που έλαβαν δασατινίμη σε κλινικές μελέτες, αναφέρθηκε για 15 (1%) ως ανεπιθύμητη αντίδραση η παράταση του QTc. Είκοσι ένας από τους ασθενείς (1%) παρουσίασαν QTcF > 500 msec.

Η δασατινίμη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ή μπορεί να αναπτύξουν παράταση του QTc. Αυτοί περιλαμβάνουν ασθενείς με υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία, ασθενείς με σύνδρομο συγγενούς παρατεταμένου QT, ασθενείς που παίρνουν αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που οδηγούν σε παράταση του QT, και αθροιστικά υψηλή δόση θεραπείας ανθρακυκλίνης. Η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησιαιμία πρέπει να διορθωθούν πριν από τη χορήγηση της δασατινίμης.

Καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες

Η δασατινίμη μελετήθηκε σε τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη με 519 ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα ΧΜΛ σε χρόνια φάση, που συμπεριλαμβάνει ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό καρδιακής νόσου. Οι καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας/καρδιακής δυσλειτουργίας, της περικαρδιακής συλλογής, των αρρυθμιών, του αισθήματος παλμών, της παράτασης του διαστήματος QT και του εμφράγματος του μυοκαρδίου (συμπεριλαμβανομένου του θανατηφόρου εμφράγματος) αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη. Καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πιο συχνές σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ή ιστορικό καρδιακής νόσου. Ασθενείς με παράγοντες κινδύνου (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, διαβήτη) ή με ιστορικό καρδιακής νόσου (π.χ. προηγούμενη διαδερμική στεφανιαία παράκαμψη, επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο) θα πρέπει να ελέγχονται προσεχτικά για κλινικά σημάδια ή συμπτώματα που συνδέονται με καρδιακή δυσλειτουργία όπως πόνος στο στήθος, συρρίκνωση αναπνοής και διαφόρεση.

Εάν δημιουργηθούν αυτά τα κλινικά σημεία ή συμπτώματα, συνιστάται στους γιατρούς να διακόψουν την αγωγή με δασατινίμη και να εξετάσουν την ανάγκη για εναλλακτική, ειδική για τη ΧΜΛ αγωγή. Μετά από την επίλυση, θα πρέπει να γίνει μία λειτουργική εκτίμηση πριν αρχίσει εκ νέου η θεραπεία με δασατινίμη. Η δασατινίμη μπορεί να συνεχίσει εκ νέου στην αρχική δόση για ήπιες/μέτριες ανεπιθύμητες ενέργειες (\leq 2ου βαθμού) και να συνεχίσει με ένα μειωμένο επίπεδο δόσης για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (\geq 3ου βαθμού) (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς που συνεχίζουν θεραπεία θα πρέπει να ελέγχονται περιοδικά.

Ασθενείς με μη ελεγχόμενη ή σημαντική καρδιαγγειακή νόσο δεν περιελήφθησαν σε κλινικές μελέτες.

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (ΘΜΑ)

Οι BCR-ABL αναστολές τυροσινικής κινάσης έχουν συσχετιστεί με θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (ΘΜΑ), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών για τη δασατινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση που τα εργαστηριακά ή κλινικά ευρήματα ασθενούς που λαμβάνει δασατινίμη συσχετίζονται με την εμφάνιση θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, η θεραπεία με δασατινίμη θα πρέπει να διακοπεί και να πραγματοποιηθεί πλήρης αξιολόγηση για ΘΜΑ, συμπεριλαμβανομένων των εξετάσεων δραστηριότητας ADAMTS13 και ανίχνευσης αντισωμάτων anti-ADAMTS13 που θα πρέπει να ολοκληρωθούν. Σε περίπτωση που τα αντισώματα anti-ADAMTS13 ανιχνευθούν σε υψηλά επίπεδα σε συνδυασμό με χαμηλή ADAMTS13 δραστηριότητα, δεν πρέπει να γίνει επανέναρξη της θεραπείας με δασατινίμη.

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που είναι χρόνιοι φορείς αυτού του ιού έχει εμφανιστεί μετά τη χορήγηση αναστολέων της τυροσινικής κινάσης (TKI) BCR-ABL. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση.

Οι ασθενείς πρέπει να εξεταστούν για λοίμωξη από τον ιό HBV πριν από την έναρξη της θεραπείας με

DASATINIB/FARAN. Πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς που αντιδρούν θετικά στην ορολογική ανίχνευση της ηπατίτιδας Β (συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ενεργό νόσο) και σε ασθενείς θετικούς στη λοίμωξη από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή ειδικών στην ηπατική νόσο και τη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Οι φορείς του HBV οι οποίοι χρήζουν θεραπείας με το DASATINIB/FARAN πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Επιδράσεις ως προς την αύξηση και την ανάπτυξη σε παιδιατρικούς ασθενείς

Σε παιδιατρικές μελέτες της δασατινίμης σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP και με αντίσταση/δυσανεξία στην ιματινίμη και σε πρωτοθεραπευόμενους παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP έπειτα από τουλάχιστον 2 έτη θεραπείας, σχετιζόμενα με τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα που συνδέονταν με την αύξηση των οστών και την ανάπτυξη αναφέρθηκαν σε 6 (4,6%) ασθενείς, εκ των οποίων μία περίπτωση ήταν σοβαρή (βαθμού 3 καθυστέρηση της αύξησης). Αυτές οι 6 περιπτώσεις περιελάμβαναν καθυστερημένη σύγκλιση των επιφύσεων, οστεοπενία, καθυστέρηση της αύξησης και γυναικομαστία (βλ. παράγραφο 5.1). Αυτά τα αποτελέσματα είναι δύσκολο να ερμηνευτούν στο πλαίσιο χρόνιων νόσων όπως η ΧΜΛ και απαιτούν μακροχρόνια παρακολούθηση.

Σε παιδιατρικές μελέτες της δασατινίμης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ μετά από θεραπεία μέγιστης διάρκειας 2 ετών, σχετιζόμενα με τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα που συνδέονταν με την αύξηση των οστών και την ανάπτυξη αναφέρθηκαν σε 1 (0,6%) ασθενή. Επρόκειτο για περιστατικό οστεοπενίας βαθμού 1.

Έκδοχα

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν το φαρμακευτικό προϊόν αυτό.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου ανά δισκίο, δηλαδή είναι αυτό που ονομάζουμε ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δραστικές ουσίες που μπορεί να αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της δασατινίμης στο πλάσμα

Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι η δασατινίμη είναι υπόστρωμα του CYP3A4. Ταυτόχρονη χρήση της δασατινίμης και φαρμακευτικών προϊόντων ή ουσιών που αναστέλλουν ισχυρά το CYP3A4 (π.χ. κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ριτοναβίρη, τελιθρομυκίνη, χυμός γκρέιπφρουτ) μπορεί να αυξάνει την έκθεση στη δασατινίμη. Γι' αυτό, σε ασθενείς που λαμβάνουν τη δασατινίμη, δεν συνιστάται χορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις, η σύνδεση της δασατινίμης σε πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 96% με βάση πειράματα *in vitro*. Δεν έχουν γίνει μελέτες για την αξιολόγηση της αλληλεπίδρασης της δασατινίμης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που συνδέονται με πρωτεΐνες. Η δυνατότητα αντικατάστασης καθώς και η κλινική της σημασία είναι άγνωστες.

Δραστικές ουσίες που μπορεί να μειώνουν τις συγκεντρώσεις της δασατινίμης στο πλάσμα

Όταν η δασατινίμη χορηγήθηκε μετά από 8 καθημερινές βραδινές χορηγήσεις 600 mg ριφαμπικίνης, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4, η AUC της δασατινίμης μειώθηκε κατά 82%. Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τη δράση του CYP3A4 (π.χ. δεξαμεθαζόνη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή *Hypericum perforatum*, γνωστό και ως βαλσαμόχορτο ή βότανο St. John's) μπορεί να αυξήσουν το μεταβολισμό και να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της δασατινίμης στο πλάσμα. Συνεπώς, ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 με δασατινίμη δεν συνιστάται. Σε ασθενείς στους οποίους ενδείκνυται ριφαμπικίνη ή άλλοι επαγωγείς του CYP3A4, πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικά φαρμακευτικά προϊόντα με χαμηλότερο δυναμικό επαγωγής του ενζύμου. Επιτρέπεται η ταυτόχρονη χρήση δεξαμεθαζόνης, ενός ασθενούς επαγωγέα του CYP3A4, με δασατινίμη. Κατά την ταυτόχρονη χρήση δεξαμεθαζόνης προβλέπεται μείωση της AUC

της δασατινίμης κατά 25%, η οποία δεν είναι πιθανό να είναι κλινικά σημαντική.

Ανταγωνιστές ισταμίνης-2 και αναστολείς αντλίας πρωτονίων

Η μακροπρόθεσμη καταστολή της έκκρισης γαστρικών υγρών από τους ανταγωνιστές του H₂ ή τους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (π.χ. φαμοτιδίνη και ομεπραζόλη) είναι πιθανό να μειώσουν την έκθεση στη δασατινίμη. Σε μία μελέτη εφάπαξ δόσης σε υγιείς εθελοντές, η χορήγηση φαμοτιδίνης 10 ώρες πριν από εφάπαξ δόση δασατινίμης μείωσε την έκθεση στη δασατινίμη κατά 61%. Σε μία μελέτη σε 14 υγιείς εθελοντές, η χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 100 mg δασατινίμης για 22 ώρες μετά από 40 mg δόσης ομεπραζόλης για 4 ημέρες σε σταθερή κατάσταση, μείωσε το AUC της δασατινίμης κατά 43% και το C_{max} της δασατινίμης κατά 42%. Η χρήση αντιόξινων πρέπει να εξετάζεται στη θέση των ανταγωνιστών του H₂ ή των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τη δασατινίμη (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιόξινα

Μη κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η διαλυτότητα της δασατινίμης εξαρτάται από το pH. Σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χρήση αντιόξινων υδροξειδίου του αργιλίου/υδροξειδίου του μαγνησίου με τη δασατινίμη μείωσε την AUC της εφάπαξ δόσης της δασατινίμης κατά 55% και την C_{max} κατά 58%. Ωστόσο, όταν τα αντιόξινα χορηγήθηκαν 2 ώρες πριν από μία εφάπαξ δόση δασατινίμης, καμία σχετική μεταβολή στη συγκέντρωση ή την έκθεση της δασατινίμης δεν παρατηρήθηκε. Συνεπώς, τα αντιόξινα μπορούν να χορηγούνται μέχρι και 2 ώρες πριν από ή 2 ώρες μετά τη δασατινίμη (βλ. παράγραφο 4.4).

Δραστικές ουσίες των οποίων οι συγκεντρώσεις πλάσματος μπορεί να μεταβάλλονται από τη δασατινίμη Ταυτόχρονη χρήση της δασατινίμης και ενός υποστρώματος του CYP3A4 μπορεί να αυξήσει την έκθεση του υποστρώματος του CYP3A4. Σε μία μελέτη σε υγιείς εθελοντές, μία εφάπαξ δόση 100 mg δασατινίμης αύξησε την AUC και τη C_{max} της έκθεσης στη σιμβαστατίνη, ένα γνωστό υπόστρωμα του CYP3A4, κατά 20 και 37% αντιστοίχως. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι το αποτέλεσμα είναι μεγαλύτερο μετά από πολλαπλές δόσεις δασατινίμης. Συνεπώς, τα υποστρώματα του CYP3A4 που είναι γνωστό ότι έχουν περιορισμένο θεραπευτικό δείκτη (π.χ. αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, βεπριδίλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας [εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη]) πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν δασατινίμη (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα *in vitro* δεδομένα δείχνουν ένα πιθανό κίνδυνο αλληλεπίδρασης με υποστρώματα του CYP2C8, όπως οι γλιταζόνες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι σεξουαλικά ενεργοί άνδρες και οι σεξουαλικά ενεργές γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Κύηση

Σύμφωνα με την εμπειρία που υπάρχει στον άνθρωπο, υπάρχουν υπόνοιες ότι η δασατινίμη μπορεί να προκαλέσει συγγενείς δυσπλασίες συμπεριλαμβανομένων των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα, και επιβλαβείς φαρμακολογικές επιδράσεις στο έμβryo όταν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το DASATINIB/FARAN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με δασατινίμη. Εάν το DASATINIB/FARAN χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η ασθενής πρέπει να πληροφορηθεί για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβryo.

Θηλασμός

Υπάρχουν ανεπαρκείς/περιορισμένες πληροφορίες για την απέκκριση της δασατινίμης στο

ανθρώπινο ή στο ζωικό γάλα. Φυσικοχημικά και διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα για το σημείο απέκκρισης της δασατινίμπης στο μητρικό γάλα και τον κίνδυνο για το παιδί που θηλάζει δεν μπορούν να αποκλειστούν.

Ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με DASATINIB/FARAN.

Γονιμότητα

Σε ζωικές μελέτες, η γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων δεν επηρεάστηκε από τη θεραπεία με δασατινίμπη (βλ. παράγραφο 5.3). Οι γιατροί και άλλοι πάροχοι φροντίδας της υγείας θα πρέπει να συμβουλεύουν τους άνδρες ασθενείς της κατάλληλης ηλικίας σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις που έχει το DASATINIB/FARAN στη γονιμότητα και σε αυτές τις συμβουλές μπορεί να περιλαμβάνεται το ενδεχόμενο απόθεσης σπέρματος.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το DASATINIB/FARAN έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη ή θαμπή όραση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δασατινίμπη. Γι' αυτό πρέπει να συνιστάται προσοχή όταν οδηγούν αυτοκίνητο ή χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη προφίλ ασφαλείας

Τα στοιχεία που παρατίθενται κατωτέρω αντανακλούν την έκθεση στη δασατινίμπη ως μονοθεραπεία σε όλες τις δόσεις που δοκιμάστηκαν σε κλινικές μελέτες (N=2.900), συμπεριλαμβανομένων 324 ενήλικων ασθενών με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, 2.388 ενήλικων ασθενών με χρόνιας ή προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ που είχαν αντίσταση ή δυσανεξία στην ιματινίμπη και 188 παιδιατρικών ασθενών. Σε 2.712 ενήλικους ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ, προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ, η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 19,2 μήνες (εύρος 0 έως 93,2 μήνες).

Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν περίπου 60 μήνες. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας σε 1.618 ενήλικους ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ ήταν 29 μήνες (εύρος 0 έως 92,9 μήνες). Η διάμεση διάρκεια θεραπείας σε 1.094 ενήλικους ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ ήταν 6,2 μήνες (εύρος 0,1 έως 93,2 μήνες). Στους 188 ασθενείς σε παιδιατρικές μελέτες, η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 26,3 μήνες (εύρος 0 έως 99,6 μήνες). Στο υποσύνολο 130 παιδιατρικών ασθενών με χρόνιας φάσης ΧΜΛ που έλαβαν δασατινίμπη, η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 42,3 μήνες (εύρος 0,1 έως 99,6 μήνες).

Η πλειονότητα των ασθενών που έλαβε δασατινίμπη παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες σε κάποια χρονική στιγμή. Στο συνολικό πληθυσμό των 2.712 ενήλικων συμμετεχόντων που έλαβαν δασατινίμπη, οι 520 (19%) εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

Το συνολικό προφίλ ασφαλείας της δασατινίμπης στον παιδιατρικό πληθυσμό με Ph+ ΧΜΛ-CP ήταν παρόμοιο με το προφίλ στον ενήλικο πληθυσμό, ανεξάρτητα από το σκεύασμα, με εξαίρεση την απουσία αναφορών για περικαρδιακή συλλογή, υπεζωκοτική συλλογή, πνευμονικό οίδημα ή πνευμονική υπέρταση στον παιδιατρικό πληθυσμό. Από τους 130 παιδιατρικούς συμμετέχοντες με ΧΜΛ-CP που έλαβαν δασατινίμπη, 2 (1,5%) εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, εξαιρουμένων των μη φυσιολογικών εργαστηριακών εξετάσεων, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με δασατινίμπη η οποία χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία σε κλινικές μελέτες και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία (Πίνακας 5). Αυτές οι αντιδράσεις παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα εμφάνισης. Οι συχνότητες εμφάνισης ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), μη γνωστές (δεν

μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα μετά την κυκλοφορία).
Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 5: Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
<i>Πολύ συχνές</i>	λοίμωξη (περιλαμβανομένων βακτηριακής, ιογενούς, μυκητιασικής, μη εξειδικευμένης)
<i>Συχνές</i>	πνευμονία (περιλαμβανομένης βακτηριακής, ιογενούς, μυκητιασικής), λοίμωξη/φλεγμονή του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, λοίμωξη από ιό του έρπητα (συμπεριλαμβανομένου του κυτταρομεγαλοϊού-CMV), λοίμωξη εντεροκολίτιδας, σηψαιμία (περιλαμβανομένων μη συχνών περιπτώσεων με θανατηφόρες εκβάσεις)
<i>Μη γνωστές</i>	επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
<i>Πολύ συχνές</i>	μυελοκαταστολή (περιλαμβανομένης αναιμίας, ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας)
<i>Συχνές</i>	εμπύρετη ουδετεροπενία
<i>Όχι συχνές</i>	λεμφοαδενοπάθεια, λεμφοπενία
<i>Σπάνιες</i>	αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
<i>Όχι συχνές</i>	υπερευαισθησία (περιλαμβανομένου οξώδους ερυθήματος)
<i>Σπάνιες</i>	αναφυλακτικό σοκ
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
<i>Όχι συχνές</i>	υποθυρεοειδισμός
<i>Σπάνιες</i>	υπερθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
<i>Συχνές</i>	διαταραχή όρεξης ^α , υπερουριχαιμία
<i>Όχι συχνές</i>	σύνδρομο λύσης όγκου, αφυδάτωση, υπολευκωματιναιμία, υπερχοληστερολαιμία
<i>Σπάνιες</i>	σακχαρώδης διαβήτης
Ψυχιατρικές διαταραχές	
<i>Συχνές</i>	κατάθλιψη, αϋπνία
<i>Όχι συχνές</i>	άγχος, συγχυτική κατάσταση, ασταθές συναίσθημα, γενετήσια ορμή μειωμένη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
<i>Πολύ συχνές</i>	κεφαλαλγία
<i>Συχνές</i>	νευροπάθεια (περιλαμβανομένης της περιφερικής νευροπάθειας), ζάλη, δυσγευσία, υπνηλία
<i>Όχι συχνές</i>	αιμορραγία του ΚΝΣ ^β , συγκοπή, τρόμος, αμνησία, διαταραχή ισορροπίας
<i>Σπάνιες</i>	αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, σπασμός, οπτική νευρίτιδα, παράλυση 7ου κρανιακού νεύρου, άνοια, αταξία
Οφθαλμικές διαταραχές	
<i>Συχνές</i>	οπτική διαταραχή (περιλαμβανομένης οπτικής διαταραχής, θαμπής όρασης και μειωμένης οπτικής οξύτητας), ξηροφθαλμία
<i>Όχι συχνές</i>	οπτική δυσλειτουργία, επιπεφυκίτιδα, φωτοφοβία, αυξημένη δακρύρροια
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
<i>Συχνές</i>	εμβοές
<i>Όχι συχνές</i>	απώλεια ακοής, ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	
<i>Συχνές</i>	συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια/καρδιακή δυσλειτουργία ^γ , περικαρδιακή συλλογή*, αρρυθμία (περιλαμβανομένης ταχυκαρδίας), αίσθημα παλμών
<i>Όχι συχνές</i>	έμφραγμα του μυοκαρδίου (περιλαμβανομένης θανατηφόρου έκβασης)*, ηλεκτροκαρδιογράφημα με διάστημα QT παρατεταμένο*, περικαρδίτιδα, κοιλιακή αρρυθμία (περιλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας), στηθάγχη, καρδιομεγαλία, ηλεκτροκαρδιογράφημα με μη φυσιολογικό κύμα T, αυξημένη τροπονίνη
<i>Σπάνιες</i>	πνευμονική καρδιά, μυοκαρδίτιδα, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, καρδιακή ανακοπή, ηλεκτροκαρδιογράφημα με παράταση του διαστήματος PR, στεφανιαία νόσος, πλευροπερικαρδίτιδα

Μη γνωστές	κολπική μαρμαρυγή/κολπικός πτερυγισμός
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ συχνές	αιμορραγία* ^δ
Συχνές	υπέρταση, έξαψη
Όχι συχνές	υπόταση, θρομβοφλεβίτιδα, θρόμβωση
Σπάνιες	εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, εμβολή, δικτυωτή πελλίωση
Μη γνωστές	θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Πολύ συχνές	υπεζωκοτική συλλογή*, δύσπνοια
Συχνές	πνευμονικό οίδημα*, πνευμονική υπέρταση*, διήθηση πνεύμονα, πνευμονίτιδα, βήχας
Όχι συχνές	πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, βρογχόσπασμος, άσθμα
Σπάνιες	πνευμονική εμβολή, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας
Μη γνωστές	διάμεση πνευμονοπάθεια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές	διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος
Συχνές	αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα*, κολίτιδα (περιλαμβανομένης ουδετεροπενικής κολίτιδας), γαστρίτιδα, φλεγμονή βλεννογόνου (περιλαμβανομένων βλεννογονίτιδας/στοματίτιδας), δυσπεψία, διάταση της κοιλίας, δυσκοιλιότητα, διαταραχή των μαλακών μορίων του στόματος
Όχι συχνές	παγκρεατίτιδα (περιλαμβανομένης οξείας παγκρεατίτιδας), έλκος ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, οισοφαγίτιδα, ασκίτης*, ραγάδα του πρωκτού, δυσφαγία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
Σπάνιες	γαστροεντεροπάθεια με απώλεια πρωτεϊνών, ειλεός, συρίγγιο του πρωκτού
Μη γνωστές	θανατηφόρα αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα*
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Όχι συχνές	ηπατίτιδα, χολοκυστίτιδα, χολόσταση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές	δερματικό εξάνθημα ^ε
Συχνές	αλωπεκία, δερματίτιδα (περιλαμβανομένου εκζέματος), κνησμός, ακμή, ξηροδερμία, κνίδωση, υπεριδρωσία
Όχι συχνές	ουδετεροφιλική δερμάτωση, φωτοευαισθησία, διαταραχή της μελάγχρωσης, υποδερματίτιδα, έλκος δέρματος, πομφολυγώδεις καταστάσεις, διαταραχή όνυχα, σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, διαταραχή τριχώματος
Σπάνιες	λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, ίνωση δέρματος
Μη γνωστές	σύνδρομο Stevens-Johnson ^{στ}
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού του	
Πολύ συχνές	μυοσκελετικός πόνος ^ς
Συχνές	αρθραλγία, μυαλγία, μυϊκή αδυναμία, μυοσκελετική δυσκαμψία, μυϊκός σπασμός
Όχι συχνές	ραβδομύλυση, οστεονέκρωση, φλεγμονή των μυών, τενοντίτιδα, αρθρίτιδα
Σπάνιες	καθυστερημένη σύγκλιση επιφύσεων ^η , καθυστέρηση της αύξησης ^η
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές	νεφρική δυσλειτουργία (περιλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας), συχνουρία, πρωτεϊνουρία
Μη γνωστές	νεφρωσικό σύνδρομο
Καταστάσεις της κύησης, της λοχίας και της περιγεννητικής περιόδου	
Σπάνιες	αποβολή
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές	γυναικομαστία, διαταραχές εμμήνου ρύσης
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	περιφερικό οίδημα ^θ , κόπωση, πυρεξία, οίδημα προσώπου ^ι
Συχνές	εξασθένιση, άλγος, θωρακικό άλγος, γενικευμένο οίδημα* ^{ια} , ρίγη
Όχι συχνές	αίσθημα κακουχίας, άλλο επιπολής οίδημα ^{ιβ}
Σπάνιες	διαταραχή βάδισης
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές	σωματικό βάρος μειωμένο, σωματικό βάρος αυξημένο

<i>Όχι συχνές</i>	κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη, γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
<i>Συχνές</i>	μώλωπας

^α Περιλαμβάνει μειωμένη όρεξη, πρώιμο κορεσμό, αυξημένη όρεξη.

^β Περιλαμβάνει αιμορραγία του κεντρικού νευρικού συστήματος, εγκεφαλικό αιμάτωμα, εγκεφαλική αιμορραγία, επισκληρίδιο αιμάτωμα, ενδοκρανιακή αιμορραγία, αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπαραχνοειδή αιμορραγία, υποσκληρίδιο αιμάτωμα και υποσκληρίδια αιμορραγία.

^γ Περιλαμβάνει αυξημένο νατριουρητικό πεπτίδιο εγκεφάλου, κοιλιακή δυσλειτουργία, δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας, καρδιακή ανεπάρκεια, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια, συμφορητική καρδιομυοπάθεια, διαστολική δυσλειτουργία, κλάσμα εξώθησης μειωμένο και κοιλιακή ανεπάρκεια, ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας και υποκινησία του κοιλιακού τοιχώματος.

^δ Δεν περιλαμβάνει αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα και αιμορραγία του ΚΝΣ. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται υπό την κατηγορία οργανικού συστήματος διαταραχές του γαστρεντερικού και την κατηγορία οργανικού συστήματος διαταραχές του νευρικού συστήματος, αντίστοιχα.

^ε Περιλαμβάνει φαρμακευτικό εξάνθημα, ερύθημα, πολύμορφο ερύθημα, ερύθρωση, αποφολιδωτικό εξάνθημα, γενικευμένο ερύθημα, εξάνθημα γεννητικών οργάνων, κεγχροειδές ερύθρασμα, κεγχροειδή ακμή, κεγχροειδή αδενίτιδα, φλυκταινώδη ψωρίαση, εξάνθημα, εξάνθημα ερυθηματώδες, εξάνθημα θυλακιώδες, εξάνθημα γενικευμένο, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησιμώδες, εξάνθημα φλυκταινώδες, εξάνθημα φυσαλιδώδες, αποφολίδωση δέρματος, ερεθισμός δέρματος, τοξικό εξάνθημα δέρματος, κνίδωση φλυκταινώδη και αγγειτιδικό εξάνθημα.

^{στ} Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις συνδρόμου Stevens-Johnson. Δεν θα μπορούσε να εκτιμηθεί εάν αυτές οι βλεννογονοδερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις είχαν άμεση σχέση με τη δασατινίμη ή με συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν.

^ζ Μυοσκελετικός πόνος που αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια ή μετά τη διακοπή της θεραπείας

^η Η συχνότητα αναφέρθηκε ως συχνή σε παιδιατρικές μελέτες.

^θ Οίδημα λόγω βαρύτητας, εντοπισμένο οίδημα, περιφερικό οίδημα

^ι Οίδημα του επιπεφυκότα, οίδημα του οφθαλμού, διόγκωση του οφθαλμού, οίδημα βλεφάρου, οίδημα προσώπου, οίδημα χειλέων, οίδημα της ωχράς κηλίδας, οίδημα του στόματος, οίδημα του κόγχου, περικογχικό οίδημα, διόγκωση προσώπου.

^{ια} Υπερφόρτωση με υγρά, κατακράτηση υγρών, οίδημα του γαστρεντερικού σωλήνα, γενικευμένο οίδημα, περιφερικό οίδημα, οίδημα, οίδημα λόγω καρδιοπάθειας, περινεφρική συλλογή, οίδημα μετά από θεραπευτικό χειρισμό, σπλαγγικό οίδημα.

^{ιβ} Διόγκωση γεννητικών οργάνων, οίδημα στη θέση τομής, οίδημα γεννητικών οργάνων, οίδημα πέους, διόγκωση πέους, οίδημα οσχέου, διόγκωση δέρματος, διόγκωση όρχεων, αιδοιοκολπική διόγκωση.

* Για επιπλέον λεπτομέρειες, βλ. παράγραφο "Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών"

Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μυελοκαταστολή

Η θεραπεία με DASATINIB/FARAN σχετίζεται με αναιμία, ουδετεροπενία και θρομβοπενία. Η εμφάνισή τους είναι πιο πρώιμη και πιο συχνή σε ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ από αυτή σε χρόνιας φάσης ΧΜΛ (βλ. παράγραφο 4.4).

Αιμορραγία

Σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες αιμορραγιών, που κυμαίνονται από πετέχειες και επίσταξη έως 3ου και 4ου βαθμού γαστρεντερική αιμορραγία και αιμορραγία του ΚΝΣ, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατακράτηση υγρών

Διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως υπεζωκοτική συλλογή, ασκίτης, πνευμονικό οίδημα και περικαρδιακή συλλογή με ή χωρίς επιπολής οίδημα μπορούν συνολικά να περιγραφούν ως «κατακράτηση υγρών». Στην μελέτη με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών, οι σχετιζόμενες με τη δασατινίμη ανεπιθύμητες ενέργειες κατακράτησης υγρών περιελάμβαναν υπεζωκοτική συλλογή (28%), επιπολής οίδημα (14%), πνευμονική υπέρταση (5%), γενικευμένο οίδημα (4%) και περικαρδιακή συλλογή (4%). Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια /καρδιακή δυσλειτουργία και πνευμονικό οίδημα αναφέρθηκαν σε ποσοστό

< 2% των ασθενών.

Το αθροιστικό ποσοστό των σχετιζόμενων με τη δασατινίμη συμβαμάτων υπεζωκοτικής συλλογής (όλων των βαθμών) με την πάροδο του χρόνου ήταν 10% στους 12 μήνες, 14% στους 24 μήνες, 19% στους 36 μήνες, 24% στους 48 μήνες και 28% στους 60 μήνες. Συνολικά 46 ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη εμφάνισαν υποτροπιάζοντα συμβάματα υπεζωκοτικής συλλογής. Δεκαεπτά ασθενείς εμφάνισαν 2 ξεχωριστές ανεπιθύμητες ενέργειες, 6 ασθενείς εμφάνισαν 3 ανεπιθύμητες ενέργειες, 18 ασθενείς εμφάνισαν 4 έως 8 ανεπιθύμητες ενέργειες και 5 ασθενείς εμφάνισαν > 8 συμβάματα υπεζωκοτικής συλλογής.

Ο διάμεσος χρόνος έως το πρώτο σχετιζόμενο με τη δασατινίμη σύμβαμα υπεζωκοτικής συλλογής 1ου ή 2ου βαθμού ήταν 114 εβδομάδες (εύρος: 4 έως 299 εβδομάδες). Λιγότεροι από το 10% των ασθενών με υπεζωκοτική συλλογή εμφάνισαν σοβαρή (3ου ή 4ου βαθμού) σχετιζόμενη με τη δασατινίμη υπεζωκοτική συλλογή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση σχετιζόμενου με τη δασατινίμη συμβάματος υπεζωκοτικής συλλογής βαθμού ≥ 3 ήταν 175 εβδομάδες (εύρος: 114 έως 274 εβδομάδες). Η διάμεση διάρκεια της σχετιζόμενης με τη δασατινίμη υπεζωκοτικής συλλογής (όλων των βαθμών) ήταν 283 ημέρες (~40 εβδομάδες).

Η υπεζωκοτική συλλογή συνήθως ήταν αναστρέψιμη και αντιμετωπίστηκε με προσωρινή διακοπή της θεραπείας με DASATINIB/FARAN και χρήση διουρητικών ή άλλων κατάλληλων μέτρων υποστηρικτικής φροντίδας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν δασατινίμη και εμφάνισαν σχετιζόμενη με το φάρμακο υπεζωκοτική συλλογή (n=73), στους 45 (62%) έγινε προσωρινή διακοπή της χορήγησης και στους 30 (41%) μείωση της δόσης. Επιπλέον, οι 34 (47%) έλαβαν διουρητικά, οι 23 (32%) έλαβαν κορτικοστεροειδή και οι 20 (27%) έλαβαν κορτικοστεροειδή μαζί με διουρητικά. Εννέα (12%) ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπευτική παρακέντηση θώρακος.

Το έξι τοις εκατό των ασθενών που έλαβαν δασατινίμη διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας σχετιζόμενης με το φάρμακο υπεζωκοτικής συλλογής.

Η υπεζωκοτική συλλογή δεν επηρέασε την ικανότητα των ασθενών να επιτύχουν ανταπόκριση. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν δασατινίμη και εμφάνισαν υπεζωκοτική συλλογή, το 96% πέτυχαν cCCyR, το 82% πέτυχαν MMR και το 50% πέτυχαν MR4.5 παρά τις προσωρινές διακοπές της χορήγησης ή τις αναπροσαρμογές της δόσης.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τους ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ και προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4.

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ)

Έχει αναφερθεί ΠΑΥ (προ-τριχοειδής πνευμονική αρτηριακή υπέρταση επιβεβαιωμένη με καθετηριασμό δεξιάς καρδιάς) σε σχέση με τη έκθεση σε δασατινίμη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, αναφέρθηκε ΠΑΥ μετά την έναρξη της θεραπείας με δασατινίμη, συμπεριλαμβανομένης θεραπείας μετά από περισσότερο από ένα χρόνο. Ασθενείς στους οποίους αναφέρθηκε ΠΑΥ κατά τη θεραπεία με δασατινίμη συχνά ελάμβαναν συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα ή είχαν συννοσηρότητες επιπροσθέτως της υποκείμενης κακοήθειας. Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στις αιμοδυναμικές και κλινικές παραμέτρους σε ασθενείς με ΠΑΥ μετά τη διακοπή της θεραπείας με δασατινίμη.

Παράταση του διαστήματος QT

Στην μελέτη Φάσης III με ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, ένας ασθενής (< 1%) από τους ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη είχε QTcF > 500 msec μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν αναφέρθηκαν επιπρόσθετοι ασθενείς να έχουν QTcF > 500 msec μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών.

Σε 5 κλινικές μελέτες Φάσης II σε ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με ιματινίμη, ελήφθησαν επαναλαμβανόμενα ΗΚΓ κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε προκαθορισμένα χρονικά σημεία και αξιολογήθηκαν κεντρικά για 865 ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη 70 mg δύο φορές ημερησίως. Το διάστημα QT διορθώθηκε ως προς την καρδιακή συχνότητα με τη μέθοδο του Fridericia. Σε όλα τα σημεία μετά τη δόση στην ημέρα 8, οι διάμεσες μεταβολές από την έναρξη στο διάστημα QTcF ήταν 4-6 msec, με σχετικό άνω διάστημα εμπιστοσύνης 95%, < 7 msec. Από τους 2.182 ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με ιματινίμη, που έλαβαν δασατινίμη σε κλινικές μελέτες, οι 15 (1%) είχαν ως ανεπιθύμητη ενέργεια παράταση του QTc. Είκοσι ένας ασθενείς (1%) παρουσίασαν QTcF > 500 msec (βλ. παράγραφο 4.4).

Καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ή ιστορικό καρδιακής νόσου, θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά για σημάδια ή συμπτώματα σχετιζόμενα με καρδιακή δυσλειτουργία και θα πρέπει να αξιολογούνται και να λαμβάνουν κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β έχει αναφερθεί σε συνδυασμό με BCR-ABL TKI. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη μελέτη Φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης σε ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με ιματινίμη (μέση διάρκεια θεραπείας 30 μηνών), η συχνότητα εμφάνισης υπεζωκοτικής συλλογής και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας/καρδιακής δυσλειτουργίας, ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν 100 mg δασατινίμης μία φορά ημερησίως, σε σχέση με εκείνους που έλαβαν 70 mg δασατινίμης δύο φορές ημερησίως. Μυελοκαταστολή αναφέρθηκε επίσης λιγότερο συχνά στην ομάδα θεραπείας των 100 mg μία φορά ημερησίως (βλ. κάτωθι Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας στην ομάδα των 100 mg μία φορά ημερησίως ήταν 37 μήνες (εύρος 1-91 μήνες). Τα αθροιστικά ποσοστά επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν στην ομάδα της συνιστώμενης δόσης έναρξης των 100 mg μία φορά ημερησίως παρουσιάζονται στον Πίνακα 6α.

Πίνακας 6α: Επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε μία φάσης 3 μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης (ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ και δυσανεξία ή αντίσταση στην ιματινίμη)^α

	Ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 2 ετών		Ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 5 ετών		Ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 7 ετών	
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3/4	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3/4	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3/4
Προτιμώμενος όρος	Ποσοστό (%) ασθενών					
Διάρροια	27	2	28	2	28	2
Κατακράτηση υγρών	34	4	42	6	48	7
Επιπολής οίδημα	18	0	21	0	22	0
Υπεζωκοτική συλλογή	18	2	24	4	28	5
Γενικευμένο οίδημα	3	0	4	0	4	0
Περικαρδιακή συλλογή	2	1	2	1	3	1
Πνευμονική υπέρταση	0	0	0	0	2	1
Αιμορραγία	11	1	11	1	12	1
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	2	1	2	1	2	1

^α Αποτελέσματα από τη Φάσης 3 μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης που αναφέρθηκαν για τον πληθυσμό με συνιστώμενη δόση έναρξης τα 100 mg μία φορά ημερησίως (n=165)

Στη μελέτη Φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης σε ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ και Ph+ ΟΛΛ, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 14 μήνες για ταχέως εξελισσόμενης φάσης ΧΜΛ, 3 μήνες για μυελογενή βλαστική ΧΜΛ, 4 μήνες για λεμφοειδή βλαστική ΧΜΛ και 3 μήνες για Ph+ ΟΛΛ. Στον Πίνακα 6β παρουσιάζονται επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στην ομάδα της συνιστώμενης δόσης έναρξης των 140 mg μία φορά ημερησίως. Επιπλέον, μελετήθηκε και το δοσολογικό σχήμα των 70 mg δύο φορές ημερησίως. Το δοσολογικό σχήμα των 140 mg μία φορά ημερησίως επέδειξε συγκρίσιμο προφίλ αποτελεσματικότητας με το δοσολογικό σχήμα των 70 mg δύο φορές ημερησίως, αλλά πιο ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας.

Πίνακας 6β: Επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στη μελέτη φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης: Προχωρημένης φάσης ΧΜΛ και Ρh+ ΟΛΛ^α

Προτιμώμενος όρος	140 mg μία φορά ημερησίως n = 304	
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3/4
	Ποσοστό (%) ασθενών	
Διάρροια	28	3
Κατακράτηση υγρών	33	7
Επιπολής οίδημα	15	< 1
Υπεζωκοτική συλλογή	20	6
Γενικευμένο οίδημα	2	0
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια /καρδιακή δυσλειτουργία ^β	1	0
Περικαρδιακή συλλογή	2	1
Πνευμονικό οίδημα	1	1
Αιμορραγία	23	8
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	8	6

^α Αποτελέσματα από τη Φάση 3 μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης που αναφέρθηκαν για τον πληθυσμό με συνιστώμενη δόση έναρξης τα 140 mg μία φορά ημερησίως (n=304) στα 2 έτη τελικής παρακολούθησης της μελέτης.

^β Περιλαμβάνει κοιλιακή δυσλειτουργία, καρδιακή ανεπάρκεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια, συμφορητική καρδιομυοπάθεια, διαστολική δυσλειτουργία, μειωμένο κλάσμα εξώθησης και κοιλιακή ανεπάρκεια.

Επιπλέον, υπήρχαν δύο μελέτες σε συνολικά 161 παιδιατρικούς ασθενείς με Ρh+ ΟΛΛ, στις οποίες η δασατινίμη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Στην κεντρική μελέτη, 106 παιδιατρικοί ασθενείς έλαβαν δασατινίμη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στο πλαίσιο συνεχούς δοσολογικού σχήματος. Σε μία υποστηρικτική μελέτη, από τους 55 παιδιατρικούς ασθενείς, 35 έλαβαν δασατινίμη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στο πλαίσιο μη συνεχούς δοσολογικού σχήματος (δύο εβδομάδες υπό θεραπεία και εν συνεχεία μία ή δύο εβδομάδες χωρίς θεραπεία) και 20 έλαβαν δασατινίμη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στο πλαίσιο συνεχούς δοσολογικού σχήματος. Μεταξύ των 126 παιδιατρικών ασθενών με Ρh+ ΟΛΛ που αντιμετωπίστηκαν με δασατινίμη στο πλαίσιο συνεχούς δοσολογικού σχήματος, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 23,6 μήνες (εύρος 1,4 έως 33 μήνες).

Από τους 126 παιδιατρικούς ασθενείς με Ρh+ ΟΛΛ υπό συνεχές δοσολογικό σχήμα, 2 (1,6%) εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε αυτές τις δύο παιδιατρικές μελέτες με συχνότητα $\geq 10\%$ σε ασθενείς υπό συνεχές δοσολογικό σχήμα παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Επισημαίνεται ότι υπεζωκοτική συλλογή αναφέρθηκε σε 7 (5,6%) ασθενείς σε αυτήν την ομάδα και, ως εκ τούτου, δεν συμπεριλαμβάνεται στον πίνακα.

Πίνακας 7: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε $\geq 10\%$ των παιδιατρικών ασθενών με Ρh+ ΟΛΛ που αντιμετωπίστηκαν με δασατινίμη υπό συνεχές δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (N=126)^α

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Ποσοστό (%) ασθενών	
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3/4
Εμπύρετη ουδετεροπενία	27,0	26,2
Ναυτία	20,6	5,6
Έμετος	20,6	4,8
Κοιλιακό άλγος	14,3	3,2
Διάρροια	12,7	4,8
Πυρεξία	12,7	5,6
Κεφαλαλγία	11,1	4,8
Μειωμένη όρεξη	10,3	4,8
Κόπωση	10,3	0

^α Στην κεντρική μελέτη, από το σύνολο των 106 ασθενών, 24 ασθενείς έλαβαν την κόνη για πόσιμο εναιώρημα τουλάχιστον μία φορά, ενώ 8 από αυτούς έλαβαν αποκλειστικά το σκεύασμα της κόνεως για πόσιμο

εναιώρημα.

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις

Αιματολογία

Στη μελέτη Φάσης III προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, οι ακόλουθες μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις 3ου και 4ου βαθμού αναφέρθηκαν μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών σε ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη: ουδετεροπενία (21%), θρομβοπενία (19%), και αναιμία (10%). Μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών, τα αθροιστικά ποσοστά της ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας και αναιμίας ήταν 29%, 22% και 13% αντίστοιχα.

Στους ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ που έλαβαν δασατινίμη, που εμφάνισαν μυελοκαταστολή 3ου ή 4ου βαθμού, η ανάρρωση γενικά συνέβη μετά από σύντομες διακοπές στη δόση και/ή μειώσεις και μόνιμη διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκε στο 1,6% των ασθενών μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών. Μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών, το αθροιστικό ποσοστό της οριστικής διακοπής της θεραπείας λόγω μυελοκαταστολής 3ου ή 4ου βαθμού ήταν 2,3%.

Σε ασθενείς με ΧΜΛ με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με ιματινίμη, οι κυτταροπενίες (θρομβοπενία, ουδετεροπενία και αναιμία) ήταν ένα σταθερό εύρημα. Ωστόσο, η παρουσία κυτταροπενιών εξαρτιόταν καθαρά από το στάδιο της ασθένειας. Η συχνότητα των μη φυσιολογικών αιματολογικών τιμών 3ου και 4ου βαθμού παρουσιάζεται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Αιματολογικές εργαστηριακές μη φυσιολογικές τιμές βαθμών CTC 3/4 σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με ιματινίμη^α

	Χρόνια φάση (n= 165) ^β	Ταχέως εξελισσόμενη φάση (n= 157) ^γ	Μυελογενής βλαστική φάση (n= 74) ^γ	Λεμφοειδής βλαστική φάση και Ph+ ΟΑΛ (n= 168) ^γ
	Ποσοστό (%) ασθενών			
Αιματολογικές παράμετροι				
Ουδετεροπενί α	36	58	77	76
Θρομβοπενία	23	63	78	74
Αναιμία	13	47	74	44

^α Αποτελέσματα από τη Φάσης 3 μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης που αναφέρθηκαν στο τέλος της διετούς περιόδου παρακολούθησης της μελέτης.

^β Αποτελέσματα από τη μελέτη CA180-034 για την ομάδα της συνιστώμενης δόσης των 100 mg μία φορά ημερησίως.

^γ Αποτελέσματα από τη μελέτη CA180-035 για την ομάδα της συνιστώμενης δόσης των 140 mg μία φορά ημερησίως.

Βαθμοί CTC: ουδετεροπενία (Βαθμός 3 $\geq 0,5$ - $< 1,0 \times 10^9/l$, Βαθμός 4 $< 0,5 \times 10^9/l$), θρομβοπενία (Βαθμός 3 ≥ 25 - $< 50 \times 10^9/l$, Βαθμός 4 $< 25 \times 10^9/l$), αναιμία (αιμοσφαιρίνη Βαθμός 3 ≥ 65 - < 80 g/l, Βαθμός 4 < 65 g/l).

Το άθροισμα των βαθμού 3ου ή 4ου κυτταροπενιών σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με 100 mg μία φορά ημερησίως ήταν παρόμοια στα 2 και 5 έτη περιλαμβάνοντας: ουδετεροπενία (35% έναντι 36%), θρομβοπενία (23% έναντι 24%) και αναιμία (13% έναντι 13%).

Σε ασθενείς που παρουσίασαν μυελοκαταστολή 3ου ή 4ου βαθμού, η ανάρρωση ήρθε γενικά μετά από σύντομες διακοπές στη δόση και/ή μειώσεις και μόνιμη διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκε στο 5% των ασθενών. Οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία χωρίς περαιτέρω ένδειξη μυελοκαταστολής.

Βιοχημεία

Στην μελέτη προσφάτως διαγνωσθείσας χρόνιας φάσης ΧΜΛ, υποφωσφοραϊμία 3ου ή 4ου βαθμού αναφέρθηκε στο 4% των ασθενών που έλαβαν δασατινίμη και αυξήσεις 3ου ή 4ου βαθμού των τρανσαμινασών, κρεατινίνης και της χολερυθρίνης αναφέρθηκαν στο $\leq 1\%$ των ασθενών μετά από

μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών. Μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών το αθροιστικό ποσοστό της υποφωσφοραιμίας 3ου ή 4ου βαθμού ήταν 7%, των αυξήσεων 3ου ή 4ου βαθμού της κρεατινίνης και της χολερυθρίνης ήταν 1% και των αυξήσεων 3ου ή 4ου βαθμού των τρανσαμινασών παρέμεινε στο 1%. Δεν υπήρχε διακοπή της θεραπείας με δασατινίμη λόγω αυτών των βιοχημικών εργαστηριακών παραμέτρων.

Διετής παρακολούθηση

Αυξήσεις 3ου ή 4ου βαθμού των τρανσαμινασών ή της χολερυθρίνης αναφέρθηκαν στο 1% των ασθενών σε χρόνια φάση ΧΜΛ (με αντίσταση ή δυσανεξία σε ιματινίμη), αλλά οι αυξήσεις αναφέρθηκαν με αυξημένη συχνότητα στο 1 έως 7% των ασθενών σε προχωρημένη φάση ΧΜΛ και Ph+ ΟΛΛ. Αντιμετωπίστηκε συνήθως με μείωση ή διακοπή της δόσης. Στη μελέτη Φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης σε χρόνια φάση ΧΜΛ, αυξήσεις τρανσαμινασών ή χολερυθρίνης 3ου ή 4ου βαθμού αναφέρθηκαν σε $\leq 1\%$ των ασθενών με χρόνιας φάσης ΧΜΛ, με παρόμοια χαμηλή συχνότητα στις τέσσερις ομάδες θεραπείας. Στη μελέτη Φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης στην προχωρημένη φάση ΧΜΛ και στην Ph+ ΟΛΛ, αυξήσεις βαθμού 3ου ή 4ου των τρανσαμινασών ή της χολερυθρίνης αναφέρθηκαν στο 1% έως 5% των ασθενών σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

Περίπου 5% από τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε δασατινίμη που είχαν φυσιολογικά επίπεδα κατά την έναρξη παρουσίασαν παροδική υπασβεστιαμία βαθμού 3 ή 4 σε κάποια χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης. Σε γενικές γραμμές, δεν υπήρχε καμία συσχέτιση του μειωμένου ασβεστίου με κλινικά συμπτώματα. Οι ασθενείς που ανέπτυξαν υπασβεστιαμία 3ου ή 4ου βαθμού συχνά ανέρρωσαν με από του στόματος συμπληρώματα ασβεστίου. Υπασβεστιαμία, υποκαλιαιμία και υποφωσφοραιμία 3ου ή 4ου βαθμού αναφέρθηκαν σε ασθενείς όλων των φάσεων ΧΜΛ, όμως αναφέρθηκαν με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με μυελογενούς ή λεμφοειδούς βλαστικής φάσης ΧΜΛ και Ph+ ΟΛΛ. Αυξήσεις της κρεατινίνης 3ου ή 4ου βαθμού αναφέρθηκαν σε $< 1\%$ των ασθενών σε χρόνια φάση ΧΜΛ και αναφέρθηκαν με αυξημένη συχνότητα σε 1 έως 4% των ασθενών σε προχωρημένης φάσης ΧΜΛ.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας της δασατινίμης ως μονοθεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP ήταν συγκρίσιμο με το προφίλ ασφάλειας στους ενήλικες. Το προφίλ ασφάλειας της δασατινίμης χορηγούμενο σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ ήταν σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της δασατινίμης σε ενήλικες και τις αναμενόμενες επιδράσεις της χημειοθεραπείας, με εξαίρεση το χαμηλότερο ποσοστό υπεζωκοτικής συλλογής σε παιδιατρικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους ενήλικες.

Στις παιδιατρικές μελέτες ΧΜΛ, το ποσοστό μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών ήταν συνεπές προς το γνωστό προφίλ εργαστηριακών παραμέτρων στους ενήλικες.

Στις παιδιατρικές μελέτες της ΟΛΛ, τα ποσοστά μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών ήταν συνεπή προς το γνωστό προφίλ εργαστηριακών παραμέτρων στους ενήλικες, εντός του πλαισίου ενός ασθενούς με οξεία λευχαιμία που λαμβάνει βασικό σχήμα χημειοθεραπείας.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ενώ το προφίλ ασφαλείας της δασατινίμης στους ηλικιωμένους ήταν παρόμοιο με εκείνο του νεότερου πληθυσμού, οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι πιθανότερο να εμφανίσουν συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κόπωση, υπεζωκοτική συλλογή, δύσπνοια, βήχα, αιμορραγία του κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα και διαταραχή της όρεξης καθώς επίσης και λιγότερο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως διάταση της κοιλίας, ζάλη, περικαρδιακή συλλογή, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και μείωση του σωματικού βάρους και πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία με υπερδοσολογία της δασατινίμης στις κλινικές μελέτες περιορίζεται σε μεμονωμένα περιστατικά. Η υψηλότερη υπερδοσολογία 280 mg ημερησίως επί μία εβδομάδα αναφέρθηκε σε δύο ασθενείς, που εμφάνισαν και οι δύο σημαντική μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Επειδή η δασατινίμη συσχετίζεται με μυελοκαταστολή 3ου ή 4ου βαθμού (βλ. παράγραφο 4.4), οι ασθενείς που λαμβάνουν δόση υψηλότερη από τη συνιστώμενη, πρέπει να παρακολουθούνται στενά για εκδήλωση μυελοκαταστολής και να τους χορηγείται κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE06

Φαρμακοδυναμική

Η δασατινίμη παρεμποδίζει τη δράση της κινάσης BCR-ABL και των κινασών της οικογένειας SRC μαζί με έναν αριθμό άλλων επιλεγμένων ογκογενετικών κινασών περιλαμβανομένης της c-KIT, κινάσες υποδοχείς της εφρίνης (EPH), και υποδοχείς της PDGFβ. Η δασατινίμη είναι ένα ισχυρό υπονανομοριακός αναστολέας της κινάσης BCR-ABL με δραστηριότητα σε συγκέντρωση 0,6-0,8 nM. Ενώνεται με αμφοτέρες την ενεργό και την ανενεργό διαμόρφωση του ενζύμου BCR-ABL.

Μηχανισμός δράσης

In vitro, η δασατινίμη είναι δραστική σε λευχαιμικές κυτταρικές γραμμές που αντιπροσωπεύουν ποικιλίες ευαίσθητες στην ιματινίμη και ανθεκτικές στη νόσο. Αυτές οι μη κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η δασατινίμη μπορεί να ξεπεράσει την αντίσταση στην ιματινίμη που προέρχεται από την υπερέκφραση του BCR-ABL, τις μεταλλάξεις της περιοχής της κινάσης του BCR-ABL, την ενεργοποίηση εναλλακτικών οδών σήμανσης που εμπλέκουν την οικογένεια κινασών του SRC (LYN, HCK), και την υπερέκφραση της γονιδιακής αντίστασης σε πολλές ουσίες. Επιπλέον, η δασατινίμη αναστέλλει την οικογένεια των κινασών του SRC σε υπονανομοριακή συγκέντρωση.

In vivo, σε ξεχωριστά πειράματα με χρήση μοντέλων ποντικών για την ΧΜΛ, η δασατινίμη παρεμπόδιζε την εξέλιξη της χρόνιας ΧΜΛ σε βλαστική φάση και επιμήκυνε την επιβίωση των ποντικών που έφεραν γραμμές κυττάρων από ασθενείς με ΧΜΛ που αναπτύχθηκαν σε διάφορα μέρη, περιλαμβανομένου και του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Στη μελέτη Φάσης I, παρατηρήθηκαν αιματολογικές και κυτταρογενετικές ανταποκρίσεις σε όλες τις φάσεις της ΧΜΛ και στην Ph+ ΟΛΛ στους πρώτους 84 ασθενείς που χορηγήθηκε και παρακολούθηθηκαν για μέχρι και 27 μήνες. Οι ανταποκρίσεις διατηρούνταν σε όλες τις φάσεις της ΧΜΛ και της Ph+ ΟΛΛ.

Διεξήχθησαν τέσσερις κλινικές μελέτες ενός βραχίονα, μη ελεγχόμενες, ανοικτές, Φάσης II για να ορισθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δασατινίμης σε ασθενείς με ΧΜΛ σε φάση χρόνια, ταχέως εξελισσόμενη ή μυελογενούς βλαστικής φάσης, που ήταν είτε ανθεκτικοί ή με δυσανεξία στην ιματινίμη. Μία τυχαίοποιημένη μη συγκριτική μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς χρόνιας φάσης που απέτυχαν στην αρχική θεραπεία με 400 ή 600 mg ιματινίμης. Η δόση έναρξης δασατινίμης ήταν 70 mg δασατινίμης δύο φορές ημερησίως. Μεταβολές της δόσης επιτράπησαν για τη βελτίωση της δράσης ή την αντιμετώπιση της τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.2).

Διεξήχθησαν δύο τυχαίοποιημένες ανοικτές μελέτες Φάσης III για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της δασατινίμης χορηγούμενου μία φορά ημερησίως, σε σύγκριση με

δασατινίμπη χορηγούμενου δύο φορές ημερησίως. Επιπλέον διεξήχθη μία ανοιχτή, τυχαιοποιημένη, συγκριτική μελέτη Φάσης III σε ενήλικες ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνια φάση ΧΜΛ.

Η αποτελεσματικότητα της δασατινίμπης βασίζεται σε αιματολογικά και κυτταρογενετικά ποσοστά ανταπόκρισης.

Η διάρκεια της ανταπόκρισης και τα εκτιμώμενα ποσοστά επιβίωσης παρέχουν επιπλέον αποδείξεις του κλινικού οφέλους της δασατινίμπης.

Συνολικά αξιολογήθηκαν 2.712 ασθενείς σε κλινικές μελέτες: από αυτούς το 23% ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών και το 5% ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών.

Χρόνια φάση της ΧΜΛ - Προσφάτως διαγνωσθείσα

Μία διεθνής ανοικτή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη Φάσης III διεξήχθη σε ενήλικες ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνια φάση ΧΜΛ. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε δασατινίμπη 100 mg μία φορά ημερησίως ή ιματινίμπη 400 mg μία φορά ημερησίως. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό επιβεβαιωμένης ολόκληρης κυτταρογενετικής ανταπόκρισης (cCCyR) σε 12 μήνες. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλαμβάνουν το χρόνο σε cCCyR (μέτρηση της αντοχής της ανταπόκρισης), το χρόνο μέχρι την cCCyR, ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (MMR), τον χρόνο μέχρι το MMR, επιβίωση χωρίς επιδείνωση (PFS) και την συνολική επιβίωση (OS). Άλλα σχετικά δεδομένα αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν CCyR και συνολικά ποσοστά μοριακής ανταπόκρισης (CMR). Η μελέτη συνεχίζεται.

Συνολικά 519 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα θεραπείας: 259 στη δασατινίμπη και 260 στην ιματινίμπη. Τα χαρακτηριστικά της έναρξης ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας σε σχέση με την ηλικία (η διάμεση ηλικία ήταν 46 ετών για την ομάδα της δασατινίμπης και 49 ετών για την ομάδα της ιματινίμπης με 10% και 11% των ασθενών 65 ετών ή άνω, αντιστοίχως), το φύλο (γυναίκες 44% και 37% αντιστοίχως), και τη φυλή (Λευκή 51% και 55%, Ασιατική 42% και 37% αντιστοίχως). Στην έναρξη, η κατανομή της κλίμακας Hasford ήταν παρόμοια στις ομάδες θεραπείας δασατινίμπης και ιματινίμπης (χαμηλός κίνδυνος: 33% και 34%, μέτριος κίνδυνος: 48% και 47%, υψηλός κίνδυνος: 19% και 19% αντιστοίχως).

Με ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών, το 85% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της δασατινίμπης και 81% που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της ιματινίμπης ελάμβαναν ακόμα θεραπεία πρώτης γραμμής. Η διακοπή μέσα σε 12 μήνες λόγω της επιδείνωσης της νόσου συνέβη στο 3% των ασθενών που λάμβανε θεραπεία με δασατινίμπη και 5% των ασθενών που λάμβανε θεραπεία με ιματινίμπη.

Με ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών, το 60% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της δασατινίμπης και το 63% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της ιματινίμπης ελάμβαναν ακόμα θεραπεία πρώτης γραμμής. Η διακοπή μέσα σε 60 μήνες λόγω της επιδείνωσης της νόσου συνέβη στο 11% των ασθενών που λάμβανε θεραπεία με δασατινίμπη και 14% των ασθενών που λάμβανε θεραπεία με ιματινίμπη.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Ένα στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών στην ομάδα δασατινίμπης πέτυχε ένα cCCyR σε σχέση με τους ασθενείς στην ομάδα ιματινίμπης μέσα στους πρώτους 12 μήνες της θεραπείας. Η αποτελεσματικότητα της δασατινίμπης αποδείχθηκε σταθερά σε όλες τις διάφορες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, του φύλου, της φυλής και της έναρξης της κλίμακας Hasford.

Πίνακας 9: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από μία μελέτη φάσης 3 σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με χρόνια φάση ΧΜΛ

	dasatinib n= 259	imatinib n= 260	p-value
Ποσοστά ανταπόκρισης (95% CI)			
Κυτταρογενετική ανταπόκριση σε 12 μήνες			
cCCyR ^a	76,8% (71,2-81,8)	66,2% (60,1-71,9)	p < 0,007*
CCyR ^β	85,3% (80,4-89,4)	73,5% (67,7-78,7)	—
σε 24 μήνες			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	—
CCyR ^β	87,3%	82,3%	—
σε 36 μήνες			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	—
CCyR ^β	88,0%	83,5%	—
σε 48 μήνες			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	—
CCyR ^β	87,6%	83,8%	—
σε 60 μήνες			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	—
CCyR ^β	88,0%	83,8%	—
Μείζων μοριακή ανταπόκριση^γ			
12 μήνες	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p < 0,00003*
24 μήνες	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	—
36 μήνες	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	—
48 μήνες	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	—
60 μήνες	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p = 0,0021
Ποσοστό κινδύνου (HR)			
σε 12 μήνες (99,99% CI)			
Χρόνος έως cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p < 0,0001*
Χρόνος έως MMR	2,01 (1,2-3,4)		p < 0,0001*
Αντοχή της cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p < 0,035
σε 24 μήνες (95% CI)			
Χρόνος έως cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		—
Χρόνος έως MMR	1,69 (1,34-2,12)		—
Αντοχή της cCCyR	0,77 (0,55-1,10)		—
σε 36 μήνες (95% CI)			
Χρόνος έως cCCyR	1,48 (1,22-1,80)		—
Χρόνος έως MMR	1,59 (1,28-1,99)		—
Αντοχή της cCCyR	0,77 (0,53-1,11)		—
σε 48 μήνες (95% CI)			
Χρόνος έως cCCyR	1,45 (1,20-1,77)		—
Χρόνος έως MMR	1,55 (1,26-1,91)		—
Αντοχή της cCCyR	0,81 (0,56-1,17)		—
σε 60 μήνες (95% CI)			
Χρόνος έως cCCyR	1,46 (1,20-1,77)		p = 0,0001
Χρόνος έως MMR	1,54 (1,25-1,89)		p < 0,0001
Αντοχή της cCCyR	0,79 (0,55-1,13)		p = 0,1983

^a Επιβεβαιωμένη ολοκληρωμένη κυτταρογενετική ανταπόκριση (cCCyR) ορίζεται ως η ανταπόκριση που αναφέρεται σε δύο συνεχόμενες περιπτώσεις (τουλάχιστον με διαφορά 28 ημερών).

^β Ολοκληρωμένη κυτταρογενετική ανταπόκριση (cCCyR) βασίζεται σε μία αξιολόγηση κυτταρογενετικής ανταπόκρισης μυελού των οστών.

^γ Η μείζων μοριακή ανταπόκριση (σε οποιαδήποτε στιγμή) ορίστηκε ως ποσοστά BCR-ABL ≤ 0,1% σε σχέση με RQ-PCR σε δείγματα περιφερικού αίματος σύμφωνα με τα πρότυπα του Διεθνούς συστήματος μονάδας μέτρησης. Αυτά είναι αθροιστικά ποσοστά που αντιπροσωπεύουν την ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης για το δηλωμένο χρονοδιάγραμμα.

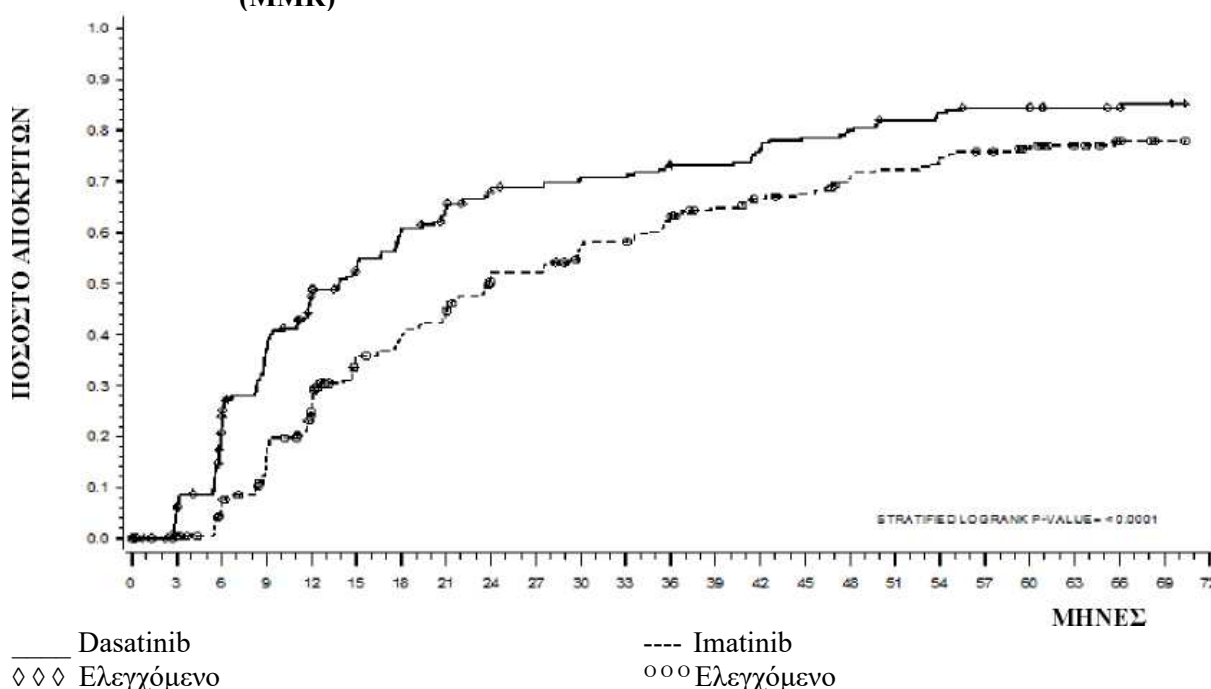
* Προσαρμοσμένο για τον Βαθμό Hasford και σημειωμένη στατιστική σημαντικότητα σε προκαθορισμένο επίπεδο σημαντικότητας.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης

Μετά από 60 μήνες διάρκεια παρακολούθησης, ο διάμεσος χρόνος στο cCCyR ήταν 3,1 μήνες στην ομάδα δασατινίμης και 5,8 μήνες στην ομάδα ιματινίμης σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο CCyR. Ο διάμεσος χρόνος στην MMR μετά από 60 μήνες διάρκεια παρακολούθησης ήταν 9,3 μήνες στην ομάδα δασατινίμης και 15,0 μήνες στην ομάδα ιματινίμης σε ασθενείς με MMR. Τα αποτελέσματα αυτά συμβαδίζουν με αυτά που φαίνονται στους 12, 24 και 36 μήνες.

Ο χρόνος έως τη MMR παρουσιάζεται γραφικά στο Σχεδιάγραμμα 1. Ο χρόνος έως τη MMR ήταν σταθερά μικρότερος στους ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που έλαβαν ιματινίμη.

Σχεδιάγραμμα 1: Εκτίμηση Kaplan-Meier για το χρόνο μέχρι τη μείζονα μοριακή ανταπόκριση (MMR)

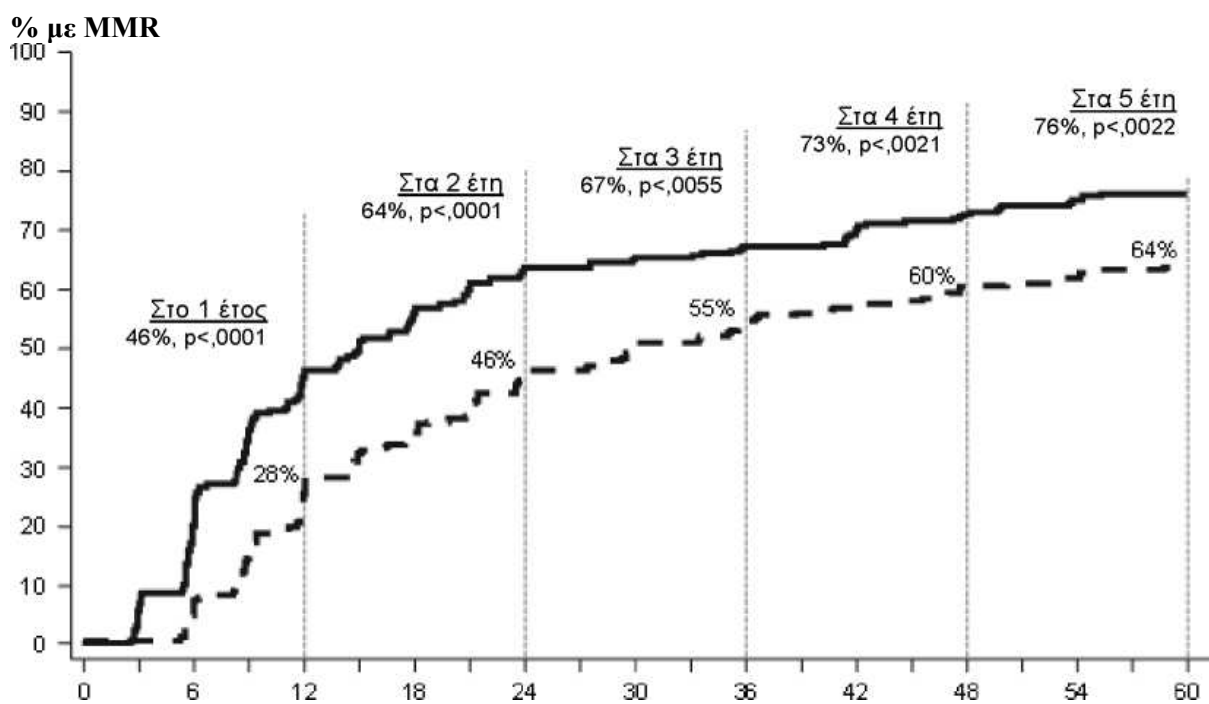


ΟΜΑΔΑ	# ΑΠΟΚΡΙΤΕΣ / # ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΟΙ	ΠΟΣΟΣΤΟ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (95% CI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib έναντι imatinib		1,54 (1,25 - 1,89)

Τα ποσοστά των cCCyR στις ομάδες θεραπείας δασατινίμης και ιματινίμης, αντιστοίχως, μέσα σε 3 μήνες (54% και 30%), 6 μήνες (70% και 56%), 9 μήνες (75% και 63%) 24 μήνες (80% και 74%), 36 μήνες (83% και 77%), 48 μήνες (83% και 79%) και 60 μήνες (83% και 79%) ήταν σύμφωνα με τον πρωταρχικό καταληκτικό σημείο. Τα ποσοστά της MMR στις ομάδες θεραπείας δασατινίμης και ιματινίμης, αντιστοίχως, μέσα σε 3 μήνες (8% και 0,4%), 6 μήνες (27% και 8%), 9 μήνες (39% και 18%), 12 μήνες (46% και 28%) 24 μήνες (64% και 46%), 36 μήνες (67% και 55%), 48 μήνες (73% και 60%) και 60 μήνες (76% και 64%) ήταν επίσης σύμφωνα με τον πρωταρχικό καταληκτικό σημείο.

Τα ποσοστά της MMR ανά συγκεκριμένο χρονικό σημείο παρουσιάζονται γραφικά στο Σχεδιάγραμμα 2. Τα ποσοστά της MMR ήταν σταθερά υψηλότερα στους ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που έλαβαν ιματινίμη

Σχεδιάγραμμα 2: Ποσοστά MMR με την πάροδο του χρόνου - όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς σε μία φάση 3 μελέτη ασθενών με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ



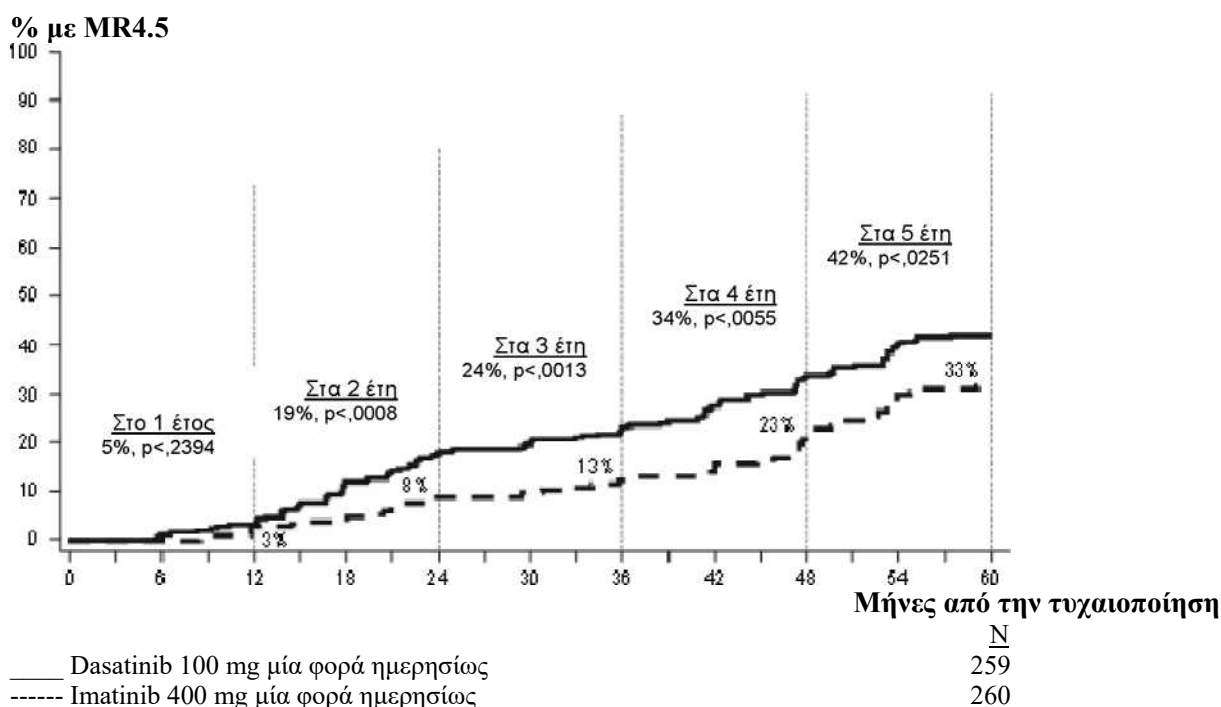
Μήνες από την τυχαιοποίηση

	N
_____ Dasatinib 100 mg μία φορά ημερησίως	259
----- Imatinib 400 mg μία φορά ημερησίως	260

Η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν ποσοστό BCR-ABL $\leq 0,01\%$ (4 φορές λογαριθμική μείωση) σε οποιαδήποτε στιγμή ήταν υψηλότερη στην ομάδα της δασατινίμης σε σχέση με την ομάδα της ιματινίμης (54,1% έναντι 45%). Η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν ποσοστό BCR-ABL $\leq 0,0032\%$ (4,5 φορές λογαριθμική μείωση) σε οποιαδήποτε στιγμή ήταν υψηλότερη στην ομάδα της δασατινίμης σε σχέση με την ομάδα της ιματινίμης (44% έναντι 34%).

Τα ποσοστά MR4.5 με την πάροδο του χρόνου παρουσιάζονται γραφικά στο Σχεδιάγραμμα 3. Τα ποσοστά MR4.5 με την πάροδο του χρόνου ήταν σταθερά υψηλότερα στους ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που έλαβαν ιματινίμη.

Σχεδιάγραμμα 3: Ποσοστά MR4.5 με την πάροδο του χρόνου - όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς σε μία φάση 3 μελέτη ασθενών με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ



Το ποσοστό MMR σε οποιαδήποτε στιγμή σε κάθε ομάδα κινδύνου όπως προσδιορίστηκε από την κλίμακα Hasford ήταν υψηλότερο στην ομάδα της δασατινίμης σε σχέση με την ομάδα της ιματινίμης (χαμηλός κίνδυνος: 90% και 69%, μέτριος κίνδυνος: 71% και 65%, υψηλός κίνδυνος 67% και 54% αντιστοίχως).

Σε μία πρόσθετη ανάλυση, περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν αγωγή δασατινίμης (84%) πέτυχαν πρώιμη μοριακή ανταπόκριση (που ορίζεται ως επίπεδα BCR-ABL $\leq 10\%$ στους 3 μήνες) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν ιματινίμης (64%). Οι ασθενείς που πέτυχαν πρώιμη μοριακή ανταπόκριση είχαν χαμηλότερο κίνδυνο μετάλλαξης, υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης χωρίς επιδείνωση (PFS) και υψηλότερο ποσοστό συνολικής επιβίωσης (OS), όπως εμφανίζεται στον Πίνακα 10.

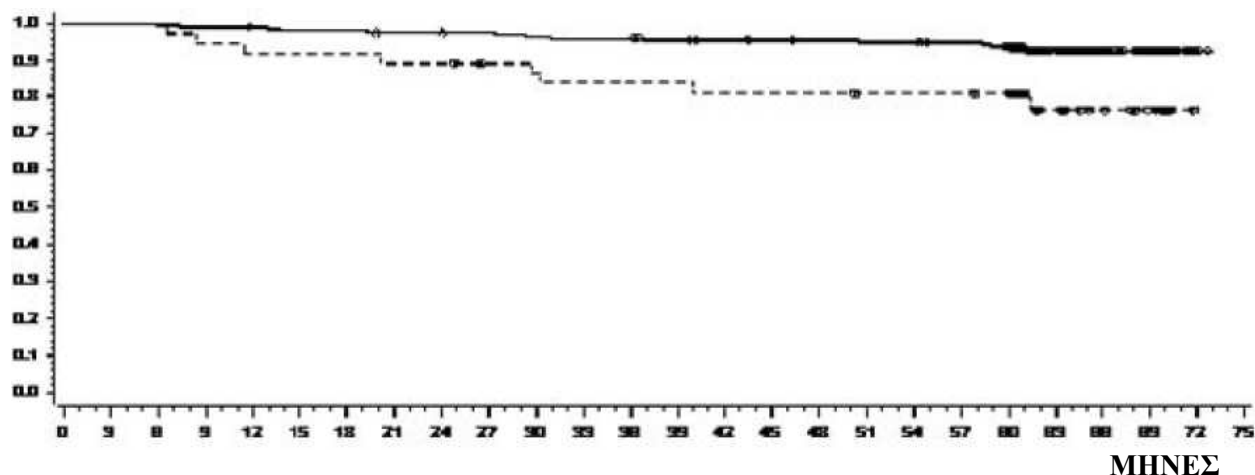
Πίνακας 10: Ασθενείς που έλαβαν dasatinib με BCR-ABL $\leq 10\%$ και $> 10\%$ στους 3 μήνες

Dasatinib N = 235	Ασθενείς με BCR-ABL $\leq 10\%$ στους 3 μήνες	Ασθενείς με BCR-ABL $> 10\%$ στους 3 μήνες
Αριθμός ασθενών (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Μετάλλαξη στους 60 μήνες, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Ποσοστό της PFS στους 60 μήνες (95% CI)	92,0% (89,6, 95,2)	73,8% (52,0, 86,8)
Ποσοστό της OS στους 60 μήνες (95% CI)	93,8% (89,3, 96,4)	80,6% (63,5, 90,2)

Το ποσοστό OS ανά συγκεκριμένο χρονικό σημείο παρουσιάζεται γραφικά στο Σχεδιάγραμμα 4. Το ποσοστό OS ήταν σταθερά υψηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη και πέτυχαν επίπεδα BCR-ABL $\leq 10\%$ στους 3 μήνες σε σχέση με εκείνους που δεν πέτυχαν τα ίδια επίπεδα.

Σχεδιάγραμμα 4: Διάγραμμα - ορόσημο της συνολικής επιβίωσης για το dasatinib βάσει του επιπέδου της BCR-ABL ($\leq 10\%$ ή $> 10\%$) στους 3 μήνες σε μία φάση 3 μελέτη προσφάτως διαγνωσθέντων ασθενών με χρόνιας φάσης ΧΜΛ

ΠΟΣΟΣΤΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΕΝ ΖΩΗ



Ασθενείς σε κίνδυνο

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

— ≤10%

◇◇◇ Ελεγχόμενο

---- >10%

○○○ Ελεγχόμενο

ΟΜΑΔΑ	# ΘΑΝΑΤΩΝ / # Ασθενών	ΔΙΑΜΕΣΗ ΤΙΜΗ (95% CI)	ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ
≤10%	14/198	.(. - .)	
>10%	8/37	.(. - .)	0,29 (0,12 - 0,69)

Ως επιδείνωση της νόσου ορίστηκε η αύξηση των λευκοκυττάρων παρά την κατάλληλη θεραπευτική χορήγηση, η απώλεια της CHR, της μερικής CyR ή της CCyR, ή η επιδείνωση σε ταχέως εξελισσόμενη ή βλαστική φάση, ή ο θάνατος. Η εκτίμηση για το 60μηνο ποσοστό PFS ήταν 88,9% (CI: 84%-92,4%) και για τις δύο ομάδες θεραπείας με δασατινίμη και ιματινίμη. Στους 60 μήνες, η μετάλλαξη σε ταχέως εξελισσόμενη ή βλαστική φάση εκδηλώθηκε σε λιγότερους ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη (n = 8: 3%) σε σχέση με αυτούς που έλαβαν ιματινίμη (n = 15: 5,8%). Το εκτιμώμενο ποσοστό 60μηνης επιβίωσης για τους ασθενείς που έλαβαν δασατινίμη και ιματινίμη ήταν 90,9% (CI: 86,6%-93,8%) και 89,6% (CI: 85,2%-92,8%), αντιστοίχως. Δεν υπήρχε διαφορά στην OS (HR 1,01, 95% CI: 0,58-1,73, p= 0,9800) και την PFS (HR 1,00, 95% CI: 0,58-1,72, p = 0,9998) μεταξύ της δασατινίμης και της ιματινίμης.

Σε ασθενείς που αναφέρουν επιδείνωση της νόσου ή διακοπή της θεραπείας με δασατινίμη ή με ιματινίμη, η αλληλουχία BCR-ABL έγινε σε δείγματα αίματος ασθενών όπου αυτά είναι διαθέσιμα. Παρόμοια ποσοστά μεταλλάξεων παρατηρήθηκαν και στα δύο σκέλη της θεραπείας. Οι μεταλλάξεις που ανιχνεύθηκαν στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με δασατινίμη ήταν T315I, F317I/L και V299L. Ένα διαφορετικό φάσμα μετάλλαξης ανιχνεύθηκε στο σκέλος της θεραπείας με ιματινίμη. Η δασατινίμη δεν φαίνεται να είναι ενεργή κατά της μετάλλαξης T315I, με βάση *in vitro* δεδομένα.

Χρόνια φάση της ΧΜΑ - Αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με ιματινίμη

Δύο κλινικές μελέτες διεξήχθησαν σε ασθενείς ανθεκτικούς ή με δυσανεξία στην ιματινίμη. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο για την αποτελεσματικότητα σε αυτές τις μελέτες ήταν η Μείζων Κυτταρογενετική Ανταπόκριση (Major Cytogenetic Response - MCyR).

Μελέτη 1

Μία ανοικτή, τυχαιοποιημένη, μη συγκριτική πολυκεντρική μελέτη, διεξήχθη σε ασθενείς που απέτυχαν στην αρχική θεραπεία με 400 ή 600 mg ιματινίμπης. Τυχαιοποιήθηκαν (2:1) σε είτε δασατινίμπη (70 mg δύο φορές ημερησίως) ή ιματινίμπη (400 mg δύο φορές ημερησίως). Εφόσον οι ασθενείς έδειχναν σημεία επιδείνωσης της νόσου ή δυσανεξία που δεν μπορούσε να αντιμετωπισθεί με προσαρμογή της δόσης, επιτράπη η μετάβαση στο βραχίονα της εναλλακτικής θεραπείας. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η MCyR σε 12 εβδομάδες. Υπάρχουν αποτελέσματα για 150 ασθενείς: 101 τυχαιοποιήθηκαν στη δασατινίμπη και 49 στην ιματινίμπη (όλοι με αντίσταση στην ιματινίμπη). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση στη τυχαιοποίηση ήταν 64 μήνες για την ομάδα της δασατινίμπης και 52 μήνες για την ομάδα της ιματινίμπης.

Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε εκτενής θεραπεία εκ των προτέρων. Προηγούμενη πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (CHR) στην ιματινίμπη επετεύχθη στο 93% του συνολικού πληθυσμού. Προηγούμενη MCyR στην ιματινίμπη επετεύχθη στο 28% και 29% των ασθενών στους βραχίονες της δασατινίμπης και της ιματινίμπης, αντιστοίχως.

Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 23 μήνες για την δασατινίμπη (με το 44% των ασθενών σε θεραπεία για > 24 μήνες έως σήμερα) και 3 μήνες για την ιματινίμπη (με το 10% των ασθενών σε θεραπεία για > 24 μήνες έως σήμερα). Ενενήντα τρία τοις εκατό των ασθενών στον βραχίονα της δασατινίμπης και 82% των ασθενών στο βραχίονα της ιματινίμπης πέτυχαν CHR πριν από τη μετάβαση.

Στους 3 μήνες παρουσιάστηκε MCyR πιο συχνά στο βραχίονα της δασατινίμπης (36%) απ' ό,τι στο βραχίονα της ιματινίμπης (29%). Είναι αξιοσημείωτο ότι 22% των ασθενών ανέφερε πλήρη κυτταρογενετική ανταπόκριση (CCyR) στο βραχίονα της δασατινίμπης ενώ μόνο 8% πέτυχαν μία CCyR στο βραχίονα της ιματινίμπης. Με θεραπεία μεγαλύτερης διάρκειας και παρακολούθηση (διάμεση διάρκεια 24 μηνών), MCyR επετεύχθη στο 53% των ασθενών που έλαβαν δασατινίμπη (CCyR στο 44%) και στο 33% των ασθενών που έλαβαν ιματινίμπη (CCyR στο 38%) πριν τη μετάβαση. Μεταξύ των ασθενών που είχαν λάβει 400 mg ιματινίμπης πριν την ένταξη στη μελέτη, MCyR επετεύχθη στο 61% των ασθενών στο βραχίονα της δασατινίμπης και στο 50% στο βραχίονα της ιματινίμπης.

Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier, το ποσοστό των ασθενών που διατήρησαν τη MCyR για 1 έτος ήταν 92% (95% CI: [85%-100%]) για την δασατινίμπη (CCyR 97%, 95% CI: [92%-100%]) και 74% (95% CI: [49%-100%]) για την ιματινίμπη (CCyR 100%). Το ποσοστό των ασθενών που διατήρησαν τη MCyR για 18 μήνες ήταν 90% (95% CI: [82%-98%]) για την δασατινίμπη (CCyR 94%, 95% CI: [87%-100%]) και 74% (95% CI: [49%-100%]) για την ιματινίμπη (CCyR 100%).

Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier, το ποσοστό των ασθενών που είχαν επιβίωση χωρίς επιδείνωση (progression-free survival, PFS) για 1 έτος ήταν 91% (95% CI: [85%-97%]) για την δασατινίμπη και 73% (95% CI: [54%-91%]) για την ιματινίμπη. Το ποσοστό των ασθενών που είχαν PFS για 2 έτη ήταν 86% (95% CI: [78%-93%]) για την δασατινίμπη και 65% (95% CI: [43%-87%]) για την ιματινίμπη.

Συνολικά το 43% των ασθενών στο βραχίονα της δασατινίμπης, και το 82% στο βραχίονα της ιματινίμπης παρουσίασαν θεραπευτική αποτυχία, οριζόμενη ως εξέλιξη της νόσου ή μετάβαση στην άλλη θεραπεία (έλλειψη ανταπόκρισης, δυσανεξία στο υπό μελέτη φαρμακευτικό προϊόν, κ.λπ.).

Η συχνότητα μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (οριζόμενη ως BCR-ABL/μεταγραφές ελέγχου $\leq 0,1\%$ με RQ-PCR σε περιφερικά δείγματα αίματος) πριν τη μετάβαση ήταν 29% για την δασατινίμπη και 12% για την ιματινίμπη.

Μελέτη 2

Μία ανοικτή, ενός βραχίονα, πολυκεντρική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς ανθεκτικούς ή με δυσανεξία στην ιματινίμπη (δηλαδή ασθενείς που παρουσίασαν σημαντική τοξικότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιματινίμπη που καθιστούσε αδύνατη περαιτέρω θεραπεία).

Συνολικά 387 ασθενείς έλαβαν δασατινίμπη 70 mg δύο φορές ημερησίως (288 ανθεκτικοί και 99 με δυσανεξία). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι την έναρξη της θεραπείας ήταν 61 μήνες. Η πλειονότητα των ασθενών (53%) είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ιματινίμπη για περισσότερο από 3 χρόνια. Οι περισσότεροι ανθεκτικοί ασθενείς (72%) είχαν λάβει > 600 mg ιματινίμπη. Επιπλέον

της ιματινίμης, το 35% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, το 65% είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ιντερφερόνη, και το 10% είχαν δεχθεί προηγούμενη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων. Τριάντα οκτώ τοις εκατό των ασθενών είχαν μεταλλάξεις κατά την έναρξη που ήταν γνωστό ότι παραπέμπουν σε αντίσταση στην ιματινίμη. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με τη δασατινίμη ήταν 24 μήνες με το 51% των ασθενών να έχει λάβει θεραπεία για > 24 μήνες έως σήμερα. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας αναφέρονται στον Πίνακα 11. MCyR επετεύχθη σε 55% των ανθεκτικών στην ιματινίμη ασθενών και στο 82% των ασθενών με δυσανεξία στην ιματινίμη. Με μία κατ' ελάχιστον παρακολούθηση για 24 μήνες, 21 από τους 240 ασθενείς που είχαν πετύχει MCyR είχαν εξελιχθεί και η διάμεση διάρκεια της MCyR δεν είχε επιτευχθεί.

Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier, 95% (95% CI: [92%-98%]) των ασθενών διατήρησαν τη MCyR για 1 έτος και 88% (95% CI: [83%-93%]) διατήρησαν τη MCyR για 2 έτη. Το ποσοστό των ασθενών που διατήρησαν τη CCyR για 1 έτος ήταν 97% (95% CI: [94%-99%]) και για 2 έτη 90% (95% CI: [86%-95%]). Σαράντα δύο τοις εκατό των ανθεκτικών στην ιματινίμη ασθενών χωρίς προηγούμενη MCyR στην ιματινίμη (n= 188) επέτυχαν MCyR με τη δασατινίμη. Υπήρχαν 45 διαφορετικές μεταλλάξεις BCR-ABL στο 38% των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη. Πλήρης αιματολογική ανταπόκριση ή MCyR επετεύχθη σε ασθενείς που είχαν ποικιλία μεταλλάξεων BCR-ABL συσχετιζόμενες με αντοχή στην ιματινίμη εκτός της T315I. Τα ποσοστά MCyR στα 2 έτη ήταν παρόμοια ανεξαρτήτως εάν οι ασθενείς είχαν αρχική μετάλλαξη BCR-ABL, μετάλλαξη P-loop, ή καμιά (63%, 61% και 62% αντίστοιχα).

Μεταξύ των ανθεκτικών στην ιματινίμη ασθενών, το εκτιμώμενο ποσοστό PFS ήταν 88% (95% CI: [84%-92%]) στο 1 έτος και 75% (95% CI: [69%-81%]) στα 2 έτη. Μεταξύ των ασθενών με δυσανεξία στην ιματινίμη, το εκτιμώμενο ποσοστό PFS ήταν 98% (95% CI: [95%-100%]) στο 1 έτος και 94% (95% CI: [88%-99%]) στα 2 έτη.

Το ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης στους 24 μήνες ήταν 45% (35% για τους ανθεκτικούς στην ιματινίμη ασθενείς και 74% για τους ασθενείς με δυσανεξία στην ιματινίμη).

Ταχέως εξελισσόμενη φάση της ΧΜΛ

Μία ανοικτή, ενός βραχίονα, πολυκεντρική μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς με δυσανεξία ή ανθεκτικούς στην ιματινίμη. Συνολικά 174 ασθενείς έλαβαν τη δασατινίμη 70 mg δύο φορές ημερησίως (161 ανθεκτικοί και 13 με δυσανεξία στην ιματινίμη). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι την έναρξη της θεραπείας ήταν 82 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με τη δασατινίμη ήταν 14 μήνες με το 31% των ασθενών στη θεραπεία για > 24 μήνες μέχρι σήμερα. Το ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (που εκτιμήθηκε σε 41 ασθενείς με CCyR) ήταν 46% στους 24 μήνες. Περαιτέρω δεδομένα αποτελεσματικότητας αναφέρονται στον Πίνακα 11.

Μυελογενής βλαστικής φάσης της ΧΜΛ

Μία ανοικτή, ενός βραχίονα, πολυκεντρική μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς με δυσανεξία ή ανθεκτικούς στην ιματινίμη. Συνολικά 109 ασθενείς έλαβαν τη δασατινίμη 70 mg δύο φορές ημερησίως (99 ανθεκτικοί και 10 με δυσανεξία στην ιματινίμη). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι την έναρξη της θεραπείας ήταν 48 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με τη δασατινίμη ήταν 3,5 μήνες με το 12% των ασθενών στη θεραπεία για > 24 μήνες μέχρι σήμερα. Το ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (που εκτιμήθηκε σε 19 ασθενείς με CCyR) ήταν 68% στους 24 μήνες. Περαιτέρω δεδομένα αποτελεσματικότητας αναφέρονται στον Πίνακα 11.

Λεμφοειδής βλαστικής φάσης της ΧΜΛ και της Ph+ ΟΛΛ

Μία ανοικτή, ενός βραχίονα, πολυκεντρική μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς με λεμφοειδή βλαστική φάση της ΧΜΛ ή της Ph+ ΟΛΛ, που ήταν ανθεκτικοί ή με δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με ιματινίμη. Συνολικά 48 ασθενείς με λεμφοειδή βλαστική ΧΜΛ έλαβαν την δασατινίμη 70 mg δύο φορές ημερησίως (42 ανθεκτικοί και 6 με δυσανεξία στην ιματινίμη). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι την έναρξη της θεραπείας ήταν 28 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με τη δασατινίμη ήταν 3 μήνες με το 2% των ασθενών στη θεραπεία για > 24 μήνες μέχρι σήμερα. Το ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (σύνολο 22 ασθενών με CCyR) ήταν 50% στους 24 μήνες. Επιπλέον 46 ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ έλαβαν δασατινίμη 70 mg δύο φορές ημερησίως (44 ανθεκτικοί και 2 με δυσανεξία στην ιματινίμη). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι την έναρξη της

θεραπείας ήταν 18 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με τη δασατινίμη ήταν 3 μήνες με το 7% των ασθενών στη θεραπεία για > 24 μήνες μέχρι σήμερα. Το ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (σύνολο 25 ασθενών με CCyR) ήταν 52% στους 24 μήνες. Περαιτέρω δεδομένα αποτελεσματικότητας αναφέρονται στον Πίνακα 11. Αξιοσημείωτο είναι ότι οι μείζονες αιματολογικές ανταποκρίσεις (MaHR) επετεύχθησαν γρήγορα (οι περισσότερες εντός 35 ημερών για την πρώτη χορήγηση δασατινίμης για τους ασθενείς με λεμφοειδή βλαστική ΧΜΛ, και εντός 55 ημερών για τους ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ).

Πίνακας 11: Αποτελεσματικότητα σε κλινικές μελέτες φάσης II ενός βραχίονα του dasatinib^a

	Χρόνια (n= 387)	Ταχέως εξελισσόμενη (n= 174)	Μυελογενής βλαστική (n= 109)	Λεμφοειδής βλαστική (n= 48)	Ph+ ΟΛΛ (n= 46)
Αιματολογική ανταπόκριση^b (%)					
MaHR (95% CI)	n/a	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
CHR (95% CI)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Διάρκεια MaHR (%), εκτιμήσεις Kaplan-Meier)					
1 έτος	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 έτη	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Κυτταρογενετική ανταπόκριση^γ (%)					
MCyR (95% CI)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95% CI)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Επιβίωση (%), εκτιμήσεις Kaplan-Meier)					
Ελεύθερη επιδείνωσης					
1 έτος	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 έτη	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Συνολική					
1 έτος	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 έτη	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Τα στοιχεία που περιγράφονται σε αυτόν πίνακα είναι από μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε μία δόση έναρξης των 70 mg δύο φορές ημερησίως. Βλ. παράγραφο 4.2 για την συνιστώμενη αρχική δόση.

^a Οι αριθμοί με έντονη γραμματοσειρά είναι αποτελέσματα πρωτεύοντων καταληκτικών σημείων.

^b Κριτήρια αιματολογικής ανταπόκρισης (όλες οι ανταποκρίσεις επιβεβαιώθηκαν μετά από 4 εβδομάδες): Μείζων αιματολογική ανταπόκριση: (MaHR) = πλήρης αιματολογική ανταπόκριση + απουσία ενδείξεων λευχαμίας (NEL).

CHR (χρόνια ΧΜΛ): Λευκοκύτταρα (WBC) ≤ καθιερωμένου ULN, αιμοπετάλια < 450.000/mm³, κανένα βλαστικό κύτταρο ή προμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, < 5% μυελοκύτταρα συν μεταμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βασεόφιλα στο περιφερικό αίμα < 20%, και καμιά εξωμυελική συμμετοχή.

CHR (προχωρημένη ΧΜΛ/Ph+ ΟΛΛ): WBC ≤ καθιερωμένου ULN, ANC ≥ 1.000/mm³, αιμοπετάλια ≥ 100.000/mm³, κανένα βλαστικό κύτταρο ή προμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών ≤ 5%, < 5% μυελοκύτταρα συν μεταμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βασεόφιλα στο περιφερικό αίμα < 20%, και καμιά εξωμυελική συμμετοχή.

NEL: τα ίδια κριτήρια όπως και για τη CHR αλλά ANC ≥ 500/mm³ και < 1.000/mm³, ή αιμοπετάλια ≥ 20.000/mm³ και ≤ 100.000/mm³.

^γ Κριτήρια αιματολογικής ανταπόκρισης: πλήρης (0% Ph+ μεταφάσεις) ή μερική (> 0%-35%). Η μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση (MCyR) (0%-35%) συνδυάζει αμφοτέρως πλήρη και μερική ανταπόκριση. n/a = δεν εφαρμόζεται, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ULN = άνω όριο διαστήματος των φυσιολογικών τιμών.

Η εξέλιξη των ασθενών με μεταμόσχευση μυελού των οστών μετά τη θεραπεία με dasatinib δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως.

Κλινικές μελέτες Φάσης III σε ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια, ταχέως εξελισσόμενη, ή μυελογενή βλαστική φάση και Ph+ ΟΛΛ που ήταν ανθεκτικοί ή με δυσανεξία στο imatinib

Διεξήχθησαν δύο τυχαίοποιημένες ανοιχτές κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της

αποτελεσματικότητας της δασατινίμης χορηγούμενης μία φορά ημερησίως, σε σύγκριση με δασατινίμη χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως. Τα αποτελέσματα που περιγράφονται κατωτέρω βασίζονται σε ελάχιστη παρακολούθηση 2 ετών και 7 ετών μετά την έναρξη θεραπείας με δασατινίμη.

Μελέτη 1

Στη μελέτη σε ΧΜΛ χρόνιας φάσης, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση (MyCR) σε ασθενείς ανθεκτικούς στην ιματινίμη. Το κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η MyCR ανά επίπεδο συνολικής ημερήσιας δόσης σε ασθενείς ανθεκτικούς στην ιματινίμη. Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τη διάρκεια της MyCR, την PFS, και τη συνολική επιβίωση. Ένα σύνολο 670 ασθενών, από τους οποίους 497 ήταν ανθεκτικοί στην ιματινίμη, τυχαιοποιήθηκε σε ομάδες των 100 mg δασατινίμης μία φορά ημερησίως, 140 mg μία φορά ημερησίως, 50 mg δύο φορές ημερησίως, ή 70 mg δύο φορές ημερησίως. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας για όλους τους ασθενείς που εξακολουθούν να βρίσκονται υπό αγωγή με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 5 ετών (n=205) ήταν 59 μήνες (εύρος 28-66 μήνες). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας για όλους τους ασθενείς στα 7 έτη παρακολούθησης ήταν 29,8 μήνες (εύρος < 1– 92,9 μήνες).

Αποτελεσματικότητα επιτεύχθηκε σε όλες τις ομάδες θεραπείας με δασατινίμη, όπου το σχήμα χορήγησης μίας φορές ημερησίως παρουσίασε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα (μη κατωτερότητα) με το σχήμα των δύο φορές ημερησίως, ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (διαφορά MyCR 1,9%, διάστημα εμπιστοσύνης 95% [-6,8% - 10,6%]). Ωστόσο, το σχήμα των 100 mg χορηγούμενων μία φορά ημερησίως επέδειξε βελτιωμένη ασφάλεια και ανοχή. Δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στους Πίνακες 12 και 13.

Πίνακας 12: Αποτελεσματικότητα του dasatinib στη φάσης III μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης: ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ και αντίσταση ή δυσανεξία στο imatinib (αποτελέσματα 2 ετών)^a

Όλοι οι ασθενείς	n=167
Ασθενείς με ανοχή στο imatinib	n=124
Ποσοστό αιματολογικής ανταπόκρισης^β (%) (95% CI)	
CHR	92% (86-95)
Κυτταρογενετική ανταπόκριση^γ (%) (95% CI)	
MCyR	
Όλοι οι ασθενείς	63% (56-71)
Ασθενείς με ανοχή στο imatinib	59% (50-68)
CCyR	
Όλοι οι ασθενείς	50% (42-58)
Ασθενείς με ανοχή στο imatinib	44% (35-53)
Μείζων μοριακή ανταπόκριση σε ασθενείς που πέτυχαν CCyR^δ (%) (95% CI)	
Όλοι οι ασθενείς	69% (58-79)
Ασθενείς με ανοχή στο imatinib	72% (58-83)

^a Τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν για τη ομάδα της συνιστώμενης δόσης έναρξης των 100 mg μία φορά ημερησίως.

^β Κριτήρια αιματολογικής ανταπόκρισης (όλες οι ανταποκρίσεις επιβεβαιώθηκαν μετά από 4 εβδομάδες): Πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (CHR) (χρόνια ΧΜΛ): WBC ≤ καθιερωμένου ULN, αιμοπετάλια <450.000/mm³, απουσία βλαστικών ή προμυελοκυττάρων στο περιφερικό αίμα, <5% μυελοκύτταρα συν μεταμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, <20% βασεόφιλα στο περιφερικό αίμα και απουσία εξωμυελικής συμμετοχής.

^γ Κριτήρια κυτταρογενετικής ανταπόκρισης: πλήρης (0% Ph+ μεταφάσεις) ή μερική (>0%-35%). Η MCyR (0%-35%) συνδυάζει την πλήρη και τη μερική ανταπόκριση.

^δ Κριτήρια μείζονος μοριακής ανταπόκρισης: Ορίζεται ως BCR-ABL/μεταγραφές ελέγχου ≤0,1% σε δείγματα περιφερικού αίματος μέσω RQ-PCR

Πίνακας 13: Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα του dasatinib σε φάσης 3 μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης: ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ και αντίσταση ή δυσανεξία στο imatinib^a

	Ελάχιστη περίοδος παρακολούθησης			
	1 έτος	2 έτη	5 έτη	7 έτη
Μείζων μοριακή ανταπόκριση				
Όλοι οι ασθενείς	M/Δ	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Ασθενείς με ανοχή στο imatinib	M/Δ	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Ασθενείς με δυσανεξία στο imatinib	M/Δ	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Επιβίωση χωρίς επιδείνωση^β				
Όλοι οι ασθενείς	90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Ασθενείς με ανοχή στο imatinib	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Ασθενείς με δυσανεξία στο imatinib	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
Συνολική επιβίωση				
Όλοι οι ασθενείς	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Ασθενείς με ανοχή στο imatinib	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Ασθενείς με δυσανεξία στο imatinib	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

^a Τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν για τη ομάδα της συνιστώμενης δόσης των 100 mg μία φορά ημερησίως.

^β Ως επιδείνωση ορίστηκε η αύξηση του αριθμού των WBC, η απώλεια της CHR ή MCyR, η αύξηση $\geq 30\%$ στις Ph+ μεταφάσεις, η επιβεβαιωμένη νόσος AP/BP ή ο θάνατος. Η PFS αναλύθηκε με βάση την αρχή της πρόθεσης για θεραπεία και οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση για συμβάματα συμπεριλαμβανομένης της επακόλουθης θεραπείας.

Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier, το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν δασατινίμη 100 mg μία φορά ημερησίως και οι οποίοι διατήρησαν MCyR επί 18 μήνες ήταν 93% (95% CI: [88%-98%]).

Η αποτελεσματικότητα εκτιμήθηκε επίσης σε ασθενείς με δυσανεξία στην ιματινίμη. Σ' αυτό τον πληθυσμό ασθενών που λάμβανε 100 mg μία φορά ημερησίως, επιτεύχθηκε MCyR σε 77% και CCyR σε 67%.

Μελέτη 2

Στη μελέτη σε ΧΜΛ προχωρημένης φάσης και Ph+ ΟΛΛ, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μείζων αιματολογική ανταπόκριση (MaHR). Ένα σύνολο 611 ασθενών τυχαιοποιήθηκε είτε σε δασατινίμη 140 mg μία φορά ημερησίως ή 70 mg δύο φορές ημερησίως. Η διάμεση διάρκεια της αγωγής ήταν περίπου 6 μήνες (εύρος 0,03-31 μήνες).

Το σχήμα χορήγησης μίας φορές ημερησίως παρουσίασε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα (μη κατωτερότητα) με το σχήμα των δύο φορές ημερησίως, ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (διαφορά MaHR 0,8%, διάστημα εμπιστοσύνης 95% [-7,1% - 8,7%]). Ωστόσο, το σχήμα των 140 mg χορηγούμενων μία φορά ημερησίως επέδειξε βελτιωμένη ασφάλεια και ανοχή. Τα ποσοστά ανταπόκρισης παρουσιάζονται στον Πίνακα 14.

Πίνακας 14: Αποτελεσματικότητα του dasatinib σε μελέτη φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης: ΧΜΛ προχωρημένης φάσης και Ph+ ΟΛΛ (αποτελέσματα 2 ετών)^α

	Ταχέως εξελισσόμενη (n= 158)	Μυελογενής βλαστική (n= 75)	Λεμφοειδής βλαστική (n= 33)	Ph+ΟΛΛ (n= 40)
MaHR^β	66%	28%	42%	38%
(95% CI)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)
CHR^β	47%	17%	21%	33%
(95% CI)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)
NEL^β	19%	11%	21%	5%
(95% CI)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)
MCyR^γ	39%	28%	52%	70%
(95% CI)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)
CCyR	32%	17%	39%	50%
(95% CI)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(34-66)

^α Τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν για τη ομάδα της συνιστώμενης δόσης των 140 mg μία φορά ημερησίως.

^β Αιματολογικά κριτήρια ανταπόκρισης (όλες οι ανταποκρίσεις επιβεβαιώθηκαν μετά από 4 εβδομάδες): Μείζων αιματολογική ανταπόκριση (MaHR) = πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (CHR) + απουσία ενδείξεων λευχαιμίας (NEL).

CHR: WBC ≤ καθιερωμένου ULN, ANC ≥ 1.000/mm³, αιμοπετάλια ≥ 100.000/mm³, κανένα βλαστικό κύτταρο ή προμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών ≤ 5%, < 5% μυελοκύτταρα συν μεταμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βασεόφιλα στο περιφερικό αίμα < 20%, και καμιά εξωμυελική συμμετοχή.

NEL: ίδια κριτήρια όπως για CHR αλλά ANC ≥ 500/mm³ και < 1.000/mm³, ή αιμοπετάλια ≥ 20.000/mm³ και ≤ 100.000/mm³.

^γ Η MCyR (>0%-35%) συνδυάζει αμφότερες πλήρη (0% Ph+ μεταφάσεις) και μερική ανταπόκριση.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης ULN = άνω όριο διαστήματος φυσιολογικών τιμών

Σε ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη φάσης ΧΜΛ που έλαβαν τη δόση των 140 mg μία φορά ημερησίως, η διάμεση διάρκεια MaHR και η διάμεση συνολική επιβίωση δεν επετεύχθησαν ενώ η διάμεση PFS ήταν 25 μήνες.

Σε ασθενείς με ΧΜΛ μυελογενούς βλαστικής φάσης που έλαβαν τη δόση των 140 mg μία φορά ημερησίως, η διάμεση διάρκεια MaHR ήταν 8 μήνες, η διάμεση PFS ήταν 4 μήνες και η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 8 μήνες. Σε ασθενείς με ΧΜΛ λεμφοειδούς βλαστικής φάσης που έλαβαν τη δόση των 140 mg μία φορά ημερησίως, η διάμεση διάρκεια MaHR ήταν 5 μήνες, η διάμεση PFS ήταν 5 μήνες και η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 11 μήνες.

Σε ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ που έλαβαν τη δόση των 140 mg μία φορά ημερησίως, η διάμεση διάρκεια MaHR ήταν 5 μήνες, η διάμεση PFS ήταν 4 μήνες και η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 7 μήνες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς με ΧΜΛ

Μεταξύ των 130 ασθενών με χρόνιας φάσης ΧΜΛ (ΧΜΛ-CP) που έλαβαν αγωγή σε δύο παιδιατρικές μελέτες, μία Φάσης I, ανοικτή, μη τυχαιοποιημένη μελέτη καθορισμού της δοσολογίας και μία Φάσης II, ανοικτή, μη τυχαιοποιημένη μελέτη, 84 ασθενείς (αποκλειστικά από τη μελέτη Φάσης II) είχαν διαγνωστεί προσφάτως με ΧΜΛ-CP και 46 ασθενείς (17 από τη μελέτη Φάσης I και 29 από τη μελέτη Φάσης II) είχαν αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με ιματινίμη. Ενενήντα επτά από τους 130 παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΜΛ-CP έλαβαν δισκία δασατινίμης 60 mg/m² μία φορά την ημέρα (μέγιστη δόση 100 mg μία φορά την ημέρα για ασθενείς με μεγάλη επιφάνεια σώματος). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Τα κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν: πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση (CCyR), μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση (MCyR) και μείζων μοριακή ανταπόκριση (MMR). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 15.

Πίνακας 15: Αποτελεσματικότητα του dasatinib σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΜΛ-CP. Αθροιστική ανταπόκριση συναρτήσει του χρόνου με βάση την ελάχιστη περίοδο

παρακολούθηση				
	3 μήνες	6 μήνες	12 μήνες	24 μήνες
CCyR (95% CI)				
Προσφάτως διαγνωσθείσα νόσος (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)
Προηγούμενη θεραπεία με 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)
MCyR (95% CI)				
Προσφάτως διαγνωσθείσα νόσος (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)
Προηγούμενη θεραπεία με 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)
MMR (95% CI)				
Προσφάτως διαγνωσθείσα νόσος (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)
Προηγούμενη θεραπεία με 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 Ασθενείς από την παιδιατρική μελέτη Φάσης II με προσφάτως διαγνωσθείσα ΧΜΛ-CP που έλαβαν από στόματος χορηγούμενα δισκία

^b Ασθενείς από τις παιδιατρικές μελέτες Φάσης I και Φάσης II με ΧΜΛ-CP και αντίσταση ή δυσανεξία στο imatinib που έλαβαν από στόματος χορηγούμενα δισκία

Στην παιδιατρική μελέτη Φάσης I, έπειτα από ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 7 ετών, μεταξύ των 17 ασθενών με ΧΜΛ-CP που είχαν αντίσταση ή δυσανεξία στην ιματινίμη, η διάμεση διάρκεια PFS ήταν 53,6 μήνες και το ποσοστό OS ήταν 82,4%.

Στην παιδιατρική μελέτη Φάσης II, στους ασθενείς που λάμβαναν από στόματος χορηγούμενα δισκία, το εκτιμώμενο ποσοστό PFS 24 μηνών μεταξύ των 51 ασθενών με προσφάτως διαγνωσθείσα ΧΜΛ-CP ήταν 94,0 % (82,6, 98,0), ενώ μεταξύ των 29 ασθενών με ΧΜΛ-CP και αντίσταση/δυσανεξία στην ιματινίμη ήταν 81,7% (61,4, 92,0). Έπειτα από 24 μήνες παρακολούθησης, η OS σε ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα νόσο ήταν 100%, ενώ σε ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία στην ιματινίμη ήταν 96,6%.

Στην παιδιατρική μελέτη Φάσης II, 1 ασθενής με προσφάτως διαγνωσθείσα νόσο και 2 ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία στην ιματινίμη παρουσίασαν εξέλιξη σε βλαστικής φάσης ΧΜΛ.

Υπήρχαν 33 παιδιατρικοί ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα ΧΜΛ-CP οι οποίοι έλαβαν σκόνη για πόσιμο εναιώρημα δασατινίμης σε δόση 72 mg/m². Αυτή η δόση αντιπροσωπεύει χαμηλότερη έκθεση κατά 30% σε σύγκριση με τη συνιστώμενη δόση. Σε αυτούς τους ασθενείς, η CCyR και η MMR ήταν CCyR: 87,9% [95% CI: (71,8-96,6)] and MMR: 45,5% [95% CI: (28,1-63,6)] στους 12 μήνες.

Μεταξύ των παιδιατρικών ασθενών με ΧΜΛ-CP που είχαν εκτεθεί προηγουμένως στην

ματινίμπη και έλαβαν δασατινίμπη, ανιχνεύθηκαν οι εξής μεταλλάξεις στο τέλος της θεραπείας: T315A, E255K και F317L. Ωστόσο, οι μεταλλάξεις, E255K και F317L ανιχνεύθηκαν και πριν από τη θεραπεία. Δεν ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις σε ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα ΧΜΛ-CP στο τέλος της θεραπείας.

Παιδιατρικοί ασθενείς με ΟΛΛ

Η αποτελεσματικότητα της δασατινίμης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία αξιολογήθηκε σε μία κεντρική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας άνω του ενός έτους με προσφάτως διαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ.

Σε αυτή την πολυκεντρική, ιστορικά ελεγχόμενη, Φάσης II μελέτη της δασατινίμης που προστέθηκε στη συνήθη χημειοθεραπεία, 106 παιδιατρικοί ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ, εκ των οποίων οι 104 ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη Ph+ ΟΛΛ, έλαβαν δασατινίμπη στην ημερήσια δόση των 60 mg/m² με συνεχές δοσολογικό σχήμα για έως 24 μήνες, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Ογδόντα δύο ασθενείς έλαβαν τη δασατινίμπη αποκλειστικά σε μορφή δισκίων και 24 ασθενείς έλαβαν τη δασατινίμπη σε μορφή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα τουλάχιστον μία φορά, 8 εκ των οποίων έλαβαν τη δασατινίμπη αποκλειστικά σε μορφή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα. Το βασικό σχήμα χημειοθεραπείας ήταν το ίδιο με εκείνο που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη AIEOP-BFM ALL 2000 (χημειοθεραπευτικό πρωτόκολλο τυπικής πολυπαραγοντικής χημειοθεραπείας). Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς συμβάντα (EFS) στα 3 έτη, η οποία ήταν 65,5% (55,5, 73,7).

Το ποσοστό αρνητικότητας ως προς την ελάχιστη υπολειμματική νόσο (MRD) αξιολογούμενο μέσω της αναδιάταξης Ig/TCR ήταν 71,7% κατά το τέλος της παγίωσης σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία. Όταν αυτό το ποσοστό βασίστηκε στους 85 ασθενείς με αξιολογήσιμες εκτιμήσεις Ig/TCR, ανήλθε σε 89,4%. Τα ποσοστά αρνητικότητας ως προς την MRD στο τέλος της επαγωγής και της παγίωσης, βάσει κυτταρομετρίας ροής, ήταν 66,0% και 84,0%, αντίστοιχα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της δασατινίμης αξιολογήθηκε σε 229 ενήλικες υγιείς εθελοντές και σε 84 ασθενείς.

Απορρόφηση

Η δασατινίμπη απορροφάται γρήγορα σε ασθενείς μετά την από του στόματος χορήγηση με συγκέντρωση κορυφής μεταξύ 0,5-3 ωρών. Μετά την από του στόματος χορήγηση, η αύξηση της μέσης έκθεσης (AUC_t) είναι περίπου ανάλογη με την αύξηση της δόσης που κυμαίνεται από 25 mg έως 120 mg δύο φορές ημερησίως. Ο συνολικός μέσος χρόνος ημιζωής της δασατινίμης είναι περίπου 5 - 6 ώρες σε ασθενείς.

Δεδομένα από υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 100 mg δασατινίμης 30 λεπτά μετά από γεύμα με υψηλά λιπαρά, έδειξαν 14% αύξηση στη μέση AUC της δασατινίμης. Ένα γεύμα χαμηλών λιπαρών 30 λεπτά πριν από τη δασατινίμπη είχε ως αποτέλεσμα 21% αύξηση της μέσης AUC της δασατινίμης. Η παρατηρηθείσα επίδραση της τροφής δεν αντιπροσωπεύει κλινικά σημαντικές μεταβολές στην έκθεση. Η μεταβλητότητα της έκθεσης της δασατινίμης είναι μεγαλύτερη υπό συνθήκες νηστείας (47% CV) σε σύγκριση με συνθήκες γεύματος χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (39% CV) και γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (32% CV).

Με βάση την φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού ασθενών, η μεταβλητότητα της έκθεσης της δασατινίμης εκτιμήθηκε ότι οφείλεται κυρίως στη μεταβλητότητα της βιοδιαθεσιμότητας (44% CV) και σε μικρότερο βαθμό λόγω της μεταβλητότητας μεταξύ των ατόμων στη βιοδιαθεσιμότητα και στην κάθαρση (30% και 32% CV, αντίστοιχα). Η τυχαία διαχρονική μεταβλητότητα στην έκθεση δεν αναμένεται να επηρεάσει την συσσωρευτική έκθεση και την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια.

Κατανομή

Στους ασθενείς, η δασατινίμη έχει μεγάλο φαινόμενο όγκο κατανομής (2.505 L), με συντελεστή διακύμανσης (CV%) 93%, υποδηλώνοντας ότι το φαρμακευτικό προϊόν κατανέμεται εκτενώς στον εξωαγγειακό χώρο. Σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις της δασατινίμης, η σύνδεση με πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν περίπου 96% με βάση πειράματα *in vitro*.

Βιομετασχηματισμός

Η δασατινίμη μεταβολίζεται εκτενώς στους ανθρώπους με πολλά ένζυμα που εμπλέκονται στο σχηματισμό μεταβολιτών. Σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκαν 100 mg δασατινίμης επισημασμένου με [¹⁴C], η αναλλοίωτη δασατινίμη αντιπροσώπευε το 29% της ραδιενέργειας που κυκλοφορούσε στο πλάσμα. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα και η μετρηθείσα ενεργότητα *in vitro*, δείχνουν ότι οι μεταβολίτες της δασατινίμης είναι απίθανο να παίζουν σημαντικό ρόλο στην παρατηρηθείσα φαρμακολογία του προϊόντος. Το CYP3A4 είναι ένα μείζον ένζυμο υπεύθυνο για το μεταβολισμό της δασατινίμης.

Αποβολή

Ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής της δασατινίμης είναι 3 έως 5 ώρες. Η μέση φαινόμενη από στόματος κάθαρση είναι 363,8 L/hr (CV% 81,3%).

Η απέκκριση γίνεται κυρίως στα κόπρανα, κατά κύριο λόγο με τη μορφή μεταβολιτών. Μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση δασατινίμης επισημασμένου με [¹⁴C], περίπου το 89% της δόσης απεκκρίθη εντός 10 ημερών, με 4% και 85% ανάκτηση της ραδιενέργειας στα ούρα και τα κόπρανα, αντιστοίχως. Αναλλοίωτη δασατινίμη αποτελούσε το 0,1% και 19% της δόσης στα ούρα και τα κόπρανα, αντιστοίχως, με το υπόλοιπο της δόσης υπό μορφή μεταβολιτών.

Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσης της δασατινίμης αξιολογήθηκε σε 8 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία που έλαβαν μία δόση των 50 mg και σε 5 άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία που έλαβαν μία δόση των 20 mg, συγκριτικά με υγιή άτομα κατ' αντιστοιχία που έλαβαν μία δόση δασατινίμης των 70 mg. Οι μέσες C_{max} και AUC της δασατινίμης προσαρμοσμένες για τη δόση των 70 mg, μειώθηκαν κατά 47% και 8% αντίστοιχα σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, οι μέσες C_{max} και AUC της δασατινίμης προσαρμοσμένες για τη δόση των 70 mg, μειώθηκαν κατά 43% και 28% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η δασατινίμη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται μέσω των νεφρών κατ' ελάχιστον.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της δασατινίμης έχει εκτιμηθεί σε 104 παιδιατρικούς ασθενείς με λευχαιμία ή συμπαγείς όγκους (72 ασθενείς έλαβαν δισκία και 32 ασθενείς έλαβαν σκόνη για πόσιμο εναιώρημα).

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς, η κανονικοποιημένη ως προς τη δόση έκθεση στη δασατινίμη (C_{avg}, C_{min} και C_{max}) φαίνεται να είναι παρόμοια μεταξύ των 21 ασθενών με CP-XML και των 16 ασθενών με Ph+ ΟΛΛ.

Η φαρμακοκινητική του δισκίου δασατινίμης εκτιμήθηκε σε 72 παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική λευχαιμία ή συμπαγείς όγκους σε από στόματος δόσεις που κυμαίνονταν από 60 έως 120 mg/m² μία φορά την ημέρα και από 50 έως 110 mg/m² δύο φορές την ημέρα. Τα συγκεντρωτικά δεδομένα των δύο μελετών έδειξαν ότι η δασατινίμη απορροφήθηκε ταχέως. Ο μέσος T_{max} παρατηρήθηκε μεταξύ 0,5 και 6 ωρών και ο μέσος χρόνος ημιζωής κυμαίνονταν από 2 έως 5 ώρες σε όλα τα δοσολογικά επίπεδα και σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Η PK της δασατινίμης επέδειξε αναλογικότητα προς τη δόση, με δόσοεξαρτώμενη αύξηση της έκθεσης σε παιδιατρικούς ασθενείς. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην PK της δασατινίμης μεταξύ παιδιών και εφήβων. Οι γεωμετρικοί μέσοι όροι των

κανονικοποιημένων ως προς τη δόση C_{max} , AUC (0-T) και AUC (INF) της δασατινίμης φάνηκε ότι ήταν παρόμοιοι μεταξύ παιδιών και εφήβων σε διαφορετικά δοσολογικά επίπεδα. Σε μια προσομοίωση βάσει μοντέλου PPK, προβλέφθηκε ότι η σύσταση στηριζόμενη στο σωματικό βάρος δοσολογίας που αναφέρεται για το δισκίο, στην παράγραφο 4.2, αναμένεται να παράσχει παρόμοια έκθεση με ένα δισκίο δόσης 60 mg/m². Αυτά τα δεδομένα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη εάν οι ασθενείς πρόκειται να μεταπηδήσουν από δισκία σε σκόνη για πόσιμο εναιώρημα ή αντιστρόφως.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το μη κλινικό προφίλ ασφάλειας της δασατινίμης αξιολογήθηκε από μία σειρά *in vitro* και *in vivo* μελετών σε ποντικούς, αρουραίους, πιθήκους και κουνέλια.

Οι πρωτογενείς τοξικότητες παρουσιάστηκαν στο γαστρεντερικό, αιμοποιητικό και λεμφοειδές σύστημα. Η τοξικότητα του γαστρεντερικού καθόριζε τα όρια της δόσης στους αρουραίους και τους πιθήκους καθώς το έντερο ήταν σταθερά όργανο-στόχος. Στους αρουραίους, μικρές έως μέτριες μειώσεις στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων, συνοδεύτηκαν από μεταβολές στο μυελό των οστών. Παρόμοιες μεταβολές παρουσιάστηκαν στους πιθήκους σε μικρότερη συχνότητα. Η τοξικότητα του λεμφοειδούς στους αρουραίους συνίστατο από λεμφική εξάντληση των λεμφαδένων, του σπλήνα και του θύμου αδένος και μείωση των βαρών των λεμφικών οργάνων. Οι μεταβολές στο γαστρεντερικό, αιμοποιητικό και λεμφοειδές σύστημα ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Οι μεταβολές στα νεφρά των πιθήκων στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία μέχρι και για 9 μήνες περιορίστηκαν σε μία αύξηση της προσθήκης μεταλλικών ουσιών στα νεφρά. Παρατηρήθηκε αιμορραγία του δέρματος σε μία μελέτη οξείας, εφάπαξ δόσης από του στόματος σε πιθήκους αλλά δεν παρατηρήθηκε σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων ούτε στους πιθήκους ούτε στους αρουραίους. Στους αρουραίους η δασατινίμη ανέστειλε τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων *in vitro* και παρέτεινε το χρόνο της αιμορραγίας της επιδερμίδας *in vivo*, αλλά δεν προκάλεσε αυτόματα αιμορραγία.

Η δράση της δασατινίμης *in vitro* στους προσδιορισμούς ιών hERG και Purkinje έδειξε ένα δυναμικό για παράταση της καρδιακής κοιλιακής επαναπόλωσης (διάστημα QT). Ωστόσο, σε μία *in vivo* μελέτη εφάπαξ δόσης σε πιθήκους σε εγρήγορση που μετρήθηκαν εξ αποστάσεως, δεν υπήρξαν αλλαγές στο διάστημα QT ή τη μορφή του κύματος του ΗΚΓ.

Η δασατινίμη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε *in vitro* προσδιορισμούς γραμμών βακτηριδιακών κυττάρων (Ames test) και δεν ήταν γονοτοξική σε μία *in vivo* μελέτη μικροπυρήνων αρουραίων. Η δασατινίμη ήταν κλαστογόνο *in vitro* στη διαίρεση των κυττάρων Ωοθηκών Κινέζικων Χάμστερ (CHO).

Η δασατινίμη δεν επηρέασε την αρσενική ή τη θηλυκή γονιμότητα σε συμβατική μελέτη γονιμότητας αρουραίων και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης, ωστόσο επέφερε εμβρυϊκή θνητότητα σε επίπεδα δόσεων που προσέγγιζαν κλινικές εκθέσεις ανθρώπου. Σε μελέτες ανάπτυξης των εμβρύων, η δασατινίμη παρομοίως προκάλεσε εμβρυϊκή θνητότητα με σχετιζόμενες μειώσεις του μεγέθους των νεογνών των αρουραίων και σκελετικές εμβρυϊκές αλλοιώσεις τόσο σε αρουραίους όσο και σε κουνέλια. Αυτές οι επιδράσεις παρουσιάστηκαν σε δόσεις που δεν προκάλεσαν μητρική τοξικότητα, υποδεικνύοντας ότι η δασατινίμη είναι εκλεκτικός τοξικός παράγοντας της αναπαραγωγής από το στάδιο της εμφύτευσης μέχρι την ολοκλήρωση της οργανογένεσης.

Σε ποντικούς, η δασατινίμη προκάλεσε ανοσοκαταστολή, η οποία ήταν δόσοεξαρτώμενη και αντιμετωπίστηκε αποτελεσματικά με μείωση της δόσης και/ή μεταβολές στο δοσολογικό σχήμα. Η δασατινίμη είχε φωτοτοξικό δυναμικό σε έναν *in vitro* προσδιορισμό φωτοτοξικότητας ουδέτερης λήψης ερυθρού σε ινοβλάστη ποντικού. Η δασατινίμη θεωρήθηκε μη φωτοτοξική *in vivo* μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση σε θηλυκούς άτριχους ποντικούς, σε εκθέσεις έως και 3πλάσιες της ανθρώπινης έκθεσης, μετά από χορήγηση της συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης (με βάση την AUC).

Σε μία μελέτη δύο ετών αξιολόγησης καρκινογένεσης, σε αρουραίους χορηγήθηκαν από το στόμα δόσεις δασατινίμπης των 0,3, 1 και 3 mg/kg/ημέρα. Η υψηλότερη δόση είχε ως αποτέλεσμα το επίπεδο έκθεσης στο πλάσμα (AUC) να είναι γενικά ισοδύναμο με την ανθρώπινη έκθεση στο συνιστώμενο εύρος δόσεων εκκίνησης από 100 mg έως 140 mg ημερησίως. Σημειώθηκε μία στατιστικώς σημαντική αύξηση στη συνδυασμένη επίπτωση σε καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο και θηλώματα στη μήτρα και στον τράχηλο μήτρας στα θηλυκά που είχαν λάβει την υψηλή δόση και αδένωμα προστάτη στα αρσενικά που είχαν λάβει τη χαμηλή δόση. Η σχετικότητα των ευρημάτων στον άνθρωπο, από την μελέτη καρκινογένεσης στους αρουραίους δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη (200)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (101 και 102)
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (MB 80.000)
Στεατικό μαγνήσιο

Υμένιο επικάλυψης

Μονοϋδρική λακτόζη
Υπρομελλόζη (15 mPas)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Τριακετίνη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες oPA/Al/PVC/Al.
Φιάλη HDPE με πόμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP).

DASATINIB/FARAN 20 mg, 50 mg και 70 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Συσκευασίες

1. Συσκευασίες που εγκρίθηκαν κατά την Αμοιβαία Διαδικασία

Χάρτινα κουτιά με 56 ή 60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε κυψέλες, ή χάρτινα κουτιά με 56 x 1 ή 60 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε διάτρητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης. Χάρτινα κουτιά με περιέκτη των 60 δισκίων επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο.

2. Συσκευασίες που θα κυκλοφορήσουν στην ελληνική αγορά

Χάρτινα κουτιά με 60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε κυψέλες.

DASATINIB/FARAN 80 mg, 100 mg και 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Συσκευασίες

1. Συσκευασίες που εγκρίθηκαν κατά την Αμοιβαία Διαδικασία

Χάρτινα κουτιά με 30 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε κυψέλες, ή χάρτινα κουτιά με 30 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε διάτρητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης. Χάρτινα κουτιά με περιέκτη των 30 δισκίων επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο.

2. Συσκευασίες που θα κυκλοφορήσουν στην ελληνική αγορά

Χάρτινα κουτιά με 30 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε κυψέλες.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία αποτελούνται από τον πυρήνα του δισκίου που περιβάλλεται από επικάλυψη με λεπτό υμένιο για να αποτρέψει την έκθεση των επαγγελματιών υγείας στη δραστική ουσία. Συνιστάται η χρήση γαντιών από λατέξ ή νιτρίλιο για την κατάλληλη απόρριψη κατά το χειρισμό δισκίων που έχουν κατά λάθος θρυμματιστεί ή σπάσει, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος έκθεσης του δέρματος.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΦΑΡΑΝ Α.Β.Ε.Ε.,

Αχαΐας 5 & Τροιζηνίας, 145 64 Ν. Κηφισιά, Αττική.

Τηλ.: 210 6254175.

e-mail: faran@faran.gr.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

DASATINIB/FARAN 20 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο:
19146/14-02-2020

DASATINIB/FARAN 50 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο:
19147/14-02-2020

DASATINIB/FARAN 70 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο:
19148/14-02-2020

DASATINIB/FARAN 80 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο:
19149/14-02-2020

DASATINIB/FARAN 100 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο:
19150/14-02-2020

DASATINIB/FARAN 140 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο:
19151/14-02-2020

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Φεβρουαρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{HH/MM/EEEE}