

DASFRA

FRAPHARMA

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

ANNEXE je

RÉSUMÉ DE PRODUIT CARACTÉRISTIQUES

1. NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT

DASFRA 20 mg comprimés pelliculés

DASFRA 50 mg comprimés pelliculés

DASFRA 70 mg comprimés pelliculés

DASFRA 80 mg comprimés pelliculés

DASFRA 100 mg pelliculé comprimés

DASFRA 140 mg pelliculé comprimés

2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

DASFRA 20 mg pelliculé comprimés

Chaque pelliculé tablette contient. contient 20 mg dasatinib (comme monohydraté).

Excipient avec connu. connu effet

Chaque pelliculé tablette contient. contient 27 mg de lactose monohydraté.

DASFRA 50 mg pelliculé comprimés

Chaque pelliculé tablette contient. contient 50 mg dasatinib (comme monohydraté).

Excipient avec connu. connu effet

Chaque pelliculé tablette contient. contient 67,5 mg de lactose monohydraté.

DASFRA 70 mg pelliculé comprimés

Chaque pelliculé tablette contient. contient 70 mg dasatinib (comme monohydraté).

Excipient avec connu. connu effet

Chaque pelliculé tablette contient. contient 94,5 mg de lactose monohydraté.

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

DASFRA 80 mg pelliculé comprimés

Chaque pelliculé tablette contient. contient 80 mg dasatinib (comme monohydraté).

Excipient avec connu. connu effet

Chaque pelliculé tablette contient. contient 108 mg de lactose monohydraté.

DASFRA 100 mg pelliculé comprimés

Chaque pelliculé tablette contient. contient 100 mg dasatinib (comme monohydraté).

Excipient avec connu. connu effet

Chaque pelliculé tablette contient. contient 135,0 mg de lactose monohydraté.

DASFRA 140 mg pelliculé comprimés

Chaque pelliculé tablette contient. contient 140 mg dasatinib (comme monohydraté).

Excipient avec connu. connu effet

Chaque pelliculé tablette contient. contient 189 mg

de lactose monohydraté. Pour la liste complète de

excipients, voir voir section. section 6.1.

3. CLINIQUE PARTICULIERS

3.1 Thérapeutique les indications

DASFRA est indication pour le traitement.traitement de adulte patients. patients avec:

- nouvellement. nouveau diagnostiqué crême Philadelphia chromosome positif (Ph+) chronique myéloïde leucémie (LMC) imprimer le chronique phase.
- chronique accéléré. accéléré ou explosion phase.phase LMC avec résistance ou intolérance grand avant thérapie y compris imatinib.
- PH+ aigu lymphoblastique leucémie (TOUS) et lymphoïde explosion LMC avec résistance ou intolérance grand thérapie antérieure.

DASFRA est indication pour le traitement.traitement de pédiatrique patients. patients avec:

- nouvellement. nouveau diagnostiqué PH+ LMC imprimer chronique phase.phase (Ph+ CML-CP) ou PH+ CML-CP résistant.résistant ou intolérant grand avant thérapie y compris imatinib.
- nouvellement. nouveau diagnostiqué PH+ TOUS imprimer combinaison avec chimiothérapie.

3.2 Posologie et méthode. méthode de administration

Thérapie devrait. devrait beige initié par un médecin expérimenté imprimer le diagnostic diagnostic et traitement.traitement de patients. patients avecleucémie.

Posologie

Adulte patients. patients

Le recommandé départ dose.dose pour chronique phase.phase LMC est 100 mg dasatinib une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement.

Le recommandé départ dose.dose pour accéléré, myéloïde ou lymphoïde explosion phase.phase (avancé phase) LMC ou PH+ TOUS est 140 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement (voir section.section 4.4).

Pédiatrique population.population (Ph+ CML-CP et PH+ TOUS)

La posologie pour les enfants et les adolescents est basée sur le poids corporel (voir Tableau 1). Le dasatinib est administré oralement une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement imprimer le formulaire de soit.soit DASFRA pelliculé comprimés ou DASFRA poudre. poudre pour oral suspension.suspension (voir Résumé de Produit Caractéristiques pour DASFRA poudre. poudre pour oral suspension). La dose doit être recalculée tous les 3 mois en fonction des changements de poids corporel, ou plus souvent si nécessaire. Le comprimé est déconseillé aux patients pesant moins de 10 kg ; le la poudre pour suspension buvable doit être utilisée chez ces patients. L'augmentation ou la réduction de la dose est recommandé en fonction de la réponse individuelle du patient et de sa tolérabilité. Il n'y a aucune expérience avec DASFRA traitement.traitement imprimer les enfants.les enfants sous d'abord année année de âge.âge.

DASFRA comprimés pelliculés et DASFRA poudre pour suspension buvable ne sont pas bioéquivalents. Patients capables d'avaler des comprimés et souhaitant passer de DASFRA en poudre pour voie orale.suspension aux comprimés DASFRA ou aux patients qui ne sont pas capables d'avaler les comprimés et qui souhaitent interrupteur. depuis comprimés grand oral suspension, couture exigible donc, fourni.

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

fourni que le correct. correct dosage recommandations pour le posologie. posologie formulaire sont suivi.

Le recommandé départ quotidiennement. quotidiennement posologie. posologie de DASFRA comprimés imprimer pédiatrique patients. patients est montré imprimer Tableau 1.

Tableau 1 : Posologie de DASFRA comprimés pour pédiatrique patients.

patients avec PH+ CML-CP ou PH+ TOUS	
Corps poids.	poids (kg)
par	jour dose. dose (mg)
dix grand moins. moins charbon 20 kilos	40 mg
20 grand moins. moins charbon 30 kilos	60 mg
30 grand moins. moins charbon 45 kilos	70 mg
à moins 45 kilos	100 mg

^{un} Le tablette est pas recommandé pour patients. patients pesant moins charbon dix kg; le poudre. poudre pour oral suspension. suspension devrait être utilisé. utilisé pour ces patients.

Traitement durée. durée

Dans les études cliniques, le traitement par DASFRA chez les adultes atteints de LMC-CP Ph+, accélérée, myéloïde ou lymphoïde explosion phase. phase (avancé phase) LMC, ou PH+ TOUS et pédiatrique patients. patients avec PH+ CML-CPa été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à ce qu'il ne soit plus toléré par le patient. L'effet de s'arrêter. s'arrêter traitement. traitement sur long terme maladie résultat. résultat après le réalisation. de un cytogénétique ou moléculaire. moléculaire réponse [y compris la réponse cytogénétique complète (CCyR), la réponse moléculaire majeure (MMR) et MR4.5] a pas été évalué.

Dans les études cliniques, le traitement par DASFRA a été administré à des patients pédiatriques atteints de LAL Ph+. en continu ajouté. ajouté grand

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

subséquent blocs.blocs de colonne vertébrale chimiothérapie, pour un maximum.maximum durée.durée de deux.deuxannées. années. Imprimer patients. patients que recevoir un subséquent tige.tige cellule.cellule transplantation, DASFRA peut. peut beige administré pour une année supplémentaire post-transplantation.

Grand atteindre.atteindre le recommandé dose, DASFRA est disponible disponible comme 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg et 140 mg comprimés pelliculés et poudre pour suspension buvable (suspension à 10 mg/mL après Constitution). Dose augmenter. augmenter ou réduction.réduction est recommandé basé.basé sur patiente. patiente réponse.réponse et tolérance.

Dose escalade

Imprimer clinique.clinique études imprimer adulte LMC et PH+ TOUS les patients, dose.dose escalade grand 140 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement (chronique phase.phase LMC) ou 180 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement (avancé phase.phase LMC ou PH+ TOUS) était autorisé imprimer patients. patients OMS a fait pas atteindre.atteindre un hématologique ou cytogénétique réponse.réponse à le recommandé départ dose.

Le suivant dose.dose escalades montré imprimer Tableau 2 sont recommandé imprimer pédiatrique patients. patients avec PH+ CML-CP OMS exigible pas atteindre.atteindre un hématologique, cytogénétique et moléculaire.moléculaire réponse.réponse à le recommandé temps temps des points, des points par courant.courant traitement.traitement lignes directrices, lignes directrices et OMS tolérance le traitement.

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

Tableau 2 : Poser escalade pour pédiatrique patients. patients avec PH+ CML-CP

	Dose (dose maximale par	
	jour) Départ Augmentation de la dose	
Comprimés	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Dose escalade est pas recommandé pour pédiatrique patients. patients avec PH+ TOUS, comme DASFRA est administré imprimer combinaison avec chimiothérapie imprimer ces patients.

Dose ajustement pour négatif

réactions.réactions

Myélosuppression

Dans les études cliniques, la myélosuppression a été gérée par une interruption du traitement, une réduction de la dose ou cesser de étudier.étudier thérapie.

Plaquettes transfusion et rouge cellule.cellule transfusion étaient utilisé.utilisé comme approprié.Hématopoïétique croissance. facteur. facteur a a été utilisé.utilisé imprimer patients. patients avec résistant.résistant myélosuppression.

Les lignes directrices pour les modifications posologiques chez les adultes sont résumées dans le tableau 3 et chez les patients pédiatriques atteints de PH+ CML-CP imprimer Tableau 4. Des lignes directrices pour pédiatrique patients. patients avec PH+ TOUS traité imprimer combinaison avec chimiothérapie sont imprimer un séparé. séparé paragraphe paragraphe suivant le des tableaux.

Tableau 3 : Poser ajustements pour neutropénie et thrombocytopénie imprinter adultes

Adultes avec chronique phase.phaseLMC (départ dose.dose 100 mg une fois. une fois tous les jours)	FACILITER < 0,5 X 10⁹/L et/ou plaquettes < 50 X 10⁹/L	1 Arrêt traitement.traitement jusqu'à FACILITER ≥ 1.0 X 10⁹/L et plaquettes ≥ 50 X 10⁹/L. 2 CV traitement.traitement à le d'origine.d'origine départdose. 3 Si plaquettes < 25 X 10⁹/L et/ou récurrence deANC < 0,5 x 10⁹/L pendant > 7 jours, répéter l'étape d'abord et reprendre. reprendre traitement.traitement à un réduit.réduit dose.dose de 80 mg une fois par jour pour le deuxième épisode. Pour troisième épisode, réduire encore la dose à 50 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement (pour nouvellement. nouveau diagnostiqué les patients) ouarrêter (pour les patients résistants ou intolérant à un traitement antérieur, y compris imatinib).
--	--	--

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

Adultes avec une accélération et explosion phase.phase LMC et PH+ TOUS (départ dose.dose 140 mg une fois. une fois tous les jours)	FACILITER < 0,5 X 10^9 /L et/ou plaquettes < dix X 10^9 /L	1 Vérifier si cytopénie est liée. grand leucémie (moelle aspirer ou biopsie). 2 Si cytopénie est sans rapport grand leucémie, stop STOP traitement jusqu'à $ANC \geq 1,0 \times 10^9$ /L et plaquettes $\geq 20 \times 10^9$ /L et reprise à la originale départ dose. 3 Si récurrence de cytopénie, répéter. répéter étape.étape d'abord et reprendre. reprendre traitement.traitement à un réduit.réduit dose.dose de 100 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement (deuxième épisode) ou 80 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement (troisième épisode). 4 Si la cytopénie est liée à une leucémie, considérer dose.dose escalade grand 180 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement.
---	---	---

FACILITER: absolu neutrophile compter. compter

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

Tableau 4 : Poser ajustements pour neutropénie et thrombocytopénie
imprimer pédiatrique patients. patients avec PH+ CML-CP

1. Si la cytopénie persiste pendant plus de 3 semaines, vérifier si la cytopénie est liée à la leucémie (moelle aspirée ou biopsie).	Dose (maximum dose par jour)			
	Original dose	Un niveau de dose	À deux niveaux de dose	
2. Si la cytopénie n'est pas liée à la leucémie, stop traitement jusqu'à ce que les plaquettes $\geq 1,0 \times 10^9 / L$ et reprendre à l'original dose ou à un dose réduit.	Compri	40 mg	20 mg	*
	més	60 mg	40 mg	20 mg
		70 mg	60 mg	50 mg
		100 mg	80 mg	70 mg
3. Si la cytopénie se reproduit, répéter la moelle aspiration/biopsie et reprendre traitement à un dose réduit.				

FACILITER: absolu neutrophile compter. compter

*inférieur dose pas disponible

Pour pédiatrique patients. patients avec PH+ CML-CP, si Grade ≥ 3 neutropénie ou

thrombocytopénie se reproduit. Durant une réponse hématologique complète (CHR), DASFRA doit être interrompu et peut être par conséquent repris. Repris à un réduit. Réduit dose. Temporaire dose. Réductions pour intermédiaire. Intermédiaire degrés de cytopénie et maladie réponse. Réponse devrait. Devrait être mise en œuvre. Mise en œuvre comme nécessaire.

Pour pédiatrique patients. Patients avec PH+ TOUS, Non dose. Dose modification. Modification est recommandée. Imprimer cas. Cas de hématologique Toxicités de grade 1 à 4. Si une neutropénie et/ou une thrombocytopénie entraîne un retard du bloc ultérieur. Traitement par plus tard 14 jours, DASFRA devrait. Devrait être interrompu. Interrompu et repris. Repris à le Pareil pareil dose. Dose niveau une fois le prochain bloc de traitement commencé. Si la neutropénie et/ou la thrombocytopénie persistent et que suivant bloquer. Bloquer de traitement. Traitement est retardé. Retardé un autre un autre 7 jours, un os. Os moelle. Moelle évaluation. Évaluation devrait. Devrait être effectuée. Effectuée grand évaluer la cellularité et le pourcentage d'explosions. Si la cellularité de la moelle est <10 %, traiter avec DASFRA doit être interrompu jusqu'à ce que l'ANC soit > 500/ μ L ($0,5 \times 10^9$ /L), après quoi le traitement peut être repris à complet dose. Si moelle. Moelle Cellularité. est >10%, reprise de traitement. Traitement avec DASFRA continue être considéré.

Non hématologique négatif réactions. Réactions

Si un effet indésirable non hématologique modéré, de grade 2, se développe avec le dasatinib, le traitement doit être interrompu. Interrompu jusqu'à le négatif réaction. Réaction a résolu. Résolu ou revenu grand ligne de base. Le Pareil pareil dose. Dose devrait. Devrait être repris s'il s'agit de la première apparition et la dose doit être réduite s'il s'agit d'un effet indésirable récurrent. Réaction. Réaction. Si un effet indésirable non hématologique sévère de grade 3 ou 4 se développe avec le

dasatinib, Le traitement doit être suspendu jusqu'à ce que l'effet indésirable soit résolu. Par la suite, un traitement peut être effectué repris. repris comme approprié à un réduit.réduit dose.dose en fonction, dépendamment sur le initial gravité de le négatif réaction.réaction. Pour patients. patients avec chronique phase.phase LMC OMS reçu 100 mg une fois. une fois tous les jours, dose.dose réduction.réduction grand 80 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement une réduction supplémentaire de 80 mg une fois par jour à 50 mg une fois par jour, si nécessaire, est recommandée. Pour patients atteints de LMC en phase avancée ou de LAL Ph+ qui ont reçu 140 mg une fois par jour, réduction de la dose à 100 mg une fois par jour, avec une réduction supplémentaire de 100 mg une fois par jour à 50 mg une fois par jour, si nécessaire. recommandé. Chez les patients pédiatriques atteints de LMC-CP présentant des effets indésirables non hématologiques, la dose les recommandations de réduction des effets indésirables hématologiques décrits ci-dessus doivent être suivis. Chez les patients pédiatriques LAL Ph+ présentant des effets indésirables non hématologiques, si nécessaire, un Le niveau de réduction de dose doit être suivi, conformément aux recommandations de réduction de dose pour hématologie négatif réactions.réactions que sont décrit au-dessus de.

Pleurale effusion

Si un épanchement pleural est diagnostiqué, le dasatinib doit être interrompu jusqu'à ce que le patient soit examiné, vide ou a revenu grand ligne de base. Si le épisode fait pas améliorer. améliorer dans environ unsemaine, un cours. cours de diurétiques ou corticostéroïdes ou les deux. les deux en même temps devrait. devrait beige considéré (voir sections 4.4 et 4.8). Suivant résolution.résolution de le d'abord épisode, réintroduction de dasatinib à le Pareil pareildose.dose niveau devrait. devrait beige considéré. Suivant résolution.résolution de un subséquent épisode, dasatinib à un dose.dose la réduction du niveau devrait être réintroduite. Après la résolution d'un épisode grave (grade 3 ou 4), Le traitement peut être

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

repris le cas échéant à dose réduite en fonction de la sévérité initiale de l'affection.
négatif réaction.réaction.

Dose réduction.réduction pour concomitamment utiliser de fort.fort CYP3A4 inhibiteurs.

Le concomitamment utiliser de fort.fort CYP3A4 inhibiteurs. et pamplemousse
jus.jus avec DASFRA devrait. devrait beigeéviter (voir section 4.5). Si possible,
un médicament pharmacologique alternatif sans ou avec un minimum de
enzyme inhibition potentiel. devrait. devrait beige sélectionné. Si DASFRA doit
beige administré avec un fort.fort CYP3A4 inhibiteur considérer une dose
diminuer grand:

- 40 mg quotidiennement. quotidiennement pour patients. patients prise DASFRA
140 mg tablette quotidiennement. quotidiennement.
- 20 mg quotidiennement. quotidiennement pour patients. patients prise DASFRA
100 mg tablette quotidiennement. quotidiennement.
- 20 mg quotidiennement. quotidiennement pour patients. patients prise DASFRA
70 mg tablette quotidiennement. quotidiennement.

Pour patients. patients prise DASFRA 60 mg ou 40 mg tous les jours, considérer
interrompre le dose.dose de DASFRA jusqu'à le CYP3A4 inhibiteur est cesser ou
commutation. commutation grand un inférieur dose.dose avec le poudre. poudre
pour oral formulation en suspension (voir Résumé des Caractéristiques du
Produit de DASFRA poudre pour administration orale).suspension). Permettre
un laver période.période de environ d'abord semaine après le inhibiteur est arrêté.
arrêté avantrelancer DASFRA.

Ces réduit.réduit doses.doses de DASFRA sont prédit grand ajuster. ajuster le zone.
zone sous le courbe.courbe (ASC) grand le plage. observé sans inhibiteurs du
CYP3A4 ; cependant, les données cliniques ne sont pas disponibles avec ces doses
ajustements chez les patients recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4. Si

DASFRA n'est pas toléré après l'administration réduction soit. soit cesser le fort. fort CYP3A4 inhibiteur ou interrompre. interrompre DASFRA jusqu'à le inhibiteur est cesser. Permettre un laver période. période de environ d'abord semaine après le inhibiteur est arrêté. arrêté avant le DASFRA la dose est augmentée.

Spécial populations

Âgé

Non concernant pertinent lié à l'âge pharmacocinétique différences avoir a été observé. observé imprimer ces patients. Non spécifique. spécifique dose. dose recommandation est nécessaire. nécessaire imprimer âgé.

Hépatique déficience

Les patients avec bénin, modéré. modéré ou sévère. sévère hépatique déficience couture recevoir le recommandé départ dose. Cependant, DASFRA devrait. devrait beige utilisé. utilisé avec prudence imprimer patients. patients avec hépatique déficience (voir section. section 5.2).

Rénal déficience

Aucune étude clinique n'a été menée avec DASFRA chez des patients présentant une insuffisance rénale (le étude menée chez des patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée a exclu les patients présentant une créatinine sérique concentration. concentration > 3 fois le supérieur. supérieur limite. limite de le chose gamme, et études imprimer patients. patients avec chronique phase. phase LMC avec résistance ou intolérance grand avant imatinib thérapie exclu patients. patients avec sérum créatinine concentration > 1,5 fois la limite supérieure de la plage normale). Depuis la clairance rénale du dasatinib et ses métabolites sont < 4 %, une diminution de la clairance corporelle totale n'est pas attendue chez les patients atteints d'insuffisance rénale. insuffisance.

Méthode de administration

DASFRA doit être administré oralement.

Les comprimés pelliculés ne doivent pas être écrasés, coupés ou mâchés afin de maintenir la cohérence du dosage et minimiser le risque de dermatique exposition; exposition; ils doivent être avalés entiers. Pelliculé comprimés devraient ne pas être sous-estimée car l'exposition chez les patients recevant un comprimé est inférieure à celle des patients avalant un comprimé entier. DASFRA poudre pour suspension buvable est également disponible pour la pédiatrie PH+ CML-CP et PH+ TOUS les patients, et adulte CML-CP les patients, OMS ne peut pas. ne peut pas avaler. avaler comprimés.

DASFRA peut être pris avec ou sans un repas. repas et devrait être pris cohérent soit le matin ou le soir (voir rubrique 5.2). DASFRA ne doit pas être pris avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse. (voir section 4.5).

3.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients répertoriés dans la section 6.1.

3.4 Spécial avertissements, avertissements et précautions pour utiliser

Cliniquement pertinentes interactions

Dasatinib est un substrat et un inhibiteur de cytochromes P450 (CYP) 3A4. Donc, il y a un cas d'interaction potentielle avec d'autres médicaments administrés de manière concomitante et qui sont métabolisés principalement par ou moduler l'activité de CYP3A4 (voir section 4.5).

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

Concomitant utiliser de dasatinib et médicinal. médicinal des produits ou substances que puissamment inhiber. inhiber CYP3A4 (par exemple kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, ritonavir, télithromycine, jus de pamplemousse) peut augmenter l'exposition au dasatinib. Par conséquent, chez les patients recevant du dasatinib, la co-administration d'un CYP3A4 puissant inhibiteur est pas recommandé (voir section.section 4.5).

Utilisation concomitante de dasatinib et de médicaments inducteurs du CYP3A4 (par exemple dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital ou préparations à base de plantes contenant *du millepertuis perforant*, aussi connu. connu comme St. Jean moût) couture considérablement réduire. réduire exposition.exposition grand le dasatinib, possible en augmentant le risque de thérapeutique. thérapeutique échec. Donc, imprimer patients. patients recevoir le dasatinib, coadministration de médicaments alternatifs ayant un moindre potentiel d'induction du CYP3A4 doivent être sélectionnés (voir section.section 4.5).

L'utilisation concomitante de dasatinib et d'un substrat du CYP3A4 peut augmenter l'exposition au CYP3A4. substrat. Donc, prudence est garanti quand dasatinib est co-administré avec CYP3A4 substrats de étroite. étroite thérapeutique. thérapeutique indice, tel comme l'astémizole, la terfénadine, cisapride, pimozide, la quinidine, buprénorphine ergot alcaloïdes (ergotamine, dihydroergotamine) (voir section.section 4.5).

L'utilisation concomitante de dasatinib et d'un antagoniste de l'histamine-2 (H_2) (par exemple la famotidine), d'une pompe à protons inhibiteur (par exemple oméprazole), ou aluminium hydroxyde/magnésium hydroxyde couture réduire. réduire le exposition.exposition au dasatinib. Ainsi, les antagonistes H_2 et les

inhibiteurs de la pompe à protons ne sont pas recommandés et l'aluminium hydroxyde/magnésium hydroxyde des produits devrait être administré en haut grand 2 heures avant grand, ou 2 heures suivant le administration de dasatinib (voir section.section 4.5).

Spécial populations

D'après les résultats d'une étude pharmacocinétique à dose unique, les patients atteints de sévère.sévère hépatique déficience doivent recevoir le recommandé départ dose.dose (voir section.section 5.2). Exigible grand limites. de ce clinique.clinique étude, prudence est recommandé quand administration dasatinib grand patients. patients avec hépatique déficience.

Important négatif réactions.réactions

Myélosuppression

Le traitement par dasatinib est associé à une anémie, une neutropénie et une thrombocytopénie. Leur est plus précoce et plus fréquente chez les patients atteints de LMC en phase avancée ou de LAL Ph+ que chez les patients atteints de LMC en phase avancée ou de LAL Ph+. chronique phase.phase LMC. Imprimer adulte patients. patients avec avancé.avancé phase.phase LMC ou PH+ TOUS traité avec dasatinib comme en monothérapie, complet.complet du sang. du sang compte (CBC) devrait être effectué. effectué hebdomadaire.hebdomadaire pour le d'abord 2 mois, et puis mensuellement par la suite, ou selon les preuves. Chez les patients adultes et pédiatriques en phase chronique LMC, une formule sanguine complète doit être effectuée toutes les 2 semaines pendant 12 semaines, puis tous les 3 mois Ensuite ou comme indiqué. Chez les patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ traités par dasatinib en association avec une chimiothérapie, des CBC doivent être effectués avant le début de chaque bloc de chimiothérapie et tel qu'analysé. Pendant les blocs de consolidation de la chimiothérapie, les CBC doit

être effectué tous les 2 jours jusqu'à guérison (voir rubriques 4.2 et 4.8). La myélosuppression est en général réversible et généralement gérée par retenue dasatinib temporaire. temporaire ou par dose.dose réduction.

Saignement

Imprimer patients. patients avec chronique phase.phase LMC (n = 548), 5 patients. patients (d'abord%) recevoir dasatinib avait

hémorragie de grade 3 ou 4. Dans les études cliniques menées auprès de patients atteints de LMC en phase avancée recevant le dose recommandée de DASFRA (n = 304), hémorragie sévère du système nerveux central (SNC) est survenu chez 1% des patients. Un cas s'est avéré mortel et était associé aux critères communs de toxicité. (CTC) thrombocytopénie de grade 4. Une hémorragie gastro-intestinale de grade 3 ou 4 survient chez 6 % des patients. patients atteints de LMC en phase avancée et nécessitant généralement des interruptions de traitement et des transfusions. Autre la note.la note 3 ou 4 hémorragie s'est produit. s'est produit imprimer 2% de patients. patients avec avancé.avancé phase.phase LMC. La plupart saignementlié. négatif réactions.réactions imprimer ces patients. patients étaient typiquement associé. associé avec

la note.la note 3 ou 4 thrombocytopénie (voir section.section 4.8). En plus, *imprimer vitro* et *imprimer vivre* plaquette analysessuggérer que DASFRA traitement.traitement réversiblement affecte. affecte plaquette activation.

Prudence devrait. devrait beige exercé si patients. patients sont requis.obligatoire grand prendre médicinal. médicinal des produits que inhiber. inhiber plaquette fonction ou anticoagulants.

Fluide rétention

Le dasatinib est associé à une rétention d'eau. Dans l'étude clinique de phase III chez des patients avec des jeunes mariés Une LMC en phase chronique

diagnostiquée, une rétention hydrique de grade 3 ou 4 a été rapportée chez 13 patients (5 %) dans le groupe traité par dasatinib et chez 2 patients (1 %) du groupe traité par imatinib après un minimum de Suivi de 60 mois (voir rubrique 4.8). Chez tous les patients traités par DASFRA atteints de LMC en phase chronique, une rétention hydrique sévère est survenue chez 32 patients (6 %) recevant DASFRA à la dose recommandée (n = 548). Imprimer clinique. clinique études imprimer patients. patients avec avancé. avancé phase. phase LMC ou PH+ TOUS recevoir DASFRA à la dose recommandée (n = 304), la note. la note 3 ou 4 fluide. fluide rétention était signalé imprimer 8% de les patients, y compris la note. la note 3 ou 4 pleural et péricardique effusion signalé imprimer 7% et d'abord% de les patients, respectivement. Imprimer ces chez les patients de grade 3 ou 4, un œdème pulmonaire et une hypertension pulmonaire ont chacun été signalés chez 1 % des patients. patients.

Les patients OMS développer symptômes symptômes suggestif de pleural effusion tel comme dyspnée ou sec. sec tousses tousses devrait. devrait être évalué par radiographie pulmonaire. Un épanchement pleural de grade 3 ou 4 peut nécessiter une thoracocentèse et de l'oxygène thérapie. Les effets indésirables liés à la rétention d'eau étaient généralement gérés par des mesures de soins de soutien qui inclure des diurétiques et des cures courtes de stéroïdes (voir rubriques 4.2 et 4.8). Patients âgés de 65 ans et Les patients plus âgés sont plus susceptibles que les patients plus jeunes de présenter un épanchement pleural, une dyspnée, une toux, épanchement péricardique et insuffisance cardiaque congestive, et doivent être étroitement surveillés. Les cas de chylothorax avoir aussi a été signalé imprimer patients. patients en présentant avec pleural effusion (voir section. section 4.8).

Pulmonaire artériel hypertension (HTAP)

HAP (pré-capillaire pulmonaire artériel hypertension confirmé par c'est vrai. c'est

vrai coeur cathétérisme) a été rapportés en association avec le traitement par dasatinib (voir rubrique 4.8). Dans ces cas, une HTAP a été signalée après initiation de dasatinib thérapie, y compris après plus d'un an de traitement.

Les patients devraient être évalués pour des symptômes de sous-jacent cardiopulmonaire avant l'initiation de la thérapie par dasatinib. Un échocardiogramme devrait être effectué à l'initiation du traitement. Les patients présentant des symptômes de maladie cardiaque et considérés à haut risque de maladie cardiaque ou pulmonaire devraient être évalués pour des symptômes de dyspnée et de fatigue après l'initiation de la thérapie par dasatinib. Les patients devraient être évalués pour des symptômes courants, notamment un épanchement pleural, un œdème pulmonaire, une anémie ou une atteinte pulmonaire infiltrative. Conformément aux recommandations de prise en charge des effets indésirables non hématologiques (voir rubrique 4.2), la dose de dasatinib doit être réduite ou le traitement interrompu pendant cette période d'évaluation. Si aucune explication n'est trouvée, ou s'il n'y a pas d'amélioration avec une réduction de dose ou interruption, le diagnostic d'HTAP doit être évoqué. La démarche diagnostique doit être suivie selon les lignes directrices. Si l'HAP est confirmé, le traitement par dasatinib doit être interrompu.

Le suivi doit être effectué conformément aux directives de pratique standard. Des améliorations dans l'hémodynamique et les paramètres cliniques doivent avoir été observés. Les patients avec HAP doivent être suivis après l'arrêt de la thérapie par dasatinib.

QT Prolongement

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

Imprimer *vitro* données. données suggérer que dasatinib a le potentiel. grand prolonger. prolonger cardiaque. cardiaque ventriculaire repolarisation (QTIntervalle) (voir section.section 5.3). Imprimer 258 traité avec le dasatinib patients. patients et 258 traité par l'imatinib patients. patients avec un minimum.minimum de 60 mois mois suivi imprimer le Phase III étudier.étudier imprimer nouvellement. nouveau diagnostiqué chronique phase.phase LMC, d'abord Un allongement de l'intervalle QTc a été signalé comme effet indésirable chez les patients (< 1 %) de chaque groupe. La médiane changements. changements imprimer QTcF depuis ligne de base. étaient 3.0 msec imprimer traité avec le dasatinib patients. patients par rapport grand 8.2 msec imprimer traité par l'imatinib patients. Un patiente. patiente (< d'abord%) imprimer chacun. chacun groupe. groupe expérimenté un QTcF > 500 msec. Imprimer 865 patients. patients avec leucémie traité avec dasatinib imprimer Phase II clinique.clinique études, le signifier changements. changements depuis ligne de base. imprimer QTc intervalle. intervalle en utilisant chez Fridericia méthode. méthode (QTcF) étaient 4 - 6 msec; le supérieur. supérieur 95% confiance intervalles.intervalles pour tous signifier changements. changements depuis ligne de base. étaient < 7 msec (voir section.section 4.8).

De le 2 182 patients. patients avec résistance ou intolérance grand avant imatinib thérapie OMS reçu dasatinib imprimer Dans les études cliniques, 15 (1 %) ont présenté un allongement de l'intervalle QTc comme effet indésirable. Vingt et un d'entre eux patients. patients (d'abord%) expérimenté un QTcF > 500 msec.

Dasatinib devrait. devrait beige administré avec prudence grand patients. patients OMS avoir ou couture développer prolongement de QTc. Ces inclure. inclure patients. patients avec hypokaliémie ou hypomagnésémie, patients. patients avec né. né longtemps. longtemps QT syndrome, patients. patients prise anti-arythmique médicinal. médicinal des produits ou autre médicinal. médicinal des produits lequel entraîner un allongement de l'intervalle QT et un traitement cumulatif aux anthracyclines à haute dose. Hypokaliémie ou hypomagnésémie devrait. devrait

beige correction avant grand dasatinib administration.

Cardiaque négatif réactions.réactions

Le dasatinib a été étudié dans le cadre d'une étude clinique randomisée portant sur 519 patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée en phase chronique qui incluait des patients ayant déjà eu une maladie cardiaque. Les effets indésirables cardiaques de insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque, épanchement péricardique, arythmies, palpitations, QT une prolongation et un infarctus du myocarde (y compris mortel) ont été rapportés chez des patients prenant du dasatinib. Les effets indésirables cardiaques étaient plus fréquents chez les patients présentant des facteurs de risque ou des antécédents de troubles cardiaques. maladie. Les patients avec risque facteurs facteurs (par exemple hypertension hyperlipidémie, diabète) ou un histoire.histoire de cardiaque. cardiaque maladie (par exemple avant percutané coronaire intervention, documenté coronaire artère maladie) devrait. devrait beige soigneusement surveillé pour détecter les signes ou symptômes cliniques compatibles avec un dysfonctionnement cardiaque tel que la poitrine douleur, essoufflement de souffle, et diaphorèse.

Si ces signes ou symptômes cliniques apparaissent, il est conseillé aux médecins d'interrompre le dasatinib. l'administration et envisager la nécessité d'un traitement alternatif spécifique à la LMC. Après résolution, un fonctionnel évaluation.évaluation devrait. devrait beige effectué. effectué avant grand CV traitement.traitement avec dasatinib. Dasatinib couture beige repris. repris à le d'origine.d'origine dose.dose pour Léger modéré négatif réactions.réactions ($\leq$ la note.la note 2) et repris. repris à un dose.dose niveau réduction.réduction pour sévère.sévère négatif réactions.réactions ($\geq$ la note.la note 3) (voir section.section 4.2). Les patients continuer traitement.traitement devrait être surveillé parfois.

Les patients avec incontrôlé ou significatif. significatif cardiovasculaire maladie étaient pas inclus imprimer le clinique. clinique études.

Thrombotique microangiopathie (TMA)

BCR-ABL tyrosine kinase inhibiteurs. avoir a été associé. associé avec thrombotique microangiopathie (TMA), y compris des rapports de cas individuels pour DASFRA (voir rubrique 4.8). Si des résultats de laboratoire ou cliniques associée à une MAT survient chez un patient recevant DASFRA, le traitement par DASFRA doit être arrêté et évaluation approfondie de la TMA, y compris l'activité ADAMTS13 et les anti- ADAMTS13-anticorps détermination, devrait. devrait beige terminé. Si anticorps anti-ADAMTS13 est élevé imprimer conjonction avec faible ADAMTS13 activité, traitement. traitement avec DASFRA devrait. devrait pas beige repris.

Hépatite B réactivation

Une réactivation de l'hépatite B chez des patients porteurs chroniques de ce virus est survenue après ces patients. patients reçu BCR-ABL tyrosine kinase inhibiteurs. Quelques cas. cas résultat imprimer aigu hépatique échec ou fulminante hépatite menant. menant grand foie. foie transplantation ou un mortel. fatal résultat. Les patients doivent être testés pour une infection par le VHB avant de commencer le traitement par DASFRA. Experts en maladie du foie et dans le traitement de l'hépatite B doivent être consultés avant l'instauration du traitement en patients. patients avec positif hépatite B sérologie (y compris ceux avec actif maladie) et pour patients. patients OMS test positif pour l'infection par le VHB pendant le traitement. Porteurs du VHB qui nécessitent un traitement avec DASFRA devrait. devrait beige de près. de près surveillé pour panneaux et symptômes symptômes de actif VHB infection tout au long de thérapie et pour plusieurs mois mois suivant Résiliation de thérapie (voir section. section 4.8).

Effets sur croissance. et développement. imprimer pédiatrique patients. patients

Imprimer pédiatrique les essais. les essais de DASFRA imprimer résistant/intolérant à l'imatinib PH+ CML-CP pédiatrique patients. patients et naïf de traitement PH+ CML-CP pédiatrique patients. patients après à moins 2 années années de traitement, lié au traitement négatif événements. événements associé. associé avec os. os croissance. et développement. étaient signalé imprimer 6 (4,6%) les patients, undont l'intensité était sévère (retard de croissance de niveau 3). Ces 6 cas comprenaient des cas de épiphyses retardé. retardé la fusion, l'ostéopénie, croissance. retardement, et gynécomastie (voir section.section 5.1). Ces résultats. sont difficile. difficile grand interpréter imprimer le contexte de chronique maladies. tel comme LMC, et exiger. exiger long terme suivi.

Imprimer pédiatrique les essais. les essais de DASFRA imprimer combinaison avec chimiothérapie imprimer nouvellement. nouveau diagnostiqué PH+ TOUS patients pédiatriques après un maximum de 2 ans de traitement, événements indésirables liés au traitement associé. associé avec os. os croissance. et développement. étaient signalé imprimer d'abord (0,6%) patiente. patiente. Ce cas. cas était un Grade d'abord l'ostéopénie.

Un retard de croissance a été observé chez des patients pédiatriques traités par DASFRA lors d'essais cliniques. (voir section.section 4.8). Après un maximum.maximum de 2 années années de traitement, un bas bas s'orienter imprimer attendu.attendu Cao a a été observé, à le Pareil pareil diplôme. comme observé. observé avec le utiliser de chimiothérapie seul, sans impactant poids et IMC attendus et aucune association avec des anomalies hormonales ou d'autres laboratoires paramètres. Surveillance de os. os croissance. et développement. imprimer pédiatrique patients. patients est recommandé.

ExcipientsLactose

Ce médicament contient du lactose monohydraté. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares de galactose intolérance, total. total lactase carence.carence ou glucose-galactose malabsorption devrait. devrait pas prendre ce médicinal. médicinal produit.

3.5 **Interaction avec autre médicinal. médicinal des produits et autre formes de interaction.interaction**

Actif substances que couture augmenter. augmenter dasatinib plasma. concentré
in vitro indiquent que le dasatinib est un substrat du CYP3A4. Utilisation concomitante de dasatinib et médicinal. médicinal des produits ou substances lequel puissamment inhiber. inhiber CYP3A4 (par exemple le kétoconazole, l'itraconazole, érythromycine, clarithromycine, ritonavir, télithromycine, jus de pamplemousse) peuvent augmenter l'exposition à dasatinib. Donc, imprimer patients. patients recevoir le dasatinib, systémique. systémique administration de un puissant. puissant CYP3A4 inhibiteur est pas recommandé (voir section.section 4.2).

À concernant pertinent concentration, reliure. reliure de dasatinib grand plasma. protéines.protéines est environ 96% surla base d' expériences *in vitro* . Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'interaction du dasatinib avec autre lié aux protéines médicinal. médicinal des produits. Le potentiel. pour déplacement.déplacement et c'est clinique.clinique pertinencesont inconnu.inconnu.

Actif substances que couture diminuer dasatinib plasma. concentré

Quand dasatinib était administré suivant 8 quotidiennement. quotidiennement soirée. soirée administrations de 600 mg la rifampicine, un puissant. puissant CYP3A4 inducteur, le AUC de dasatinib était diminué par 82%. Autre médicinal.

médicinal des produits que induire l'activité du CYP3A4 (par exemple, dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou plantes médicinales). préparations contenant *de l'Hypericum perforatum*, également connu sous le nom de St. millepertuis) peut également augmenter métabolisme et diminuer les concentrations plasmatiques de dasatinib. Par conséquent, l'utilisation concomitante de médicaments puissants Les inducteurs du CYP3A4 avec le dasatinib ne sont pas recommandés. Chez les patients chez qui la rifampicine ou d'autres CYP3A4 inducteurs sont indiqués, alternative médicamenteuse. médicamenteuse des produits avec moins.moins enzyme induction potentiel. Devrait être utilisé. L'utilisation concomitante de dexaméthasone, un faible inducteur du CYP3A4, avec le dasatinib est recommandée. autorisé; L'ASC du dasatinib devrait diminuer d'environ 25 % en cas d'utilisation concomitante de la dexaméthasone, lequel est pas probable. probable être concernant significatif.

Histamine-2 antagonistes et proton pompe.pompe inhibiteurs.

Suppression à long terme de la sécrétion d'acide gastrique par les antagonistes H₂ ou les inhibiteurs de la pompe à protons (par ex. famotidine et oméprazole) est probable. probable grand réduire. réduire dasatinib exposition. Imprimer un une seule dose étudier.étudier imprimer en bonne santé sujets, l'administration de famotidine 10 heures avant une dose unique de DASFRA a réduit dasatinib exposition.exposition par soixante-et-un%. Imprimer un étudier.étudier de 14 en bonne santé sujets, sujets administration de un célibataire 100 mg dose.dose de DASFRA 22 heures suivant un 4 jours, 40 mg oméprazole dose.dose à stable. stable état. état réduit.réduit le AUC dedasatinib par 43% et le Cmax _ de dasatinib par 42%. Le utiliser de antiacides devrait. devrait beige considéré imprimer lieu.lieu de H₂ _ antagonistes ou proton pompe.pompe inhibiteurs. imprimer patients. patients recevoir DASFRA thérapie (voir section.section 4.4).

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

Antiacides

Non clinique données. données démontrer que le solubilité de dasatinib est Dépend du pH. Imprimer en bonne santé sujets, sujets le concomitamment utiliser de aluminium hydroxyde/magnésium hydroxyde antiacides avec DASFRA réduit.réduit le AUC d'une dose unique de DASFRA de 55 % et la C_{max} de 58 %. Cependant, lorsque les antiacides ont été administré 2 heures avant une dose unique de DASFRA, aucun changement significatif dans le dasatinib concentration.concentration ou exposition.exposition étaient observé. Ainsi, antiacides couture beige administré en haut grand 2 heures avant grand ou 2 Des heures après DASFRA (voir section.section 4.4).

Substances actives dont la concentration plasmatique peut être altérée par le dasatinib Concomitant utiliser de dasatinib et un CYP3A4 substrat couture augmenter. augmenter exposition.exposition grand le CYP3A4 substrat. Imprimer un étudier.étudier imprimer en bonne santé sujets, sujets un célibataire 100 mg dose.dose de dasatinib augmenté. augmenté AUC et C_{max} _ exposition à la simvastatine, un substrat connu du CYP3A4, de 20 et 37 % respectivement. Ça ne peut pas être exclu que l'effet soit plus important après des doses multiples de dasatinib. Par conséquent, les substrats du CYP3A4 connus pour avoir une marge thérapeutique étroite (par exemple astémizole, terfénadine, cisapride, pimozide, la quinidine, bépridil ou ergot alcaloïdes [ergotamine, dihydroergotamine]) devrait. devrait beige administré avecprudence imprimer patients recevant dasatinib (voir section.section 4.4).

Imprimer vitro données. données indique un potentiel. risque pour interaction.interaction avec CYP2C8 substrats, tel comme les glitazones.

Pédiatrique population.population

Interaction études avoir seulement.seulement a été effectué. effectué imprimer adultes.

3.6 La fertilité, grossesse.grossesse et lactation

Femmes de maternité potentiel/contraception imprimer mâles et les femelles

Les deux sexuellement actif levure et femmes de maternité potentiel. devrait. devrait utiliser efficace méthodes dela contraception pendant traitement.

Grossesse

Basé sur humain expérience, dasatinib est soupçonné grand cause. cause né. né malformations y compris neuronal. neurontube défauts, et nuisible. nuisible pharmacologique effets sur le fœtus quand administré pendant grossesse. Études imprimer animaux.animaux avoir montré reproductif. reproductif toxicité. (voir section.section 5.3).

DASFRA devrait. devrait pas être utilisé.utilisé pendant grossesse.grossesse sauf si le clinique.clinique état état de le femme nécessite.nécessite traitement.traitement avec dasatinib. Si DASFRA est utilisé.utilisé pendant enceinte, le patiente. patiente doit être informé de le potentiel. risque au fœtus.

Allaitement maternel

Là est insuffisant/limité informations.informations sur le excrétion de dasatinib imprimer humain ou animal. sein. du lait. du lait. Physico-chimique et disponible disponible pharmacodynamique/toxicologique données. données sur dasatinib indiquer grand excrétion imprimer sein. du lait. du lait et un risque grand le allaitement enfant.enfant ne peut pas. ne peut pas être exclu.

Allaitement maternel devrait. devrait être arrêté. arrêté pendant traitement.traitement avec DASFRA.

La fertilité

Imprimer animal. études, le la fertilité de mâle et femme. les rats était pas affecté

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

par traitement. traitement avec dasatinib (voir rubrique 5.3). Les médecins et autres prestataires de soins de santé doivent informer les patients de sexe masculin de âge approprié sur les effets possibles de DASFRA sur la fertilité, et ces conseils peuvent inclure considérer de sperme déposition.

3.7 Effets sur capacité. capacité grand conduire. conduire et utiliser machines. machines

DASFRA a mineure influence sur le capacité. capacité grand conduire. conduire et utiliser machines. Les patients devrait. devrait être informé que ils ont une expérience. expérience négative réactions. réactions tel comme vertiges ou flou vision. vision pendant traitement. traitement avec dasatinib. Donc, prudence devrait. devrait être recommandé quand conduire. conduire un véhicule ou en fonctionnement. en fonctionnement machines.

3.8 Indésirable effets

Résumé de le sécurité profil. profil

Les données. données décrivent ci-dessous reflètent le exposition. exposition grand DASFRA comme agent unique thérapie à tous doses. doses testées. testées en phase clinique. clinique études (N=2 900), y compris 324 adulte patients. patients avec nouvellement. nouveau diagnostiqué chronique phase. phase LMC, 2 388 adulte patients. patients avec résistants à l'imatinib ou -intolérants chronique ou avancés. avancés phase. phase LMC ou PH+ TOUS, et 188 pédiatrique patients.

Chez les 2 712 patients adultes atteints de LMC en phase chronique, de LMC en phase avancée ou de LAL Ph+, la médiane. médiane durée. durée de thérapie était 19.2 mois (gamme 0 à 93.2 mois). Imprimer un aléatoire. aléatoire procès.

procès imprimer patients. patients avec nouvellement. nouveau diagnostiqué chronique phase. phase LMC, le médiane. médiane durée. durée de thérapie était environ 60 mois. Le médiane. médiane durée. durée de thérapie imprimer 1 618 adulte patients. patients avec chronique phase. phase LMC était 29 mois mois (gamme 0 grand 92,9 mois). Le médiane. médiane durée. durée de thérapie imprimer 1 094 adulte patients. patients avec avancé. avancé phase. phase LMC ou PH+ TOUS était 6.2 mois mois (gamme 0 grand 93.2 mois). Parmi 188 patients. patients imprimer pédiatrique études, le médiane. médiane durée. durée de thérapie était 26.3 mois mois (gamme 0 grand 99,6 mois). Imprimer le sous-groupe de 130 patients pédiatriques traités par DASFRA pour la LMC en phase chronique, la durée médiane de thérapie était de 42,3 mois mois (gamme 0,1 à 99,6 mois).

Le majorité de Traité DASFRA patients. patients expérimenté négatif réactions. réactions à quelques temps temps. Imprimer le dans l'ensemble. dans l'ensemble Dans une population de 2 712 sujets adultes traités par DASFRA, 520 (19 %) ont présenté des effets indésirables. menant. menant grand traitement. traitement cesser.

Le dans l'ensemble. dans l'ensemble sécurité profil. profil de DASFRA imprimer le pédiatrique PH+ CML-CP population. population était similaire. similaire grand que de la population adulte, quelle que soit la formulation, à l'exception d'aucun cas de maladie péricardique signalé effusion, pleural effusion, pulmonaire œdème, ou pulmonaire hypertension imprimer le pédiatrique population. Sur les 130 sujets pédiatriques traités par DASFRA atteints de LMC-CP, 2 (1,5 %) ont présenté des effets indésirables. réactions. réactions menant. menant grand traitement. traitement cesser.

Tabulé liste.liste de négatif réactions.réactions

Le suivant négatif des réactions, exclure laboratoire inhabituel, étaient signalé
imprimer patients. patients traitéavec DASFRA utilisé.utilisé comme agent unique
thérapie imprimer clinique.clinique études et post-commercialisation
expérience.expérience

(Tableau 5). Ces réactions sont présentées par classe de systèmes d'organes et par
fréquence. Les fréquences sont défini. défini comme: très commun. commun ($\geq$
1/10); commun. commun ($\geq$ 1/100 grand < 1/10); rare ($\geq$ 1/1 000 grand < 1/100);
rare ($\geq$ 1/10 000 grand < 1/1 000); pas connu. connu (ne peut pas beige estimé.
estimé depuis disponible disponible post-commercialisation données).Dans chacun.
chacun fréquence.fréquence regroupement, négatif réactions.réactions sont
présenté imprimer commande. commande de décroissant gravité.

Tableau 5 : Tableau résumé. résumé de négatif réactions.réactions

Infections et infestations	
<i>Très commun. commun</i>	infection (y compris bactérien, viral, fongique, non précisé)
<i>Commun</i>	pneumonie (y compris bactérien, viral, et fongique), supérieur. supérieur respiratoire. respiratoire tract. tract infection/inflammation, herpès virus infection (y compris cytomégalovirus - VMC),entérocolite infection, état septique (y compris rare cas. cas avec mortel. fatal résultats)
<i>Pas connu. connu</i>	hépatite B réactivation
Sang et lymphatique système. système troubles. troubles	
<i>Très Commun</i>	myélosuppression (y compris anémie, neutropénie, thrombocytopénie)
<i>Commun</i>	fébrile neutropénie
<i>Rare</i>	lymphadénopathie, lymphopénie
<i>Rare</i>	aplasie pur.pur rouge cellule.cellule
Immunitaire système. système troubles. troubles	
<i>Rare</i>	hypersensibilité (y compris érythème nodosum)
<i>Rare</i>	anaphylactique choc

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

Endocrine troubles. troubles	
<i>Rare</i>	hypothyroïdie
<i>Rare</i>	l'hyperthyroïdie, thyroïdite
Métabolisme et nutrition.alimentation troubles. troubles	
<i>Commun</i>	appétit perturbations ^a , hyperuricémie
<i>Rare</i>	tumeur lyse syndrome, déshydratation, hypoalbuminémie, hypercholestérolémie
<i>Rare</i>	diabète. diabète sucré
Psychiatrique troubles. troubles	
<i>Commun</i>	déprimé, insomnie
<i>Rare</i>	anxiété confusionnel État, affecter capacité, libido diminué
Nerveux système. système troubles. troubles	
<i>Très commun. commun</i>	mal de tête.
<i>Commun</i>	neuropathie (y compris périphérique neuropathie), vertiges, dysgueusie, somnolence
<i>Rare</i>	SNC saignement* ^b , syncope, tremblement, amnésie, équilibre. équilibre désordre. désordre
<i>Rare</i>	cérébrovasculaire accident, transitoire. transitoire ischémique attaque, convulsion, optique névrite, VIInerf.nerf paralysie, démence, ataxie
Œil troubles. troubles	
<i>Commun</i>	visuel désordre. désordre (y compris visuel perturbation, perturbation vision.vision fort, et visuel acuité réduit), sec. sec œil
<i>Rare</i>	visuel déficience, conjonctivite, photophobie, larmoiement augmenté. augmenté
Oreille et labyrinthe troubles. troubles	
<i>Commun</i>	acouphène
<i>Rare</i>	audition.audition perte, vertige
Cardiaque troubles. troubles	
<i>Commun</i>	congestif cœur cœur insuffisance cardiaque dysfonctionnement* ^c , péricardique effusion*, arythmie (y compris tachycardie), palpitations
<i>Rare</i>	myocardique infarctus (y compris mortel. fatal résultat)*, électrocardiogramme QT prolongé*, péricardite, arythmie ventriculaire (y compris tachycardie ventriculaire), angine pectoris, cardiomégalie, électrocardiogramme T vague. vague anormal, troponine augmenté. augmenté
<i>Rare</i>	cœur pulmonaire, myocardite, syndrome coronarien aigu, arrêt cardiaque, électrocardiogramme RP extension, coronaire artère maladie, pleuropéricardite
<i>Pas connu. connu</i>	un procès fibrillation/auriculaire flotter. flotter

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

Vasculaire troubles. troubles	
<i>Très commun. commun</i>	hémorragie* ^d
<i>Commun</i>	hypertension rinçage
<i>Rare</i>	hypotension, thrombophlébite, thrombose
<i>Rare</i>	profond veine. veine thrombose, embolie, vécu réticulaire
<i>Pas connu. connu</i>	thrombotique microangiopathie
Respiratoire, thoracique et médiastinal troubles. troubles	
<i>Très commun. commun</i>	pleural effusion*, dyspnée
<i>Commun</i>	pulmonaire œdème*, pulmonaire hypertension*, poumon infiltrer, pneumopathie, tousses tousses
<i>Rare</i>	pulmonaire artériel hypertension bronchospasme, asthme, chylothorax*
<i>Rare</i>	pulmonaire embolie, aigu respiratoire. respiratoire détresse. détresse syndrome.syndrome
<i>Pas connu. connu</i>	interstitiel poumon maladie
Gastro-intestinal troubles. troubles	
<i>Très commun. commun</i>	diarrhée, vomissement, nausée abdominal douleur. douleur
<i>Commun</i>	gastro-intestinal saignement*, colite (y compris neutropénique colite), gastrite, muqueuse inflammation (y compris mucite/stomatite), dyspepsie, abdomen distension,constipation, constipation oral doux trouble tissulaire
<i>Rare</i>	pancréatite (y compris aigu pancréatite), supérieur. supérieur gastro-intestinal ulcère, œsophagite,ascite*, anal fissure, dysphagie, gastro-œsophagien reflux maladie
<i>Rare</i>	perte de protéines gastroentéropathie, iléus, anal fistule
<i>Pas connu. connu</i>	mortel. fatal gastro-intestinal hémorragie*
Hépatobiliaire troubles. troubles	
<i>Rare</i>	hépatite cholécystite, cholestase
Peau et sous-cutané tissu. tissu troubles. troubles	
<i>Très commun. commun</i>	peau.peau éruption cutanée ^e
<i>Commun</i>	alopécie, dermatite (y compris eczéma), prurit, acné, sec. sec peau, urticaire,

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

	hyperhidrose
<i>Rare</i>	dermatose neutrophile, photosensibilité, trouble de la pigmentation, panniculite, peau ulcère, bulleux conditions clou désordre palmo-plantaire érythrodysesthésie syndrome, cheveux. cheveux désordre. désordre
<i>Rare</i>	leucocytoclasique vascularite, peau. peau fibrose
<i>Pas connu. connu</i>	Stevens Johnson syndrome ^f
Appareil locomoteur et connecté tissu. tissu troubles. troubles	
<i>Très commun. commun</i>	musculo-squelettique douleur ^g
<i>Commun</i>	arthralgie, myalgie, musculé. musculé faiblesse, musculo-squelettique raideur muscle. muscle spasme
<i>Rare</i>	la rhabdomyolyse, l'ostéonécrose, muscle. muscle inflammation, tendinite, arthrite
<i>Rare</i>	épiphyses retardé. retardé fusion, ^h croissance. retard ^h
Rénal et urinaire. urinaire troubles. troubles	
<i>Rare</i>	rénal. rénol déficience (y compris rénol. rénol échec), urinaire. urinaire fréquence, fréquence protéinurie
<i>Pas connu. connu</i>	néphrotique syndrome. syndrome
Grossesse, puerpéralité et périnatal conditions.	
<i>Rare</i>	avortement
Reproducteur système. système et sein. troubles. troubles	
<i>Rare</i>	la gynécomastie, menstruel. menstruel désordre. désordre
Général troubles. troubles et administration site conditions.	
<i>Très commun. commun</i>	périphérique œdème ^{je} , fatigue, la fièvre, face à face œdème ^j
<i>Commun</i>	asthénie, douleur, poitrine douleur, généralisé œdème* ^k , des frissons
<i>Rare</i>	malaise, autre superficiel. superficiel œdème ^l
<i>Rare</i>	démarche perturbation. perturbation
Enquêtes	
<i>Commun</i>	poids. poids diminué, poids. poids augmenté. augmenté
<i>Rare</i>	du sang. du sang créatine phosphokinase augmenté, gamma-glutamyltransférase augmenté. augmenté
Blessure, empoisonnement, et de procédure complications	
<i>Commun</i>	contusion

^{un} Comprend diminué appétit, tôt satiété, augmenté. augmenté appétit.

^b Comprend central. central nerveux. nerveux système. système hémorragie, cérébral. cérébral hématome, cérébral. cérébral hémorragie, extradural hématome, hémorragie intracrânienne, accident vasculaire cérébral hémorragique, hémorragie sous-arachnoïdienne, hématome sous-dural et sous-dural hémorragie.

^c Comprend une augmentation du peptide natriurétique cérébral, un dysfonctionnement ventriculaire, un dysfonctionnement ventriculaire gauche, un dysfonctionnement ventriculaire droit. dysfonctionnement cardiaque. cardiaque échec, cardiaque. cardiaque échec aigu, cardiaque. cardiaque échec chronique cardiaque. cardiaque échec congestif, cardiomyopathie, congestif cardiomyopathie, diastolique dysfonctionnement éjection fraction diminué et ventriculaire échec, à gauche. à gauche ventriculaire

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

- échec, c'est vrai. c'est vrai ventriculaire échec, et ventriculaire hypokinésie.
- ^d Exclut gastro-intestinal saignement et SNC saignement; ces négatif réactions. réactions sont signalé sous le gastro-intestinal troubles. troubles système. système organe classe et le nerveux. nerveux système. système troubles. troubles système. système organe classe, respectivement.
- ^e Comprend l'éruption médicamenteuse, l'érythème, l'érythème polymorphe, l'érythroïde, l'éruption exfoliative, l'érythème généralisé, l'éruption génitale, chaleur. chaleur éruption cutanée, milia, miliaire, pustuleux le psoriasis, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateux, éruption cutanée folliculaire, éruption cutanée généralisé, éruption cutanée maculaire, éruption cutanéemaculo-papuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustuleuse, éruption vésiculaire, exfoliation cutanée, irritation cutanée, peau toxique éruption l'urticaire vésiculeuse, et vasculitique éruption cutanée.
- ^f Depuis la commercialisation, des cas individuels de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés. Cela ne pourrait pas être déterminé. déterminé si ces mucocutané négatif réactions. réactions étaient directement. directement lié. grand DASFRA ou grand concomitamment médicamenteux. médicamenteux produit.
- ^g Appareil locomoteur douleur. douleur signalé pendant ou après arrêter traitement.
- ^h Fréquence signalé comme commun. commun imprimer pédiatrique études.
- ^{je} gravitationnel œdème, localisé œdème, œdème périphérique.
- ^j Conjonctival œdème, œil œdème, œil gonflement, paupière œdème, face à face œdème, lèvre. lèvre œdème, maculaire œdème, œdème bouche, orbital œdème, périorbitaire œdème, gonflement. gonflement face à face.
- ^k Fluide surcharge, fluide. fluide rétention, gastro-intestinal œdème, généralisé œdème, périphérique gonflement, œdème, œdème exigible grand cardiaque. cardiaque maladie périnéphrique effusion, poste de procédure œdème, viscères œdème.
- ^{je} Génital gonflement, incision site œdème, œdème génital, pénis œdème, pénis gonflement, scrotal œdème, peau. peau gonflement, testiculaire gonflement, vulvo-vaginal gonflement.
- * Pour supplémentaire. supplémentaire détails voir voir section. section "Description de sélectionné. négatif réactions"

description de sélectionné. négatif réactions. réactionsMyélosuppression

Traitement avec DASFRA est associé. associé avec anémie, neutropénie et thrombocytopénie. Leuroccurrence. occurrence est plus tôt. plus tôt et plus fréquent imprimer patients. patients avec avancé. avancé phase. phase LMC ou PH+ TOUS charbon imprimer chronique phase. phase LMC (voir section. section 4.4).

Saignement

Saignement lié à la drogue négatif des réactions, allant. depuis pétéchies et épistaxis grand

la note. la note 3 ou 4 gastro-intestinal hémorragie et SNC saignement étaient signalé imprimer patients. patients prise DASFRA (voir section. section 4.4).

Fluide rétention

Divers effets indésirables tels qu'épanchement pleural, ascite, œdème pulmonaire et péricardique un épanchement avec ou sans œdème superficiel peut être généralement décrit comme une « rétention d'eau ». Dans le nouvellement. nouveau diagnostiqué chronique phase. phase LMC étudier. étudier après un minimum. minimum de 60 mois mois suivi, lié au dasatinib les effets indésirables liés à la rétention d'eau comprenaient un épanchement pleural (28 %), un œdème superficiel (14 %), hypertension pulmonaire (5 %), œdème généralisé (4 %) et épanchement péricardique (4 %). Congestif coeur coeur insuffisance cardiaque dysfonctionnement. dysfonctionnement et pulmonaire œdème étaient signalé imprimer < 2% de patients.

Le cumulatif taux. taux de lié au dasatinib pleural effusion (tous notes) sur temps temps était dix% à douzième mois, 14% à 24 mois, 19% à 36 mois, 24% à 48 mois mois et 28% à 60 mois. UN total. total de quarante-six traité avec le dasatinib patients. patients avait récurrent pleural épanchements. Dix-sept patients. patients avait 2 séparé. séparé négatif des réactions, 6 avait 3 négatif des réactions, 18 avait 4 grand 8 négatif réactions. réactions et 5 avait > 8 épisodes de pleural épanchements.

Le délai médian jusqu'à l'apparition du premier épanchement pleural de grade 1 ou 2 lié au dasatinib était de 114 semaines (extrêmes : 4 à 299 semaines). Moins charbon dix% de patients. patients avec pleural effusion avait sévère. sévère (grade 3 ou 4) lié au dasatinib épanchements pleuraux. Délai médian jusqu'à la première

apparition d'un épanchement pleural de grade ≥ 3 lié au dasatinib était de 175 semaines (intervalle : 114 à 274 semaines). La durée médiane de l'épanchement pleural lié au dasatinib (tous notes) était 283 jours (~40 semaines).

Pleurale effusion était généralement réversible et géré. géré par interrompre DASFRA traitement. traitement et en utilisant diurétiques ou autre approprié favorable prendre soin. mesures (voir sections 4.2 et 4.4). Parmi traité avec le dasatinib patients. patients avec lié à la drogue pleural effusion (n = 73), 45 (62%) avait dose. dose interruption et 30 (41 %) ont subi des réductions de dose. De plus, 34 (47 %) ont reçu des diurétiques, 23 (32 %) ont reçu des corticostéroïdes, et 20 (27 %) ont reçu à la fois des corticostéroïdes et des diurétiques. Neuf (12 %) patients subir thérapeutique. thérapeutique thoracentèse.

Six pour cent des patients traités par le dasatinib ont arrêté le traitement en raison d'un épanchement pleural lié au médicament. Pleurale effusion a fait pas impair le capacité. capacité de patients. patients grand obtenir. obtenir un réponse. Parmi le traité avec le dasatinib patients présentant un épanchement pleural, 96 % ont obtenu un CCCyR, 82 % ont obtenu un ROR et 50 % ont obtenu un MR4.5 malgré dose. dose interruptions ou dose. dose ajustement.

Voir section. section 4.4 pour plus loin. plus loin informations. informations sur patients. patients avec chronique phase. phase LMC et avancé. avancé phase. phase LMC ou PH+ TOUS.

Cas de chylothorax avoir a été signalé imprimer patients. patients en présentant avec pleural effusion. Quelques cas. cas de chylothorax résolu. résolu sur dasatinib arrêt, interruption, ou dose. dose réduction mais la plupart. la plupart cas. cas aussi requis. obligatoire supplémentaire. supplémentaire traitement.

Pulmonaire artériel hypertension (HTAP)

HAP (pré-capillaire pulmonaire artériel hypertension confirmé par c'est vrai. c'est

vrai coeur cathétérisme) a été rapportée en association avec l'exposition au dasatinib. Dans ces cas, une HTAP a été signalée après le début du traitement. dasatinib thérapie, y compris après plus d'un an de traitement. Les patients avec HAP signalé pendant le dasatinib prenaient souvent des médicaments concomitants ou présentaient des comorbidités ajoutées. sous-jacent. sous-jacent malignité. Améliorations imprimer hémodynamique et clinique. clinique paramètres. paramètres avoir été observé. observé imprimer patients. patients avec HAP suivant cesser de dasatinib.

QT Prolongement

Imprimer le Phase III étudier. étudier imprimer patients. patients avec nouvellement. nouveau diagnostiqué chronique phase. phase LMC, un patiente. patiente (< d'abord%) de le Les patients traités par DASFRA présentaient un QTcF > 500 ms après un suivi d'au moins 12 mois (voir section. section 4.4). Non supplémentaire. supplémentaire patients. patients étaient signalés grand avoir QTcF > 500 msec après un minimum. minimum de 60 mois suivi.

Dans 5 études cliniques de phase II chez des patients présentant une résistance ou une intolérance à un traitement antérieur par l'imatinib, répéter. répéter ligne de base. et en traitement ECG étaient obtenus à pré-spécifié temps points. points et lire centralement pour 865 patients recevant DASFRA 70 mg deux fois par jour. L'intervalle QT a été corrigé pour la fréquence cardiaque par La méthode de Fridericia. À tous les moments post-administration au jour 8, la moyenne change par rapport à la valeur initiale du QTcF intervalle. intervalle étaient 4 - 6 msec, avec associé. associé supérieur. supérieur 95% confiance intervalles. intervalles < 7 msec. De le 2 182 patients présentant une résistance ou une intolérance à un traitement antérieur par l'imatinib et ayant reçu DASFRA clinique. clinique études, 15 (d'abord%) avait QTc prolongement signalé comme un négatif réaction. réaction.

Vingt-et-un patients. patients (d'abord%) expérimenté un QTcF > 500 msec (voir paragraphe 4.4).

Cardiaque négatif réactions. réactions

Les patients présentant des facteurs de risque ou des antécédents de maladie cardiaque doivent être étroitement surveillés pour déceler tout signe ou symptôme. symptômes symptômes cohérent. cohérent avec cardiaque. cardiaque dysfonctionnement. dysfonctionnement et devrait. devrait être évalué et traité approprié (voir section. section 4.4).

Hépatite B réactivation

Hépatite B réactivation a été signalé imprimer association. association avec BCR-ABL ITK. Quelques cas. cas résultat imprimer insuffisance hépatique aiguë ou hépatite fulminante entraînant une transplantation hépatique ou une issue fatale (voir section. section 4.4).

Dans l'étude de phase III d'optimisation de la dose chez des patients atteints de LMC en phase chronique avec résistance ou intolérance grand avant imatinib thérapie (médian durée. durée de traitement. traitement de 30 mois), le incidence de pleural effusion et congestif coeur coeur insuffisance cardiaque dysfonctionnement. dysfonctionnement était inférieur imprimer patients. patients traité avec DASFRA 100 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement charbon imprimer ceux traité avec DASFRA 70 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement.

Une myélosuppression a également été rapportée moins fréquemment dans le groupe de traitement à 100 mg une fois par jour (voir Laboratoire kiém TRA irrégularités ci-dessous). Le médiane. médiane durée. durée de thérapie imprimer le 100 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement groupe. groupe était

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

37 mois (gamme 1-91 mois). Cumulatif tarifs. tarifs de sélectionné. négatif réactions. réactions que étaient signalé imprimer le 100 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement recommandé départ dose. dose sont montré imprimer Tableau 6a.

Tableau 6a : Sélectionné négatif réactions. réactions signalé imprimer un phase. phase 3 dose. dose optimisation étudier. étudier (imatinib intolérant ou résistant chronique phase. phase LMC) ^{un}

	Le minimum de 2 années annéesThéo Doi en haut		Le minimum de 5 années annéesThéo Doi en haut		Le minimum de 7 années annéesThéo Doi en haut	
	Tous notes	Grade 3/4	Tous notes	Grade 3/4	Tous notes	Grade 3/4
Préfééré terme	Pour cent (%) de patients. patients					
Diarrhée	27	2	28	2	28	2
Fluide rétention	34	4	42	6	48	7
Superficiel œdème	18	0	21	0	22	0
Pleurale effusion	18	2	24	4	28	5
Généralisé œdème	3	0	4	0	4	0
Péricardique effusion	2	d'abor d	2	d'abor d	3	d'abor d
Pulmonaire hypertension	0	0	0	0	2	d'abor d
Hémorragie	11	d'abor d	11	d'abor d	douz ième	d'abor d
Gastro-intestinal saignement	2	d'abor d	2	d'abor d	2	d'abor d

^{un} Phase 3 doses étude d'optimisation résultats. signalé imprimer recommandé départ dose. dose de 100 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement (n=165) population. population

Dans l'étude de phase III d'optimisation de la dose chez des patients atteints de LMC en phase avancée et de LAL Ph+, le la durée médiane du traitement était de

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

14 mois pour la LMC en phase accélérée, de 3 mois pour le souffle myéloïde LMC, 4 mois pour la LMC blastique lymphoïde et 3 mois pour la LAL Ph+. Certains effets indésirables qui étaient signalés ont été imprimés le recommandé départ dose. dose de 140 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement sont montrés imprimés Tableau 6b. UN 70 mg un régime biquotidien a également été étudié. Le régime de 140 mg une fois par jour a montré une efficacité comparable profil. profil grand le 70 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement régime. régime mais un plus favorable sécurité profil.

Tableau 6b : Sélectionné négatif réactions. réactions signalés imprimés
phase. phase III optimisation de la dose étude: Avancé phase. phase
LMC et PH+ TOUS ^{un}

140 mg une fois. une fois quotidiennement.		
quotidiennement		
n = 304		
Tous notes		_ 3/4
Preferred term	Pour cent (%) de patients. patients	
Diarrhoea	28	3
Fluid retention	33	7
Superficial oedema	15	< 1
Pleural effusion	20	6
Generalised oedema	2	0
Congestive heart failure	1	0
/cardiac dysfunction ^b		
Pericardial effusion	2	1
Pulmonary oedema	1	1
Haemorrhage	23	8
Gastrointestinal bleeding	8	6

^{un} Phase 3 dose. dose étude d'optimisation résultats. signalés à le recommandé départ dose. dose de 140 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement (n = 304) population. population à 2 année année étude finale Théo Doi en haut.

^b Comprend ventriculaire dysfonctionnement cardiaque. cardiaque échec, cardiaque. cardiaque échec congestif, cardiomyopathie, congestif cardiomyopathie, diastolique dysfonctionnement la fraction d'éjection diminué, et ventriculaire échec.

De plus, il y a eu deux études portant sur un total de 161 patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ dans lesquelles DASFRA était administré en combinaison avec chimiothérapie. Dans la phase III, 106 patients ont reçu DASFRA en combinaison avec chimiothérapie sur un schéma posologique continu. Dans la phase II, 55 patients ont reçu DASFRA en combinaison avec chimiothérapie selon un schéma posologique discontinu (deux semaines de traitement suivies d'une à deux semaines d'arrêt) et 20 patients ont reçu DASFRA en association avec une chimiothérapie selon un schéma posologique continu. Parmi les 126 patients pédiatriques LAL Ph+ traités par DASFRA selon un schéma posologique continu, la médiane de durée de thérapie était de 23,6 mois (gamme de 1,4 à 33 mois).

Parmi les 126 patients pédiatriques LAL Ph+ recevant un schéma posologique continu, 2 (1,6 %) ont présenté des effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement. Les effets indésirables rapportés dans ces deux études pédiatriques à une fréquence de ≥ 10 % chez des patients recevant un schéma posologique continu sont présentés dans le Tableau 7. De plus, une effusion pleurale a été signalée chez 7 (5,6 %) patients. Dans ce groupe, et est donc inclus dans le tableau.

Tableau 7 : Effets indésirables rapportés chez ≥ 10 % des patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ traités avec DASFRA sur un continu.continu dosage régime. régime imprimer combinaison avec chimiothérapie(N=126) ^{une}

Négatif réaction	Pour cent (%) de patients. patients	
	Tout notes	_ 3/4
Fébrile neutropénie	27,0	26.2
Nausée	20.6	5.6
Vomissement	20.6	4.8
Abdominal douleur. douleur	14.3	3.2
Diarrhée	12.7	4.8
Pyrexie	12.7	5.6
Mal de tête	11.1	4.8
Diminué appétit	10.3	4.8
Fatigue	10.3	0

^a Dans l'étude pivot, parmi 106 patients au total, 24 patients ont reçu la poudre pour suspension buvable au moins une fois, dont 8a reçu le poudre. poudre pour oral suspension.suspension formulation exclusif.

Laboratoire kiểm TRA

irrégularités

Hématologie

Dans l'étude de phase III sur la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, le laboratoire de grade 3 ou 4 suivant des anomalies ont été rapportées après un suivi d'au moins 12 mois chez des patients prenant DASFRA : neutropénie (21 %), thrombocytopénie (19 %) et anémie (10 %). Après un minimum de 60 mois suivi, le cumulatif tarifs.tarifs de neutropénie, thrombocytopénie, et anémie étaient 29%, 22% et 13%, respectivement.

Imprimer Traité DASFRA patients. patients avec nouvellement. nouveau diagnostiqué chronique phase.phase LMC OMS expérimenté la note.la note 3 ou 4 myélosuppression, récupération. récupération en général s'est

produit. s'est produit suivant bref dose.dose interruptions et/ou réductions et permanent cesser de traitement. traitement s'est produit. s'est produit imprimer 1,6% de patients. patients après un minimum. minimum de douzième mois mois suivi. Après un minimum. minimum de 60 mois mois suivi le cumulatif taux. taux de permanent cesser exigible grand la note. la note 3 ou 4 myélosuppression était 2,3%.

Chez les patients atteints de LMC présentant une résistance ou une intolérance à un traitement antérieur par l'imatinib, des cytopénies (thrombocytopénie, neutropénie, et anémie) étaient un cohérent. cohérent découverte. Cependant, le occurrence. occurrence de cytopénies était aussi clairement dépendant. dépendant sur le scène. étape de la maladie. Le fréquence. fréquence de la note. la note 3 et 4 hématologique irrégularités est présenté imprimer Tableau 8.

Tableau 8 : CCT notes 3/4 hématologique laboratoire irrégularités
imprimer clinique. clinique études imprimer patients. patients
avec résistance ou intolérance grand avant imatinib thérapie ^{un}

Phase	Accélééré	Myéloïde	Explosion
			lymphoïde
chronique	phase.ph	phase	phase et
e(n= 165)	ase	d'explosi	Ph+ TOUT
^b	(n= 157) ^c	on(n= 74) ^c	(n= 168) ^c

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

	Pour cent (%) de patients. patients			
Hématologie paramètres.paramètres				
Neutropénie	36	58	77	76
Thrombocytopénie	23	63	78	74
Anémie	13	47	74	44

^{un} Phase 3 dose.dose optimisation étudier.étudier résultats. signalé à 2 année année étudier.étudier Théo Doi en haut.

^b CA180-034 étudier.étudier résultats. imprimer recommandé départ dose.dose de 100 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement.

^c CA180-035 étudier.étudier résultats. imprimer recommandé départ dose.dose de 140 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement.

CTC notes : neutropénie (Grade 3 $\geq 0,5 - < 1.0 \times 10^9 / l$, Qualité 4 $< 0,5 \times 10^9 / l$); thrombocytopénie (Grade 3 $\geq 25 - < 50$

$\times 10^9 / l$, Grade 4 $< 25 \times 10^9 / l$); anémie (hémoglobine Grade 3 $\geq 65 - < 80 g/l$, Qualité 4 $< 65 g/l$).

Cumulatif la note.la note 3 ou 4 cytopénies parmi patients. patients traité avec 100 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement étaient similaire. similaire à 2 et 5 années années y compris: neutropénie (35% avec. 36%), thrombocytopénie (23% avec. 24%) et anémie (13% avec. 13 %).

Imprimer patients. patients OMS expérimenté la note.la note 3 ou 4 myélosuppression, récupération. récupération en général s'est produit. s'est produit suivant de brèves interruptions et/ou réductions de dose et un arrêt définitif du traitement sont survenus chez 5% de patients. La plupart patients. patients a continué traitement.traitement sans plus loin. plus loin preuve.preuve de myélosuppression.

Biochimie

Imprimer le nouvellement. nouveau diagnostiqué chronique phase.phase LMC étude, la note.la note 3 ou 4 hypophosphatémie était signalé imprimer 4% de Traité DASFRA les patients, et la note.la note 3 ou 4 élévations de les transaminases, la créatinine, et

bilirubine étaient signalé imprimer $\leq$ d'abord% de patients. patients après un minimum.minimum de douzième mois mois suivi. Après un minimum.minimum de 60

mois mois suivi le cumulatif taux. taux de la note. la note 3 ou 4 hypophosphatémie était 7%,

la note. la note 3 ou 4 élévations de créatinine et bilirubine était d'abord% et la note. la note 3 ou 4 élévations de transaminases est resté 1%. Il n'y a eu aucun arrêt du traitement par DASFRA en raison de ces effets biochimiques. laboratoire paramètres.

2 année année suivi

Des élévations de grade 3 ou 4 des transaminases ou de la bilirubine ont été rapportées chez 1 % des patients atteints de phase LMC (résistante ou intolérante à l'imatinib), mais des élévations ont été rapportées avec une augmentation fréquence. fréquence de d'abord grand 7% de patients. patients avec avancé. avancé phase. phase LMC et PH+ TOUS. Il était généralement géré. géré avec dose. dose réduction. réduction ou interruption. Imprimer le Phase III optimisation de la dose étudier. étudier imprimer chronique phase. phase LMC, la note. la note 3 ou 4 élévations de transaminases ou bilirubine étaient signalé imprimer ≤ d'abord% de patients. patients avec similaire. Similaire faible incidence imprimer le quatre, quatre traitement. traitement groupes. Imprimer le Phase III optimisation de la dose étudier. étudier imprimer avancé. avancé phase. phase LMC et Ph+ALL, la note. la note 3 ou 4 élévations de transaminases ou bilirubine étaient signalé imprimer d'abord% grand 5% de patients. patients entre les groupes de traitement.

Environ 5 % des patients traités par DASFRA dont les taux de base étaient normaux ont présenté la note. la note 3 ou 4 transitoire. transitoire hypocalcémie à quelques temps pendant le cours. cours de le étudier. étudier. Imprimer général, là était Non association. association de diminué calcium. calcium avec clinique. clinique symptômes. Les patients en développement. en développement la note. la note 3 ou 4 hypocalcémie souvent avait récupération. récupération avec oral

Grade 3 ou 4 hypocalcémie, hypokaliémie, et hypophosphatémie étaient signalé
imprimer patients. patients avec tousphases de la LMC, mais ont été rapportés avec
une fréquence accrue chez les patients atteints de myéloïde ou lymphoïde LMC en
phase blastique et LAL Ph+. Des élévations de grade 3 ou 4 de la créatinine ont été
rapportées chez < 1 % des patients. patients. patients avec chronique phase.phase
LMC et étaient signalé avec un augmenté. augmenté fréquence.fréquence de d'abord
grand 4% de patients. patientsavec avancé.avancé phase.phase LMC.

Le profil d'innocuité de DASFRA administré en monothérapie chez les patients pédiatriques atteints de Ph+ CML-CP était comparable au profil de sécurité chez les adultes. Le profil de sécurité de DASFRA administré en combinaison avec chimiothérapie imprinted pédiatrique patients. patients avec PH+ TOUS était cohérent. cohérent

Imprimer le pédiatrique LMC études, le tarifs.tarifs de laboratoire irrégularités
étaient cohérent. cohérent avec le connu. connuprofil.profil pour laboratoire
paramètres.paramètres imprimer adultes.

24

Spécial population.population

Alors que le sécurité profil.profil de DASFRA imprimer âgé était similaire. similaire grand que imprimer le plus jeune population, patients. patientsles personnes âgées de 65 ans et plus sont plus susceptibles de présenter les effets indésirables fréquemment rapportés, tels quecomme fatigue, épanchement pleural, dyspnée, toux, hémorragie gastro-intestinale inférieure et appétit perturbations et plus susceptibles de ressentir des effets indésirables moins fréquemment signalés, tels que abdominal distraction, vertiges, péricardique effusion, congestif coeur coeur échec, et poids.poids diminuer etdevrait. devrait beige surveillé de près (voir section.section 4.4).

Rapports de soupçonné négatif réactions.réactions

Rapports soupçonné négatif réactions.réactions après autorisation de le médicinal. médicinal produit est important.important. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfice/risque du médicament. Soins de santé professionnels sont demandé grand rapport. rapport n'importe quel. n'importe quel soupçonné négatif réactions.réactions via le nationale.nationale rapport. système. système répertorié imprimer annexe V. _

3.9 Surdosage

Expérience avec surdose de DASFRA imprimer clinique.clinique études est limité grand isolé.isolé cas. Le le plus élevé.un surdosage de 280 mg par jour pendant une semaine a été rapporté chez deux patients et tous deux ont développé un significatif.significatif diminuer imprimer plaquette compte. Depuis dasatinib est associé. associé avec la note.la note 3 ou 4 myélosuppression (voir section.section 4.4), patients. patients OMS ingérer plus charbon le recommandé dose.dosedevrait. devrait beige de près.

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

de près surveillé pour myélosuppression et donné.donné approprié favorable traitement.

4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

4.1 Pharmacodynamique propriétés. propriétés

Pharmacothérapie groupe: antinéoplasique agents, la protéine kinase des inhibiteurs, ATC

code: L01EA02 Pharmacodynamie

Dasatinib inhibe le activité.activité de le BCR-ABL kinase et SRC famille.famille kinases le long de avec un numéro.numéro ded'autres kinases oncogènes sélectionnées, notamment c-KIT, les kinases des récepteurs de l'éphrine (EPH) et PDGFβ récepteur. Le dasatinib est un puissant inhibiteur subnanomolaire de la kinase BCR-ABL avec une puissance de concentration de 0,6 à 0,8 nM. Il se lie aux conformations inactives et actives du BCR-ABL enzyme.

Mécanisme de action.action

In vitro , le dasatinib est actif dans les lignées cellulaires leucémiques représentant des variantes sensibles à l'imatinib et maladie résistante. Ces études non cliniques montrent que le dasatinib peut vaincre la résistance à l'imatinib résultant depuis BCR-ABL surexpression, BCR-ABL kinase domaine mutations, activation activation de suppléant. suppléantvoies de signalisation impliquant les kinases de la famille SRC (LYN, HCK) et les gènes de multirésistance aux médicaments surexpression. En plus, dasatinib inhibe SRC famille.famille kinases à subnanomolaire concentré.

Imprimer vivant , imprimer séparé. séparé expériences en utilisant murin des

modèles de LMC, dasatinib empêché le progression de chronique LMC grand explosion phase.phase et prolongé le survie.survie de souris palier dérivé du patient LMC cellule.cellule lignes.lignesgrandi. grandi à divers des sites, y compris le central. central nerveux. nerveux système.

Clinique efficacité et sécurité

Imprimer le Phase je étude, hématologique et cytogénétique réponses.réponses étaient observé. observé imprimer tous phases de LMC etimprimer PH+ TOUS imprimer le d'abord 84 patients. patients traité et suivi. suivi pour en haut grand 27 mois. Réponses étaient durable à travers. à travers tous phases de LMC et Ph+ LAL.

Quatre études cliniques de phase II ouvertes, à un seul groupe, non contrôlées, ont été menées pour déterminer sécurité et efficacité du dasatinib chez les patients atteints de LMC en phase chronique, accélérée ou blastique myéloïde, qui étaient résistants ou intolérants à l'imatinib. Une étude randomisée non comparative a été menée chez des patients en phase chronique qui ont échoué au traitement initial par 400 ou 600 mg d'imatinib. Le départ dose.dose était 70 mg dasatinib deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement. Dose modifications étaient autorisé pour améliorer. améliorer activité.activitéou gestion de toxicité. (voir section.section 4.2).

Deux randomisé, étiquette ouverte Phase III études étaient mené grand évaluer. évaluer le efficacité de dasatinibadministré une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement par rapport avec dasatinib administré deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement. Imprimer ajout, un étiquette ouverte, randomisé, par rapport Phase III étudier.étudier était mené imprimer adulte patients. patients avec nouvellement. nouveaudiagnostiqué chronique phase.phase LMC.

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

Le efficacité de dasatinib est basé.basé sur hématologique et cytogénétique
réponse.réponse tarifs.

Durabilité de réponse.réponse et estimé. estimé survie.survie tarifs.tarifs fournir.
fournir supplémentaire. supplémentaire preuve.preuve de dasatinib clinique.clinique
avantage.

UN total. total de 2 712 patients. patients étaient évalué imprimer
clinique.clinique études; de ces 23% étaient $\geq$ 65 années années de âge.âge et 5%
étaient $\geq$ 75 années années de âge.âge.

Chronique phase.phase LMC - Nouvellement diagnostiqué

Une étude internationale de phase III, ouverte, multicentrique, randomisée et
comparative a été menée en patients adultes atteints de LMC en phase chronique
nouvellement diagnostiquée. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit
DASFRA 100 mg une fois par jour ou imatinib 400 mg une fois par jour. Le critère
d'évaluation principal était le taux de réponse cytogénétique complète confirmée
(cCCyR) dans les 12 mois. Critères secondaires inclut temps temps imprimer cCCyR
(mesure de durabilité de réponse), temps temps grand cCCyR, majeur. majeur
moléculaire.moléculaire réponse.réponse (ROR)taux, temps temps grand ROR,
progression gratuit survie.survie (PFS) et dans l'ensemble. dans l'ensemble
survie.survie (OS). Autre pertinent efficacité résultats. inclus CCyR et
complet.complet moléculaire.moléculaire réponse.réponse (CMR) tarifs. Le
étudier.étudier est en cours.

UN total. total de 519 patients. patients étaient randomisé grand un
traitement.traitement groupe: 259 grand DASFRA et 260 grand imatinib. Les
caractéristiques de base étaient bien équilibrées entre les deux groupes de
traitement en ce qui concerne l'âge (médian âge.âge était quarante-six années

années pour le DASFRA groupe. groupe et 49 années années pour le imatinib groupe. groupe avec dix% et 11 % des patients âgés de 65 ans ou plus, respectivement), le sexe (femmes 44 % et 37 %, respectivement), et course (Caucasien 51% et 55 % ; asiatique 42% et 37%, respectivement). À ligne de base le distribution.distribution de Hasford Partitions était similaire. similaire imprimer le DASFRA et imatinib traitement.traitement groupes.groupe (faible risque: 33% et 34 % ; intermédiaire.intermédiaire risque 48% et 47 % ; haut risque: 19% et 19%, respectivement). Avec un minimum.minimum de douzième mois mois suivi, 85% de patients. patients randomisé grand le DASFRA groupe. groupe et 81% de patients. patients randomisé grand le imatinib groupe. groupe étaient encore.toujours recevoir Première ligne traitement.

Arrêt dans douzième mois mois exigible grand maladie progression s'est produit. s'est produit imprimer 3% de Traité DASFRAPatients. patients et 5% de traité par l'imatinib patients.

Avec un minimum.minimum de 60 mois mois suivi, 60% de patients. patients randomisé grand le DASFRA groupe. groupe et 63% de patients. patients randomisé grand le imatinib groupe. groupe étaient encore.toujours recevoir Première ligne traitement.

Arrêt dans 60 mois mois exigible grand maladie progression s'est produit. s'est produit imprimer 11% de Traité DASFRAPatients. patients et 14% de traité par l'imatinib patients.

Efficacité résultats. sont présenté imprimer Tableau 9. UN soudainement significatif plus grand. proportion. proportion de patients. patients imprimer le DASFRA groupe. groupe atteint. un cCCyR par rapport avec patients. patients imprimer le imatinib groupe. groupe dans le d'abord 12 mois de traitement. L'efficacité de DASFRA a été systématiquement démontrée dans différents groupes, y compris

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

âge, genre, et ligne de base. Hasford score.

**Tableau 9 : Efficacité résultats. depuis un phase.phase 3 étudier.étudier
de nouvellement. nouveau diagnostiqué patients. patients avec
chronique phase.phaseLMC**

	DASFRA	imatini	valeur p
	m=	bm=	
	259	260	
	Réponse taux. taux (95 % CI)		
Réponse			
cytogénétique			
dans douzième			
mois mois			

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

cCCyR ^{un}	76,8% (71,2-	66,2% (60,1-	p<
CCyRb -	81,8)	71,9)	0,007*
dans 24 mois mois	85,3% (80,4-	73,5% (67,7-	∅
	89,4)	78,7)	
cCCyR ^{un}	80,3%	74,2%	∅
CCyRb -	87,3%	82,3%	∅
dans 36 mois mois			
cCCyR ^{un}	82,6%	77,3%	∅
CCyRb -	88,0%	83,5%	∅
dans 48 mois mois			
cCCyR ^{un}	82,6%	78,5%	∅
CCyRb -	87,6%	83,8%	∅
dans 60 mois mois			
cCCyR ^{un}	83,0%	78,5%	∅
CCyRb -	88,0%	83,8%	∅
Majeur moléculaire.moléculair e réponse^c douzième mois mois	52,1% (45,9- 58,3)	33,8% (28 janvier-39 septembre)	p< 0,00003*
24 mois mois	64,5% (58,3- 70,3)	50% (43,8- 56,2)	∅
36 mois mois	69,1% (63,1- 74,7)	56,2% (49,9- 62,3)	∅
48 mois mois	75,7% (70,0- 80,8)	62,7% (56,5- 68,6)	∅
60 mois mois	76,4% (70,8- 81,5)	64,2% (58,1- 70,1)	p=0,0021
danger rapport. rapport (HEURE) dans douzième mois mois (99,99 % CI)			
Temps de cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Temps de ROR	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
Durabilité de cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
dans 24 mois mois			
Temps de cCCyR	(95 % CI)		∅
	1,49 (1,22-1,82)		
Temps de ROR	1,69 (1,34-2,12)		∅
Durabilité de cCCyR	0,77 (0,55-1,10)		∅

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

	dans 36 mois	
Temps de cCCyR	(95 % CI)	□
	1,48 (1,22-1,80)	
Temps de ROR	1,59 (1,28-1,99)	□
Durabilité de cCCyR	0,77 (0,53-1,11)	□
	dans 48 mois	
Temps de cCCyR	(95 % CI)	□
	1,45 (1,20-1,77)	
Temps de ROR	1,55 (1,26-1,91)	□
Durabilité de cCCyR	0,81 (0,56-1,17)	□
	dans 60 mois (95 % CI)	
Temps de cCCyR	1,46 (1,20-1,77)	p=0,0001
Temps de ROR	1,54 (1,25-1,89)	p<0,0001
Durabilité de cCCyR	0,79 (0,55-1,13)	p=0,1983

^{un} Confirmé complet.cytogénétique réponse.réponse (cCCyR) est défini. défini comme un réponse.réponse noté sur deux.deux consécutif. occasions (à moins 28 jours jours à part).

^b Complet cytogénétique réponse.réponse (CCyR) est basé.basé sur un cœlibataire os. os moelle. moelle cytogénétique évaluation.

^c Majeur moléculaire.moléculaire réponse.réponse (à n'importe quel. n'importe quel temps) était défini. défini comme RBC ABL ratios. ratios ≤ 0,1% par RQ RAP imprimer périphérique du sang. du sang échantillonsstandardisé à l'échelle internationale. Il s'agit de taux cumulatifs représentant un suivi minimum pour la période spécifié.

* Ajusté pour Hasford Score et indication statistique. statistique signification. à un prédéfini nominal. nominal niveau de signification.CI = confiance intervalle. intervalle

Après 60 mois de suivi, médiane. médiane temps temps grand cCCyR était 3.1 mois mois imprimer le DASFRA groupe. groupe et

5.8 mois mois imprimer le imatinib groupe. groupe imprimer patients. patients avec un confirmé CCyR. Médian temps temps grand ROR après60 mois de suivi était 9.3 mois mois imprimer le DASFRA groupe. groupe et 15,0 mois mois imprimer le imatinib

groupe. groupe imprimer patients. patients avec un ROR. Ces résultats. sont cohérent. cohérent avec ceux vu. vu à douzième, 24 et 36 mois.

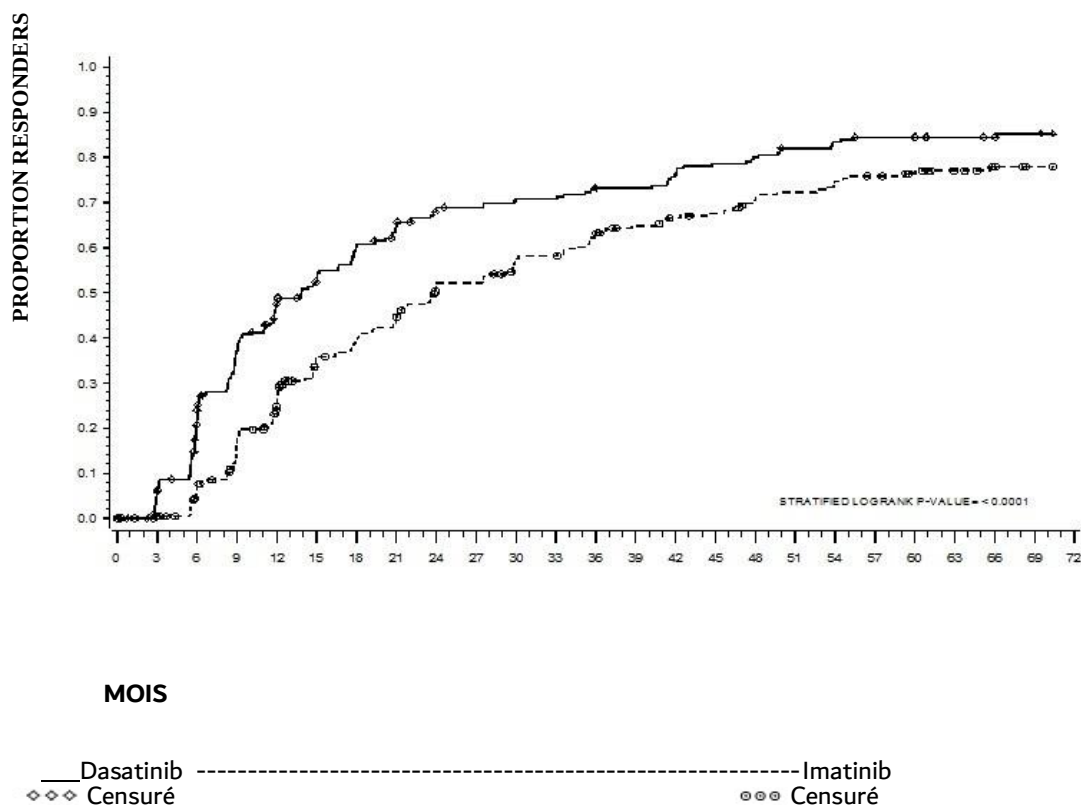
Le temps temps grand ROR est affiché graphiquement imprimer Chiffre d'abord.

Le temps temps grand ROR était cohérent plus court imprimertraité avec le

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

dasatinib patients. patients par rapport avec traité par l'imatinib patients.

**Chiffre d'abord: Kaplan-Meier estimation. estimation de temps temps grand majeur.
majeur moléculaire. moléculaire réponse. réponse (ROR)**



GROUPE	# RÉPONDANTS / # RISQUE	ALÉATOIRE RAPPORT (95 % CI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib sur imatinib		1,54 (1,25 - 1,89)

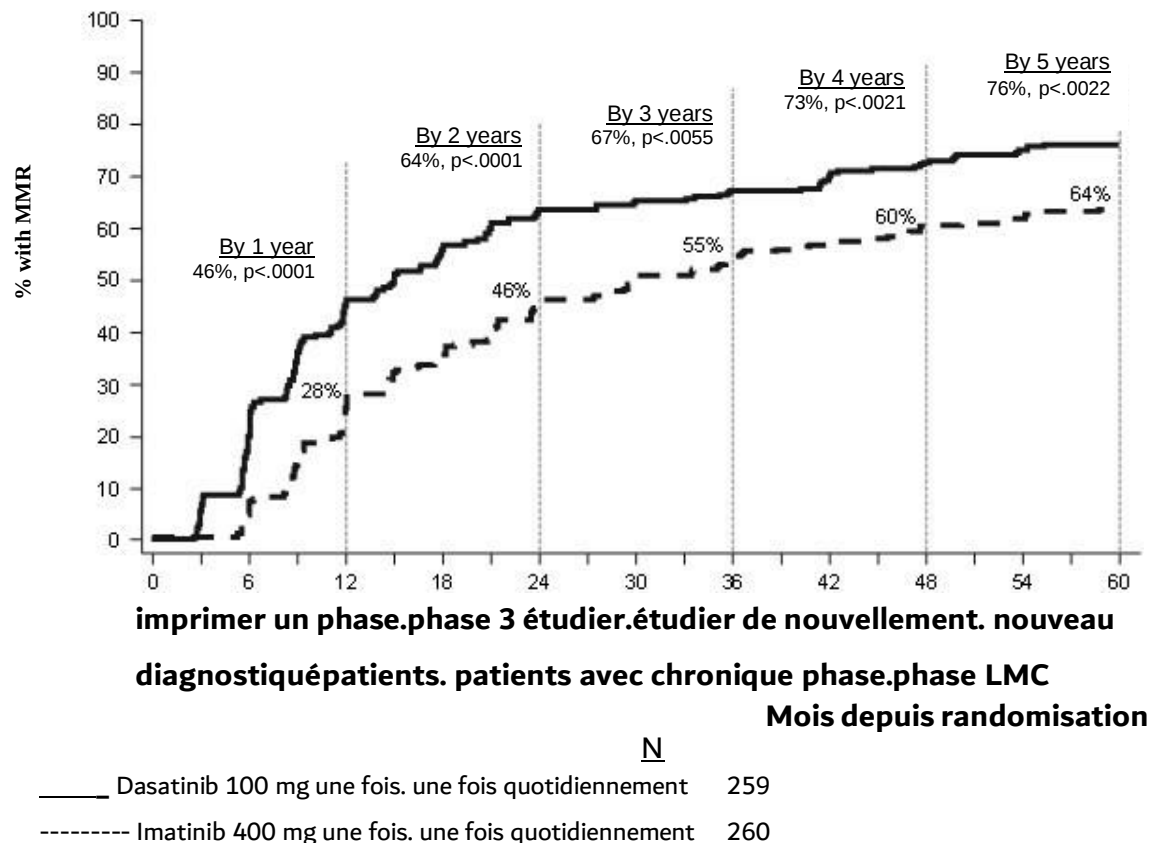
Le tarifs. tarifs de cCCyR imprimer le DASFRA et imatinib traitement. traitement
groupes, respectivement, dans 3 mois mois (54% et 30%), 6 mois mois (70% et
56%), 9 mois mois (75 % et 63%), 24 mois mois (80% et 74%),
36 mois mois (83% et 77%), 48 mois mois (83% et 79%) et 60 mois mois (83% et

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

79%) étaient cohérent. cohérent avec le critère d'évaluation principal. Les taux de ROR dans les groupes de traitement DASFRA et imatinib, respectivement, dans 3 mois (8% et 0,4%), 6 mois (27% et 8%), 9 mois (39% et 18%), douzième mois (quarante-six% et 28%), 24 mois (soixante-quatre% et quarante-six%) , 36 mois (soixante-sept% et 55%), 48 mois (soixante-treize% et 60%) et 60 mois (76% et 64%) étaient aussi cohérent. cohérent avec le primaire point final.

ROR tarifs. tarifs par spécifique. spécifique temps temps indiquer sont affiché graphiquement imprimer Chiffre 2. Les taux de ROR étaient cohérent plus haut imprimé traité avec le dasatinib patients. patients par rapport avec traité par l'imatinib patients.

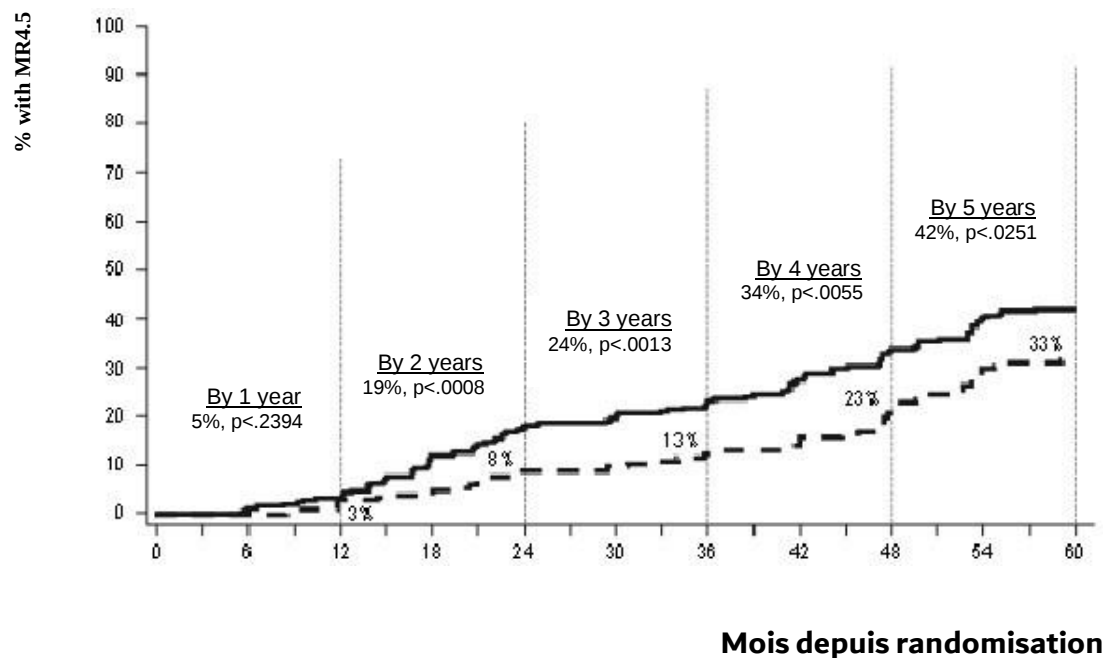
Chiffre 2 : ROR tarifs. tarifs sur temps temps - tous randomisé patients. patients



Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

La proportion de patients atteignant un rapport BCR-ABL $\leq 0,01$ % (réduction de 4 log) à tout moment était plus haut imprinter le DASFRA groupe. groupe par rapport grand le imatinib groupe. groupe (54,1% contre contre 45 %). Le proportion. proportion de les patients atteignant un rapport BCR-ABL $\leq 0,0032$ % (réduction de 4,5 log) à tout moment étaient plus élevés dans le groupe DASFRA groupe. groupe par rapport grand le imatinib groupe. groupe (44% contre contre 34 %).MR4.5 tarifs.tarifs sur temps temps sont affiché graphiquement imprinter Chiffre 3. Les taux de MR4.5 sur temps temps étaient cohérent plus haut imprinter traité avec le dasatinib patients. patients par rapport avec traité par l'imatinib patients.

Chiffre 3 : MR4,5 tarifs.tarifs sur temps temps - tous randomisé patients. patients imprinter un phase.phase 3 étudier.étudier de nouvellement. nouveaudiagnostiqué patients. patients avec chronique phase.phase LMC



_____ Dasatinib 100 mg une fois. une fois quotidiennement 259
 ----- Imatinib 400 mg une fois. une fois quotidiennement 260

Le taux de ROR à tout moment dans chaque groupe à risque déterminé par le score de Hasford était plus élevé dans le DASFRA groupe. groupe par rapport avec le imatinib groupe. groupe (faible risque: 90% et 69 % ; intermédiaire.intermédiaire risque: 71%et 65 % ; haut risque: soixante-sept% et 54%, respectivement).

Imprimer un supplémentaire. supplémentaire analyse, plus traité avec le dasatinib patients. patients (84%) atteint. tôt moléculaire.moléculaire réponse.réponse(défini comme BCR-ABL les niveaux $\leq$ dix% à 3 mois) par rapport avec traité par l'imatinib patients. patients (soixante-quatre%). Les patients obtenant une réponse moléculaire précoce présentaient un risque de transformation plus faible, un taux de transformation plus élevé. sans progression survie.survie (PFS) et plus haut taux. taux de dans l'ensemble. dans l'ensemble survie.survie (OS), comme montré imprimer Tableau dix.

Tableau 10 : Dasatinib patients. patients avec BCR-ABL $\leq$ dix% et > dix% à 3 mois mois

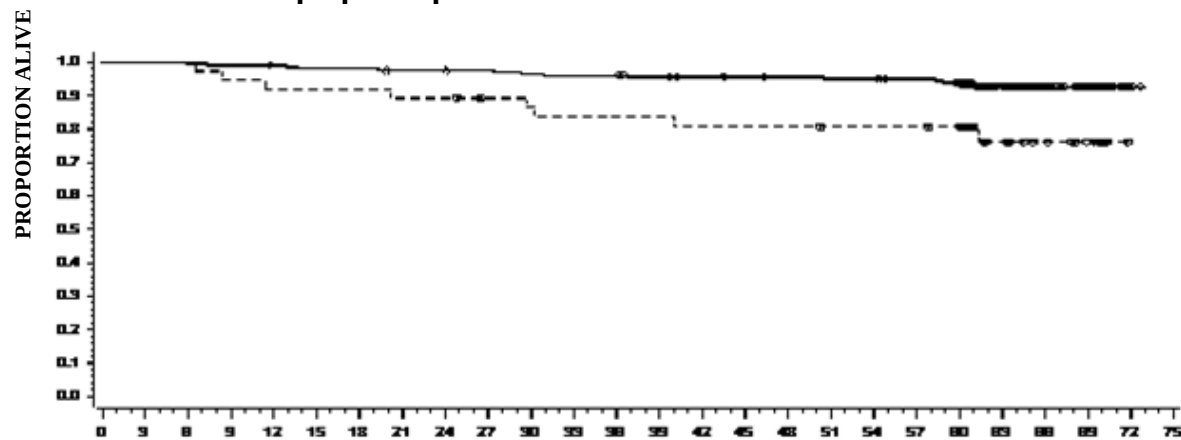
Dasatinib N = 235	Les patients avec BCR-ABL $\leq$ dix% à 3 mois mois	Les patients avec BCR-ABL > dix% à 3 mois mois
Nombre de patients. patients (%)	198 (84,3)	37 (15.7)
Transformation à 60 mois, n/N (%)	6/198 (3.0)	5/37 (13.5)
Taux de PSF à 60 mois mois (95 % CI)	92,0% (89,6, 95.2)	73,8% (52,0, 86.8)
Taux de Système d'exploitation à 60 mois mois (95 % CI)	93,8% (89,3, 96.4)	80,6% (63,5, 90.2)

Le Système d'exploitation taux. taux par spécifique. spécifique temps temps indiquer est affiché graphiquement imprimer Chiffre 4. Taux de Système d'exploitation était cohérent plus haut imprimer dasatinib traité patients. patients

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

OMS atteint. BCR-ABL niveau $\leq$ dix% à 3 mois mois charbon ceux OMSa fait pas.

Chiffre 4 : Point de repère plot.plot pour dans l'ensemble. dans l'ensemble survie.survie pour dasatinib par BCR-ABL niveau ($\leq$ dix% ou $>$ dix%) à 3 mois mois imprimer un phase.phase 3 étudier.étudier de nouvellement. nouveau diagnostiqué patients. patients avec chroniquephase.phase LMC



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

— $\leq 10\%$

----- $> 10\%$

◇◇◇ Censuré

⊙⊙⊙ Censuré

GROUPE (95 % CI)	# DÉCÈS / # Atterrir Patient	MÉDIANE (IC à 95 %)	DANGER RAPPORT
$\leq 10\%$	14/198	.(- .)	
$> 10\%$	8/37	.(- .)	

(0,12 - 0,69)

0,29

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

La progression de la maladie a été définie par une augmentation du nombre de globules blancs malgré un traitement thérapeutique approprié. prise en charge, perte de CHR, CyR ou CCyR partielle, progression vers une phase accélérée ou une phase explosive, ou la mort. la mort. Le taux estimé de SSP à 60 mois était de 88,9 % (IC : 84 % - 92,4 %) pour le dasatinib et le groupes de traitement par l'imatinib. À 60 mois, la transformation en phase accélérée ou explosive s'est produite moins. moins traité avec le dasatinib patients. patients (n = 8 ; 3%) par rapport avec traité par l'imatinib patients. patients (n = 15 ; 5,8 %). Le estimé. estimé 60 mois survie. survie tarifs. tarifs pour dasatinib et traité par l'imatinib patients. patients étaient 90,9% (IC : 86,6% - 93,8%) et 89,6% (IC : 85,2% - 92,8%), respectivement. Là était Non différence. différence imprimer Système d'exploitation (HEURE 1.01, 95% CI : 0,58-1,73, p= 0,9800) et PSF (HEURE 1h00, 95% CI : 0,58-1,72, p = 0,9998) entre. entre dasatinib et imatinib.

Chez les patients qui signalent une progression de la maladie ou arrêtent le traitement par dasatinib ou imatinib, BCR-ABL séquençage était effectué. effectué sur du sang. du sang échantillons depuis patients. patients où ces sont disponible disponible. Similaire tarifs. tarifs de mutation. mutation étaient observé. observé imprimer les deux. les deux le traitement. traitement bras. Le mutation détecté. détecté parmi le traité avec le dasatinib patients. patients étaient T315I, F317I/L et V299L. UN différent. différent spectre de mutation. mutation était détecté. détecté imprimer le imatinib traitement. traitement bras. bras. Dasatinib fait pas apparaître. apparaître grand beige actif contre le T315I mutation basé. basé sur *imprimer vitro* données.

Chronique phase.phase LMC - Résistance ou intolérance grand avant imatinib thérapie

Deux clinique.clinique études étaient mené imprimer patients. patients résistant.résistant ou intolérant grand l'imatinib; le primaire.primaire efficacitépont de terminaison.pont de terminaison imprimer ces études était Majeur Cytogénétique Réponse (MCyR).

Étude d'abord

Une étude multicentrique ouverte, randomisée et non comparative a été menée chez des patients en échec initial traitement.traitement avec 400 ou 600 mg imatinib. Ils étaient randomisé (2:1) grand soit.soit dasatinib (70 mg deux fois. deux fois tous les jours) ou imatinib (400 mg deux fois. deux fois tous les jours). Croisements grand le alternative traitement.traitement bras.bras était autorisé si les patients présentent des signes de progression de la maladie ou d'intolérance qui ne peuvent être gérés par la dose modification.modification. Le critère d'évaluation principal était le MCyR à 12 semaines. Les résultats sont disponibles pour 150 patients : 101 patients ont été randomisés pour recevoir le dasatinib et 49 pour l'imatinib (tous résistants à l'imatinib). Le temps médian de diagnostic diagnostic grand randomisation était soixante-quatre mois mois imprimer le dasatinib groupe. groupe et 52 mois mois imprimer le imatinib groupe.Tous patients. patients étaient largement prétraité. Avant complet.complet hématologique réponse.réponse (CHR) grand imatinib étaitatteint. imprimer 93% de le dans l'ensemble. dans l'ensemble patiente. patiente population. UN avant MCyR grand imatinib était atteint. imprimer 28% et 29% de le patients. patients imprimer le dasatinib et imatinib bras, respectivement. Médian durée.durée de traitement.traitement était 23 mois mois pour dasatinib (avec 44% de patients. patients traité pour > 24 mois mois grand date) et 3 mois mois pour imatinib (avec dix% de patients. patients traité pour > 24 mois mois grand date).Quatre vingt treize pour cent de patients. patients imprimer le dasatinib bras.bras et 82% de patients. patients

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

imprimer le imatinib bras.bras atteint. un CHR avant grand croisements.

À 3 mois, un MCyR s'est produit. s'est produit plus souvent imprimer le dasatinib bras.bras (36%) charbon imprimer le imatinib bras.bras (29%).Notamment, 22% de patients. patients signalé un complet.complet cytogénétique réponse.réponse (CCyR) imprimer le dasatinib bras.bras alors que seulement.seulement 8% atteint. un CCyR imprimer le imatinib bras.bras. Avec plus longtemps. plus longtemps traitement.traitement et suivi (médian de 24 mois), MCyR était atteint. imprimer 53% de le traité avec le dasatinib patients. patients (CCyR imprimer 44%) et 33% de les patients traités par l'imatinib (CCyR dans 18 %) avant le crossover. Parmi les patients ayant reçu imatinib 400 mg avant grand étudier.étudier entrée MCyR était atteint. imprimer soixante-et-un% de patients. patients imprimer le dasatinib bras.bras et 50% imprimer le imatinib bras.bras.

Basé sur le Kaplan-Meier estimations, estimations le proportion. proportion de patients. patients OMS maintenir MCyR pour d'abord année année était 92% (95 % CI : [85 %-100 %]) pour dasatinib (CCyR 97%, 95% CI : [92 %-100 %]) et 74% (95 % CI : [49 %-100 %]) pour imatinib (CCyR 100 %). Le proportion. proportion de patients. patients OMS maintenir MCyR pour 18 mois mois était 90% (95 % CI : [82%-98%]) pour dasatinib (CCyR quatre-vingt-quatorze%, 95% CI : [87%-100%]) et 74% (95 % CI : [49 %-100 %]) pour imatinib (CCyR 100 %).

Basé sur le Kaplan-Meier estimations, estimations le proportion. proportion de patients. patients OMS avait sans progression survie.survie(PFS) pour d'abord année année était 91% (95 % CI : [85%-97%]) pour dasatinib et soixante-treize% (95 % CI : [54%-91%]) pour imatinib. La proportion de patients présentant une

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

SSP à 2 ans était de 86 % (IC à 95 % : [78 % - 93 %]) pour dasatinib et 65% (95 % IC : [43 %-87 %]) pour imatinib.

UN total. total de 43% de le patients. patients imprimer le dasatinib bras, et 82% imprimer le imatinib bras.bras avait traitement.traitement échec,défini comme une progression de la maladie ou un passage à l'autre traitement (absence de réponse, intolérance au étudier.étudier médicinal. médicinal produits, etc).

Le taux. taux de majeur. majeur moléculaire.moléculaire réponse.réponse (défini comme BCR-ABL/contrôle transcriptions $\leq 0,1\%$ par RQ-PCR imprimer périphérique du sang. du sang échantillons) avant grand croisements était 29% pour dasatinib et douzième% pour imatinib.

Étude 2

Un étiquette ouverte, à un seul bras, multicentrique étudier.étudier était mené imprimer patients. patients résistant.résistant ou intolérant grandimatinib (c'est-à-dire les patients ayant présenté une toxicité significative pendant le traitement par l'imatinib quiempêché plus loin. plus loin traitement).

Au total, 387 patients ont reçu 70 mg de dasatinib deux fois par jour (288 résistants et 99 intolérants). Le Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement était de 61 mois. La majorité des patients (53%) avait déjà reçu un traitement par imatinib pendant plus de 3 ans. La plupart des patients résistants (72 %) avaient reçu > 600 mg d'imatinib. En plus de l'imatinib, 35 % des patients avaient déjà reçu un traitement cytotoxique. chimiothérapie, 65 % avaient déjà reçu de l'interféron et 10 % avaient déjà reçu une greffe de cellules souches. Trente-huit pour cent des patients présentaient des mutations de base connues pour conférer une résistance à l'imatinib. Médian durée.durée de traitement.traitement sur dasatinib était 24 mois mois avec 51% de patients.

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

patients traité pour > 24 mois. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 11. La MCyR a été obtenue chez 55 % des patients résistants à l'imatinib, et 82% de intolérant à l'imatinib patients. Avec un minimum de 24 mois suivi, 21 de le 240 patients. patients OMS avait atteint. un MCyR avait progrès. progrès et le médiane. médiane durée. durée de MCyR avait pas été atteint.

Basé sur le Kaplan-Meier estimations, estimations 95% (95 % CI : [92%-98%]) de le patients. patients maintenir MCyR pour d'abord année année et 88% (95 % CI : [83%-93%]) maintenir MCyR pour 2 années. années. Le proportion. proportion de patients. patients OMS maintenir CCyR pour d'abord année année était 97% (95 % CI : [94 %-99 %]) et pour 2 années années était 90% (95 % CI : [86%-95%]). Quarante-deux pour cent des patients résistants à l'imatinib sans MCyR préalable à l'imatinib (n= 188) atteint un MCyR avec le dasatinib. Il y avait 45 mutations différentes de BCR-ABL chez 38 % des patients inclus dans cette étude. Complet une réponse hématologique ou MCyR a été obtenue chez des patients présentant une variété de BCR-ABL mutation associé. associé avec imatinib résistance sauf sauf T315I. Le tarifs. tarifs de MCyR à 2 années années étaient similaire. Similaire si patients. patients avait n'importe quel. n'importe quel ligne de base. BCR-ABL mutation Boucle P mutation ou Non mutation. mutation (63%, soixante-et-un% et 62%, respectivement).

Parmi résistant à l'imatinib les patients, le estimé. estimé taux. taux de PSF était 88% (95 % CI : [84 %-92 %]) à d'abord année année et 75 % (IC 95 % : [69 % - 81 %]) à 2 ans. Parmi les patients intolérants à l'imatinib, le taux estimé de PSF était 98% (95 % CI : [95 %-100 %]) à d'abord année année et quatre-vingt-quatorze% (95 % CI : [88%-99%]) à 2 années. années.

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

Le taux. taux de majeur. majeur moléculaire.moléculaire réponse.réponse à 24 mois mois était 45% (35% pour résistant à l'imatinib patients. patients et 74% pour intolérant à l'imatinib les patients).

Accélééré phase.phase LMC

Une étude multicentrique ouverte à un seul groupe a été menée chez des patients intolérants ou résistants à imatinib. Au total, 174 patients ont reçu 70 mg de dasatinib deux fois par jour (161 patients résistants et 13 intolérants).grand imatinib). Le médiane. médiane temps temps depuis diagnostic diagnostic grand commencer de traitement.traitement était 82 mois. Médian durée.durée de traitement.traitement sur dasatinib était 14 mois mois avec trente et un% de patients. patients traité pour > 24 mois mois grand date.date. Le taux. taux de la réponse moléculaire majeure (évaluée chez 41 patients avec un CCyR) était de 46 % à 24 mois. Plus loin efficacité les résultats sont rapportés imprimer le tableau 11.

Myéloïde explosion phase.phase LMC

Une étude multicentrique ouverte à un seul groupe a été menée chez des patients intolérants ou résistants à imatinib. UN total. total de 109 patients. patients reçu dasatinib 70 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement (99 résistant.résistant et dix intolérant grandimatinib). Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement était de 48 mois. Durée médiane de traitement.traitement sur dasatinib était 3.5 mois mois avec douzième% de patients. patients traité pour > 24 mois mois grand date.date. Le taux. taux La réponse moléculaire majeure (évaluée chez 19 patients présentant un RCyC) était de 68 % à 24 mois. Plus loin efficacité les résultats sont rapportés imprimer le tableau 11.

Lymphoïde explosion phase.phase LMC et PH+ TOUS

Un étiquette ouverte, à un seul bras, multicentrique étudier.étudier était mené
 imprimer patients. patients avec lymphoïde explosion phase.phase LMC ou PH+
 TOUS OMS étaient résistant.résistant ou intolérant grand avant imatinib
 thérapie. UN total. total de 48 patients. patients atteints de LMC à souffle
 lymphoïde ont reçu 70 mg de dasatinib deux fois par jour (42 résistants et 6
 intolérants au imatinib). Le médiane. médiane temps temps depuis diagnostic
 diagnostic grand commencer de traitement.traitement était 28 mois. Médian
 durée.durée de traitement par dasatinib a duré 3 mois, avec 2 % traités
 pendant > 24 mois à ce jour. Le taux de major moléculaire.moléculaire
 réponse.réponse (tous 22 traité patients. patients avec un CCyR) était 50% à 24
 mois. Imprimer ajout,

46 patients atteints de LAL Ph+ ont reçu 70 mg de dasatinib deux fois par jour (44
 résistants et 2 intolérants au imatinib). Le médiane. médiane temps temps depuis
 diagnostic diagnostic grand commencer de traitement.traitement était 18 mois.
 Médian durée.durée de traitement.traitement sur dasatinib était 3 mois mois avec
 7% de patients. patients traité pour > 24 mois mois grand date.date. Le taux. taux
 de la réponse moléculaire majeure (tous les 25 patients traités avec un CCyR) était
 de 52 % à 24 mois. Plus loin les résultats d'efficacité sont présentés dans le
 tableau 11. Il convient de noter que des réponses hématologiques majeures
 (MaHR) ont été atteint (le plus rapidement dans les 35 jours suivant la première
 administration de dasatinib pour les patients atteints de lymphoïde) explosion
 LMC, et dans 55 jours jours pour patients avec PH+ TOUS).

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

**Tableau 11 : Efficacité imprimer phase.phase II DASFRA à un bras clinique.clinique
étudie ^{un}**

	Chronique (n= 387)	Accélééré (n= 174)	Myéloïde explosi on (n= 109)	Lymphoïd e explosi on (n= 48)	PH+ TOUS (n= quarante- six)
Hématologique					
réponse.réponse tarif ^b (%)					
MaHR (95 % CI)	s.o.	soixante- quatre% (57-72)	33% (24- 43)	35% (22- 51)	41% (27- 57)
CHR (95 % IC)	91 % (88- 94)	50% (42- 58)	26% (18- 35)	29% (17- 44)	35% (21- 50)
NEL (95 % CI)	s.o.	14% (10- 21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Durée de MaHR (% ; Kaplan-Meier estimations)					
d'abord année	n / A	79% (71- 87)	71% (55- 87)	29% (3- 56)	32% (8- 56)
2 année année	n / A	60% (50- 70)	41% (21- 60)	dix% (0- 28)	24% (2- 47)
Cytogénétique réponse ^c (%)					
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)	quarante- six% (31- 61)	54% (39- 69)
Survie (% ; Kaplan-Meier estimations)					
Sans progression					
d'abord année	91% (88- 94)	soixante- quatre% (57-72)	35% (25- 45)	14% (3- 25)	21% (9- 34)
2 année année	80% (75- 84)	quarante- six% (38- 54)	20% (11- 29)	5% (0-13)	douzième % (2-23)
Dans l'ensemble					
d'abord année	97% (95- 99)	83% (77- 89)	48% (38- 59)	30% (14- 47)	35% (20- 51)
2 année année	quatre- vingt- quatorze % (91-97)	72% (64- 79)	38% (27- 50)	26% (10- 42)	trente et un% (16- 47)

Données décrit imprimer ce tableau.tableau sont depuis études en utilisant un départ dose.dose de 70 mg

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

deux fois quotidiennement. quotidiennement. Voir section.section 4.2 pour le recommandé départ dose.

^{un} Nombres imprimer gras. gras Police de caractère sont le résultats. de critères d'évaluation principaux.

^b Hématologique réponse.réponse critères.critères (tous réponses.réponses confirmé après 4 semaines):

Majeur hématologique réponse.réponse (MaHR) = complet.complethématologique réponse.réponse (CHR) +
Non preuve.preuve de leucémie (NEL).

CHR (chronique LMC) : GB $\leq$ institutionnel ULN, plaquettes $< 450\,000/\text{mm}^3$, Non explosions ou
promyélocytes en périphériquesang, $< 5\%$ de myélocytes plus métamyélocytes dans le sang
périphérique, basophiles dans le sang périphérique $< 20\%$, et aucun extramédullaire participation.

CHR (LMC avancée/Ph+ LAL) : leucocytes $\leq$ LSN institutionnelle, ANC $\geq 1\,000/\text{mm}^3$, plaquettes
 $\geq 100\,000/\text{mm}^3$, pas d'explosionsou promyélocytes imprimer périphérique sang os. os moelle.
moelle explosions $\leq 5\%$, $< 5\%$ myélocytes plus métamyélocytes imprimer périphériquesang

Basophiles imprimer sang périphérique $< 20\%$, et Non extramédullaire participation.

NEL : Pareil pareil critères.critères comme pour CHR mais FACILITER $\geq 500/\text{mm}^3$ et $< 1\,000/\text{mm}^3$, ou
plaquettes $\geq 20\,000/\text{mm}^3$ et $\leq 100\,000/\text{mm}^3$.

^c Cytogénétique réponse.réponse critères: complet.complet (0% PH+ métaphases) ou partiel. partiel ($> 0\%-35\%$). MCyR (0%-35%) combinaison les deux. les deuxcomplet.complet et partiel. partiel
réponses.

n / A = pas applicable ; applicable ; CI = confiance intervalle; LSN = supérieur. supérieur limite.limite de chose
plage.

Le résultat. résultat de patients. patients avec os. os moelle. moelle transplantation après
dasatinib traitement.traitement a pas a été pleinementévalué.

Phase III clinique.clinique études imprimer patients. patients avec LMC imprimer
chronique accéléré, ou myéloïde explosion phase, etPH+ TOUS OMS étaient
résistant ou intolérant grand imatinib

Deux randomisé, étiquette ouverte études étaient mené grand évaluer. évaluer le
efficacité de dasatinib administréune fois. une fois quotidiennement.

quotidiennement par rapport avec dasatinib administré deux fois. deux fois
quotidiennement. quotidiennement. Résultats décrit ci-dessous sont basé.basé sur
un minimum.minimum de 2 années années et 7 années années suivi après le
commencer de dasatinib thérapie.

Étude d'abord

Imprimer le étudier.étudier imprimer chronique phase.phase LMC, le
primaire.primaire point de terminaison.point de terminaison était MCyR imprimer
résistant à l'imatinib patients. Le principal.principal secondaire.seconde point
de terminaison.point de terminaison était MCyR par total. total quotidiennement.
quotidiennement dose.dose niveau imprimer le résistant à l'imatinib patients.
Autre secondaire.seconde points de terminaison inclus durée.durée de MCyR,
PSF, et dans l'ensemble. dans l'ensemble survie. UN total. total de
670 les patients, de qui 497 étaient résistant à l'imatinib, étaient randomisé grand le
dasatinib 100 mg une fois. une foistous les jours, 140 mg une fois. une fois tous les
jours, 50 mg deux fois. deux fois tous les jours, ou 70 mg deux fois. deux fois
quotidiennement. quotidiennement groupe. Le médiane. médiane durée.durée de
traitement.traitement pour tous patients. patients encore.toujours sur thérapie
avec un minimum.minimum de 5 années années de suivi (n = 205) était
59 mois mois (gamme 28-66 mois). Médian durée.durée de traitement.traitement
pour tous patients. patients à 7 années années de suiviétait de 29,8 mois mois
(gamme < 1-92.9 mois).

L'efficacité a été obtenue dans tous les groupes de traitement par dasatinib avec le
programme une fois par jour. démontrer une efficacité (non-infériorité)
comparable à celle du programme biquotidien sur le programme primaire efficacité
point de terminaison.point de terminaison (différence imprimer MCyR 1,9% ; 95%
confiance intervalle. intervalle [-6,8% - 10,6%]); cependant, le 100 mg une fois. une
fois quotidiennement. quotidiennement régime. régime manifestation amélioré.
amélioré sécurité et tolérance. Efficacité résultats. sontprésenté imprimer les tables
douzième et 13.

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

**Tableau 12 : Efficacité de DASFRA imprimer phase.phase III
optimisation de la dose étude: imatinib résistant.résistant ou
intolérant chronique phase.phase LMC (2 ans résultats) ^{un}**

Tous patients. patients		n = 167
Résistant à l'imatinib patients		n = 124
Hématologique réponse.réponse tarif ^b (%) (95 % CI)		
CHR		92% (86-95)
Cytogénétique réponse ^c (%) (95 % CI)		
MCyR		
Tous malades		63% (56-71)
Résistant à l'imatinib patients		59% (50-68)
CCyR		
Tous patients		50% (42-58)
Résistant à l'imatinib patients		44 % (35-
53) Majeur moléculaire.moléculaire réponse.réponse		
imprimer patients. patients atteindre.atteindre CCyRd -		
(%) (95 % CI) Tous malades		69% (58-
79)		
Résistant à l'imatinib malades		72% (58-83)

^{un} Résultats signalé imprimer recommandé départ dose.dose de 100 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement.

^b Hématologique réponse.réponse critères.critères (tous réponses.réponses confirmé après 4 semaines):

Complet hématologique réponse.réponse (CHR) (chroniqueLMC) : GB ≤ LSN institutionnelle, plaquettes <450 000/mm³, pas de blastes ni de promyélocytes dans le sang périphérique, <5 % myélocytes plus métamyélocytes dans le sang périphérique, basophiles dans le sang périphérique <20 % et aucun système extramédullaire participation.

^c Cytogénétique réponse.réponse critères: complet.complet (0% PH+ métaphases) ou partiel. partiel (>0 % à 35 %). MCyR (0 % à 35 %) combinaison les deux. les deuxcomplet.complet et partiel. partiel réponses.

^d Majeur moléculaire.moléculaire réponse.réponse critères: Défini comme BCR-ABL/contrôle

transcriptions $\leq 0,1\%$ par RQ-PCR imprimer périphérique du sang. du sang échantillons

Tableau 13 : Longue terme efficacité de DASFRA imprimer phase.phase 3
dose.dose optimisation étude: imatinib résistant.résistantou intolérant
chronique phase.phase LMC des patients ^{un}

		Le minimum suivi période.période			
		d'abord année année	2 années années	5 années années	7 années années
Majeur moléculaire.moléculaire					
réponse.réponse					
Tous patients. patients	N / A		37% (57/154)	44% (71/160)	quarante- six% (73/160)
Résistant à l'imatinib patients. patients	N / A		35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Intolérant à l'imatinib patients. patients	N / A		43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Sans progression survie					
^b Tous patients. patients	90% (quatre-vingt six, 95)		80% (soixante-treize, quatre-vingt sept)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Résistant à l'imatinib patients. patients	88% (82, quatre-vingt-quatorze)		77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Intolérant à l'imatinib patients. patients	97% (92, 100)		quatre-vingt-sept% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, soixante-sept)
Dans l'ensemble survie.survie					
Tous patients. patients	96% (93, 99)		91% (quatre-vingt six, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Résistant à l'imatinib patients. patients	quatre-vingt-quatorze% (90, 98)		89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Intolérant à l'imatinib patients. patients	100% (100, 100)		95% (88, 100)	82% (70, quatre-vingt-quatorze)	70% (52, 82)

^{un} Résultats signalé imprimer recommandé départ dose.dose de 100 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement.

^b La progression a été définie par une augmentation du nombre de globules blancs, une perte de CHR ou de MCyR, une augmentation $\geq 30\%$ des métaphases Ph+, confirmée Maladie AP/BP ou décès. La SSP a été analysée selon le principe de l'intention de traiter et les patients ont été suivis jusqu'aux

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

événements, notamment thérapie ultérieure.

Basé sur le Kaplan-Meier estimations, estimations le proportion. proportion de patients. patients traité avec dasatinib 100 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement OMS maintenir MCyR pour 18 mois mois était 93% (95 % CI : [88%-98%]).

Efficacité était aussi évalué imprimer patients. patients OMS étaient intolérant grand imatinib. Imprimer ce population. population de patients. patients OMS reçu 100 mg une fois. une fois tous les jours, MCyR était atteint. imprimer 77% et CCyR imprimer soixante-sept%.

Étude 2

Dans l'étude en phase avancée LMC et LAL Ph+, le critère d'évaluation principal était la MaHR. Un total de 611 patients. patients étaient randomisé grand soit. soit le dasatinib 140 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement ou 70 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement groupe. Médian durée. durée de traitement. traitement était environ 6 mois mois (gamme 0,03-31 mois).

Le schéma uniquotidien démontre une efficacité (non-infériorité) comparable à celle du schéma biquotidien. calendrier de calendrier sur le primaire. primaire efficacité point de terminaison. point de terminaison (différence imprimer MaHR 0,8 % ; 95% confiance intervalle. intervalle [-7,1% - 8,7%]); cependant, le 140 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement régime. régime manifestation amélioré. amélioré sécurité et tolérance. Réponse tarifs. tarifs sont présentés imprimer Tableau 14.

Tableau 14 : Efficacité de DASFRA imprimer phase.phase III optimisation de la dose étude: avancé.avancé phase.phase LMCet Ph+ TOUS (2 résultats de l'année) ^a

	Accéléré (n= 158)	Myéloïde explosion (n= 75)	Lymphoïde explosion (n= 33)	Ph+TO US (n= 40)
MaHR ^b	66%	28%	42%	38%
(95 % CI)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)
CHRB -	47%	17%	21%	33%
(95 % CI)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)
NELb -	19%	11%	21%	5%
(95 % CI)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)
MCyRc -	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)

^{un} Résultats signalé imprimer recommandé départ dose.dose de 140 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement (voir section.section 4.2).

^b Hématologique réponse.réponse critères.critères (tous réponses.réponses confirmé après 4 semaines): Majeur hématologique réponse.réponse (MaHR) = complet.complethématologique réponse.réponse (CHR) + Non preuve.preuve de leucémie (NEL).

CHR : WBC $\leq$ LSN institutionnelle, ANC $\geq$ 1 000/mm³, plaquettes $\geq$ 100 000/mm³, pas de blastes ni de promyélocytes dans périphérique sang os. os moelle. moelle explosions $\leq$ 5%, < 5% myélocytes plus métamyélocytes imprimer périphérique sang Basophiles imprimerpériphérique du sang. du sang <20%, et Non extramédullaire participation.

NEL : Pareil pareil critères.critères comme pour CHR mais FACILITER $\geq$ 500/mm³ et < 1 000/mm³, ou plaquettes $\geq$ 20 000/mm³ et $\leq$ 100 000/mm³.

^c MCyR combinaison les deux. les deux complet.complet (0% PH+ métaphases) et partiel. partiel (> 0%-35%) réponses.CI = confiance intervalle; LSN = supérieur. supérieur limite.limite de plage normale.

Imprimer patients. patients avec accéléré. accéléré phase.phase LMC traité avec le 140 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement régime le médiane. médianedurée.durée de MaHR et le médiane. médiane dans l'ensemble. dans l'ensemble survie.survie était pas atteint et le médiane. médiane PSF était 25 mois.

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

Chez les patients atteints de LMC en phase blastique myéloïde traités avec le schéma thérapeutique de 140 mg une fois par jour, la dose médiane durée de MaHR était 8 mois, le médiane médiane PSF était 4 mois, et le médiane médiane dans l'ensemble. dans l'ensemble survie survie était 8 mois. Imprimer patients. patients avec lymphoïde explosion phase phase LMC traité avec le 140 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement régime le la durée médiane du MaHR était de 5 mois, la SSP médiane était de 5 mois et la durée médiane globale survie survie était 11 mois.

Imprimer patients. patients avec PH+ TOUS traité avec le 140 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement régime le médiane médiane durée durée de MaHR était 5 mois mois le médiane médiane PSF était 4 mois, et le médiane médiane dans l'ensemble. dans l'ensemble survie survie était 7 mois.

Pédiatrique population population

Pédiatrique patients patients avec LMC

Parmi 130 patients. patients avec chronique phase phase LMC (CML-CP) traité imprimer deux. deux pédiatrique études, un Phase JE, étiquette ouverte, non randomisé dosage procès. procès et un Phase II, étiquette ouverte, non randomisé procès, 84 patients. patients (exclusivement depuis le Phase II procès) étaient nouvellement. nouveau diagnostiqué avec CML-CP et quarante-six patients. patients (17 de l'essai de phase I et 29 de l'essai de phase II) étaient résistants ou intolérants aux médicaments précédents. traitement traitement avec imatinib. Quatre-vingt-dix-sept de le 130 pédiatrique patients. patients avec CML-CP étaient traité avec DASFRA comprimés 60 mg/m² une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement (maximum dose dose de 100 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement pour patients. patients avec haut BSA). Les patients étaient traité jusqu'à maladie progression ou inacceptable toxicité.

Clé efficacité points de terminaison étaient: complet.complet cytogénétique
réponse.réponse (CCyR), majeur. majeur cytogénétique réponse.réponse(MCyR) et
majeur. majeur moléculaire.moléculaire réponse.réponse (ROR). Résultats sont
montré imprimer Tableau 15.

**Tableau 15 : Efficacité de DASFRA chez les patients
pédiatriques atteints de LMC-CP Cumulatif
réponse.réponse sur temps temps par
minimum.minimum suivi période.période**

	3 mois mois	6 mois mois	douzièm e mois mois	24 mois mois
CCyR (95 % CI)				
Nouvellement diagnostiqué (N = 51) ^{un}	43,1% (29 mars 57.8)	66,7% (52.1, 79.2)	96,1% (86,5, 99,5)	96,1% (86,5, 99,5)
Avant imatinib (N = 46) ^b	45,7% (30 septembr e 61,0)	71,7% (56,5, 84,0)	78,3% (63,6, 89.1)	82,6% (68,6, 92.2)
MCyR (95 % CI)				
Nouvellement diagnostiqué (N = 51) ^{un}	60,8% (46.1, 74.2)	90,2% (78,6, 96.7)	98,0% (89,6, 100)	98,0% (89,6, 100)
Avant 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)
ROR (95 % CI)				

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

Nouvellement diagnostiqué (N = 51) ^{un}	7,8% (2.2, 18.9)	31,4% (19.1, 45.9)	56,9% (42.2, 70.7)	74,5% (60,4, 85.7)
Avant 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)

^{un} Les patients depuis Phase II pédiatrique étudiant.étudier de nouvellement. nouveau diagnostiqué CML-CP recevoir oral tablette formulation

^b Les patients depuis Phase I et Phase II pédiatrique études de résistant à l'imatinib ou intolérant CML-CP recevoir oral tablette formulation

Dans l'étude pédiatrique de phase I, après un minimum de 7 ans de suivi parmi les 17 patients atteints résistant à l'imatinib ou intolérant CML-CP, la médiane. médiane durée. durée de PSF était 53,6 mois et le taux. taux de Système d'exploitation était 82,4%.

Dans l'étude pédiatrique de phase II, chez les patients recevant la formulation en comprimés, SSP estimée à 24 mois. taux parmi le 51 patients. patients avec nouvellement. nouveau diagnostiqué CML-CP était 94,0% (82,6, 98.0), et 81,7% (61,4, 92,0) parmi le 29 patients. patients avec résistant/intolérant à l'imatinib CML-CP. Après 24 mois de suivi, Système d'exploitation imprimer nouvellement. nouveau diagnostiqué patients. patients était 100%, et 96,6% imprimer résistant à l'imatinib ou intolérant patients.

Imprimer le Phase II pédiatrique étude, d'abord nouvellement. nouveau diagnostiqué patiente. patiente et 2 résistant à l'imatinib ou intolérant patients. patients progrès. progrès grand explosion phase. phase LMC.

33 patients pédiatriques nouvellement diagnostiqués atteints de LMC-CP ont reçu de la poudre DASFRA. pour oral suspension. suspension à un dose. dose de 72 mg/m². Ce dose. dose représente 30% inférieur exposition. exposition par rapport grand le

recommandé dose.dose (voir section.section 5.2. de Résumé de Produit
Caractéristiques pour DASFRA poudre. poudre pour suspension buvable). Chez ces patients, CCyR et ROR étaient CCyR : 87,9 % [IC à 95 % : (71,8-96,6)] et MMR : 45,5 % [IC à 95 % : (28-63 janvier)] à douzième mois.

Parmi traité avec le dasatinib CML-CP pédiatrique patients. patients précédemment exposé. exposé grand l'imatinib, le mutation détecté. détecté à le fin de traitement.traitement étaient: T315A, E255K et F317L. Cependant, E255K et F317L étaient également détecté avant le traitement. Aucune mutation n'a été détectée dans la LMC-CP nouvellement diagnostiquée patients. patients à la fin de traitement.

Pédiatrique patients. patients avec TOUS

Le efficacité de DASFRA imprimer combinaison avec chimiothérapie était évalué imprimer un pivot étudier.étudier imprimer pédiatrique patients. patients sur un année année de âge.âge avec nouvellement. nouveau diagnostiqué PH+ TOUS.

Imprimer ce multicentrique, historiquement contrôlé Phase II étudier.étudier de dasatinib ajouté.ajouté grand standard chimiothérapie,106 pédiatrique patients. patients avec nouvellement. nouveau diagnostiqué PH+ TOUS, de qui 104 patients. patients avait confirmé

PH+ TOUS, reçu dasatinib à une dose quotidienne de 60 mg/m² sur un schéma posologique continu jusqu'à grand 24 mois, en association avec une chimiothérapie. Quatre-vingt-deux patients ont reçu des comprimés de dasatinib exclusivement et 24 patients ont reçu au moins une fois du dasatinib poudre pour suspension buvable, dont 8 reçu dasatinib poudre. poudre pour oral suspension.suspension exclusif. Le colonne vertébrale chimiothérapie régime. régime était le même que celui utilisé dans l'essai AIEOP-BFM ALL 2000 (standard chimiothérapeutique multi-agent chimiothérapie protocole). Le primaire.primaire efficacité point de

terminaison. point de terminaison était 3 années sans événement survie. survie (EFS), lequel était 65,5% (55,5, 73,7).

Le minimal. minimal résiduel maladie (MRD) négatif taux. taux évalué par Ig/TCR réarrangement était 71,7% par la fin de la consolidation chez tous les patients traités. Lorsque ce taux était basé sur les 85 patients atteints évaluable en Ig/TCR, l'estimation était de 89,4 %. Les taux défavorables du MRD en fin d'année induction et consolidation. comme mesuré par flux. flux cytométrie étaient 66,0% et 84,0%, respectivement.

5.2 Pharmacocinétique propriétés. propriétés

Le pharmacocinétique de dasatinib étaient évalué imprimer 229 adulte en bonne santé sujets et imprimer 84 patients. Absorption

Le dasatinib est rapidement absorbé chez les patients après administration orale, avec des concentrations maximales entre 0,5 et 3 heures. Après administration orale, l'augmentation de l'exposition moyenne (ASC_{τ}) est environ proportionnel grand le dose. dose incrément à travers. à travers doses. doses allant. depuis 25 mg grand 120 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement. Le dans l'ensemble. dans l'ensemble signifier Terminal demi-vie de dasatinib est environ 5-6 heures imprimer patients.

Données provenant de sujets sains ayant reçu une dose unique de 100 mg de dasatinib 30 minutes après un riche en graisses repas. repas indication un 14% augmenter. augmenter imprimer le signifier AUC de dasatinib. UN faible en gras repas. repas 30 minutes minutes avant au dasatinib entraîne une augmentation de 21 % de l'ASC moyenne du dasatinib. Les effets alimentaires observés sont dus à ne représentent pas des changements pertinents dans l'exposition. La variabilité de l'exposition au dasatinib est plus élevée ci-dessous conditions à jeun (47 % CV)

par rapport aux repas légers (39 % CV) et aux repas riches en graisses (32 % CV) conditions.

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de la population de patients, la variabilité de l'exposition au dasatinib a été estimée à principalement en raison de la variabilité inter-occasionnelle de la biodisponibilité (44 % CV) et, dans une moindre mesure, en raison de variabilité interindividuelle de la biodisponibilité et variabilité interindividuelle de la clairance (30 % et 32% CV, respectivement). Le aléatoire inter-occasion variabilité. imprimer exposition.exposition est pas attendu.attendu grand affecter le cumulatif exposition.exposition et efficacité ou la sécurité.

Distribution

Chez les patients, le dasatinib a un volume de distribution apparent important (2 505 L), coefficient de variation (CV% 93%), suggérant que le médicament est largement distribué dans le secteur extravasculaire espace. À concernant pertinent concentré de le dasatinib, reliure. reliure grand plasma. protéines. protéines était environ 96% sur la base de *imprimer vitro* expériences.

Biotransformation

Le dasatinib est largement métabolisé chez l'homme par de multiples enzymes impliquées dans la génération de les métabolites. Chez des sujets sains, on a administré 100 mg de dasatinib marqué au [¹⁴ C], inchangé Le dasatinib représente 29 % de la radioactivité circulante dans le plasma. Concentration plasmatique et mesurée *imprimer vitro* activité. activité indique que métabolites de dasatinib sont peu probable. peu probable grand jouer un majeur. majeur rôle. rôle imprimer le observé. observé pharmacologie de le produit. CYP3A4 est un majeur. majeur enzyme responsable. responsable pour le métabolisme de dasatinib.

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

Élimination

Le signifier Terminal demi-vie de dasatinib est 3 heures grand 5 heures. Le signifier évidemment oral dégagement. dégagement est 363,8 L/h (CV% 81,3 %).

L'élimination est prédominante dans les fèces, principalement sous forme de métabolites. Après une dose orale unique de [^{14}C]-étiqueté le dasatinib, environ 89% de la dose était éliminée dans dix jours, avec 4% et 85 % de la radioactivité est retrouvée respectivement dans l'urine et les selles. Dasatinib inchangé extrait pour 0,1% et 19% de la dose. Dose imprimer l'urine l'urine et fèces, respectivement, avec le reste de la dose comme métabolites.

Hépatique et rénal. rénal déficience

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique d'une dose unique de dasatinib a été évalué chez 8 sujets modérément insuffisants hépatiques ayant reçu une dose de 50 mg et 5 sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère. Les sujets OMS ont reçu une dose de 20 mg. Les données par rapport grand assorti. assorti en bonne santé. Les sujets OMS ont reçu une dose de 70 mg de dasatinib. Le signifier C_{max} et AUC de dasatinib ajusté pour le 70 mg dose étaient diminués par 47% et 8%, respectivement, par rapport aux sujets avec modérée hépatique déficience par rapport grand aux sujets avec chose hépatique fonction. Imprimer grave insuffisance hépatique. Les sujets le signifier C_{max} et AUC ajusté pour le 70 mg dose étaient diminués par 43% et 28%, respectivement, par rapport grand aux sujets avec chose hépatique fonction (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Dasatinib et c'est métabolites sont au minimum excrétés via le

rein. Pédiatrique population. population

Le pharmacocinétique de dasatinib a été évalué par 104 pédiatrique patients. patients avec leucémie ou solide. solide tumeurs (72 OMS ont reçu la tablette formulation et 32 OMS ont reçu le poudre. poudre pour oral suspension).

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

Imprimer un pédiatrique pharmacocinétique étude, dose normalisée dasatinib exposition.exposition ($C_{\text{moy.}}$, C_{min} et C_{max}) apparaît similaire. similaire entre.entre 21 patients. patients avec CP-CML et 16 patients. patients avec PH+ TOUS.

Pharmacocinétique de la tablette formulation de dasatinib étaient évalué pour 72 pédiatrique patients. patients avec leucémies récidivantes ou réfractaires ou tumeurs solides à des doses orales allant de 60 à 120 mg/m² une fois quotidiennement. quotidiennement et 50 grand 110 mg/m² deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement. Données était mis en commun à travers. à travers deux.deux études et montré que dasatinib fut rapidement absorbée. Le T_{max} moyen a été observé entre 0,5 et 6 heures et la demi-vie moyenne variait de 2 à 5 heures pour tous les niveaux de dose et tous les groupes d'âge. Le dasatinib PK a montré une proportionnalité à la dose avec une augmentation de l'exposition liée à la dose observée chez les patients pédiatriques. Il n'y avait pas d'importance différence de pharmacocinétique du dasatinib entre les enfants et les adolescents. La moyenne géométrique de la dose normalisé dasatinib C_{max} , $AUC(0-T)$, et $AUC(INF)$ apparu grand beige similaire. similaire entre.entre les enfants.les enfants et adolescents à différents niveaux de dose. Une simulation basée sur le modèle PPK prédit que le poids corporel La recommandation posologique échelonnée décrite pour le comprimé, dans la rubrique 4.2, devrait fournir des résultats similaires.exposition.exposition grand un tablette dose.dose de 60 mg/m². Ces données. données devrait. devrait beige considéré si patients. patients sont grand interrupteur. depuis comprimés grand poudre. poudre pour oral suspension.suspension ou vice. vice versa.

5.3 Préclinique sécurité données. données

Le non clinique sécurité profil. profil de dasatinib était évalué imprimer un batterie. batterie de *imprimer vitro* et *imprimer vivre* études imprimer souris, les rats, singes, et lapins.

Les principales toxicités surviennent dans les systèmes gastro-intestinal, hématopoïétique et lymphoïde. Gastro-intestinal toxicité. était limitation de dose imprimer les rats et singes, comme le intestin. était un cohérent. cohérent cible. cible organe. Chez le rat, une réduction minime à légère des paramètres érythrocytaires s'est accompagnée d'une réduction osseuse moelle. moelle changements; changements; similaire. similaire changements. changements s'est produit. s'est produit imprimer singes à un inférieur incidence. Lymphoïde toxicité. imprimer les rats conditions de déplétion lymphoïde des ganglions lymphatiques, de la rate et du thymus, et de diminution du lymphoïde organe poids. Changements imprimer le gastro-intestinal, hématopoïétique et lymphoïde systèmes étaient réversible suivant cessation de traitement. Les modifications rénales chez les singes traités pendant une période allant jusqu'à 9 mois se sont limitées à une augmentation du bruit de fond. minéralisation rénale . Une hémorragie cutanée a été observée dans une étude orale aiguë avec dose unique chez les singes, mais n'a pas été observé dans les études à doses répétées chez les singes ou les rats. Chez le rat, le dasatinib inhibé plaquette agrégation. *imprimer vitro* et prolongé cuticule saignement temps temps *imprimer vivant* , mais a fait pas invoquer spontané hémorragie.

Dasatinib activité. activité *imprimer vitro* imprimer hERG et Purkinje fibre analyses suggéré un potentiel. pour prolongement de cardiaque. cardiaque ventriculaire repolarisation (QT intervalle). Cependant, imprimer un *imprimer vivre* une seule dose étudier. étudier imprimer conscient télémetré singes, là étaient Non changements.

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

changements imprimer QT intervalle. intervalle ou ECG forme d'onde.

Dasatinib était pas mutagène imprimer *imprimer vitro* bactérien. bactérien cellule.cellule analyses (Ames kiém TRA) et était pas génotoxique imprimer un *imprimer vivre* rat micronoyau étudier.étudier. Dasatinib était clastogène *imprimer vitro* grand diviser Chinois Hamsters Ovaire(POUR) cellules.

Le dasatinib n'a pas affecté la fertilité masculine ou féminine dans une étude conventionnelle de fertilité chez le rat et au stade embryonnaire précoce. étude de développement, mais induisent une embryolétalité à des niveaux de dose se rapprochant des données cliniques humaines expositions. Dans les études sur le développement embryofœtal, le dasatinib induit de la même manière une létalité embryonnaire avec associé. associé talon imprimer litière. litière taille imprimer les rats, comme Bien comme fœtal squelette modifications imprimer les deux. les deux les rats et lapins.Ces effets se sont produits à des doses qui n'ont pas produit de toxicité maternelle, ce qui indique que le dasatinib est un sélectif reproductif. reproductif toxique depuis implantation à travers le achèvement de organogenèse.

Imprimer souris, dasatinib induire immunosuppression, lequel était lié à la dose et effectivement géré. géré pardose.dose réduction.réduction et/ou changements. changements imprimer dosage calendrier de calendrier. Dasatinib avait phototoxique potentiel. imprimer un *imprimer vitro* neutre.neutre rouge adoption phototoxicité essai.essai imprimer souris fibroblastes. Dasatinib était considéré grand beige non phototoxique *imprimer vivre* après un célibataire oral administration grand femme. chauve souris à expositions en haut grand 3 fois le humain exposition.exposition suivant administration de le recommandé

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

thérapeutique. thérapeutique dose.dose (basé sur ASC).

Imprimer un deux ans cancérogénicité étude, les rats étaient administré oral doses.doses de dasatinib à 0,3, d'abord, et

3 mg/kg/jour. Le le plus élevé. dose.dose résultat imprimer un plasma.

exposition.exposition (ASC) niveau en général équivalent grand leexposition

humaine à la plage recommandée de doses initiales de 100 mg à 140 mg par jour.

UN augmentation significative de l'incidence combinée des carcinomes

épidermoïdes et papillomes imprimer le utérus et col de l'utérus de dose élevée les

femelles et de prostate. adénome imprimer petite dose mâles était noté. Le

pertinence de le résultats depuis le rat cancérogénicité étudier.étudier pour les

humains. est pas connu.

5. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

5.1 Liste de excipients

Comprimés noyau.noyau

Lactose monohydraté

Microcristallin cellulose

Croscarmellose sodique

Hydroxypropylcellulose

Magnésium stéarate

Pelliculage

Hypromellose

Titane dioxyde

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

(E171)Macrogol

400

5.2 Incompatibilités

Pas en vigueur.

5.3 Étagère la vie.la vie

3 années. années.

5.4 Spécial précautions pour stockage

Ce médicinal. médicinal produit fait pas exiger. exiger n'importe quel. n'importe quel
spécial stockage conditions.

5.5 Nature et contenu. contenu de récipient

DASFRA 20 mg, DASFRA 50 mg et DASFRA 70 mg pelliculé
comprimésAlu/Alu ampoules (calendrier ampoules ou perforé
unité.unité dose.dose ampoules).

PEHD bouteille. bouteille avec un polypropylène Résistant aux enfants fermeture.

Carton contenant 56 pelliculé comprimés imprimer 4 calendrier.calendrier

ampoules de 14 pelliculé comprimés chacun. chacun.Carton contenant 60 X

d'abord pelliculé comprimés imprimer perforé unité.unité dose.dose des

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

ampoules.

Carton contenant un bouteille. bouteille avec 60 pelliculé comprimés.

DASFRA 80 mg, DASFRA 100 mg et DASFRA 140 mg pelliculé comprimésAlu/Alu ampoules (perforées unité.unité dose.dose ampoules).

PEHD bouteille. bouteille avec un polypropylène Résistant aux enfants fermeture.

Carton contenant 30 X d'abord pelliculé comprimés imprimer

perforé unité.unité dose.dose des ampoules.Carton contenant

un bouteille. bouteille avec 30 pelliculé comprimés.

Pas tous pack. pack tailles.tailles couture beige commercialisé.

5.6 Spécial précautions pour élimination et autre manipulation.

Les comprimés pelliculés se composent d'un noyau de comprimé entouré d'un pellicule pour empêcher l'exposition du professionnels de santé à la substance active. L'utilisation de gants en latex ou en nitrile pour des élimination quand manipulation. comprimés que sont involontaire écrasé ou cassé est recommandé, grand minimiser le risque de dermique exposition.

N'importe lequel inutilisé médicinal. médicinal produit ou déchets matériel devrait. devrait beige disposé de imprimer légal avec locale exigences.

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

1. NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT

DASFRA dix mg/ml poudre. poudre pour oral suspension.suspension

2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

Un bouteille. bouteille de poudre. poudre pour oral suspension.suspension contient. contient 990 mg de dasatinib (comme monohydraté).

Après Constitution, un bouteille. bouteille contient. contient 99 ml de oral suspension. Chaque ml de oral suspension.suspension contient. contient dix mg du dasatinib (comme monohydraté).

Excipient avec connu. connu effet

Chaque ml de oral suspension.suspension contient. contient environ 291 mg de saccharose, 2.1 mg de sodium, 0,25 mg de benzoate de sodium, 0,25 mg d'acide benzoïque, 0,017 mg d'alcool benzylique et <10 ppm de soufre dioxyde (E220).

Pour le complet liste.liste de excipients, voir voir section.section 6.1.

3. PHARMACEUTIQUE FORMULAIRE

Poudre pour oral
suspension. Blanc
grand blanc cassé
poudre.

4. CLINIQUE PARTICULIERS

4.1 Thérapeutique les indications

DASFRA est indication pour le traitement.traitement de pédiatrique patients. patients avec:

- leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positive nouvellement diagnostiquée chez les patients chroniques phase.phase (Ph+ CML-CP) ou PH+ CML-CP résistant.résistant ou intolérant grand avant thérapie y compris imatinib.
- nouvellement. nouveau diagnostiqué PH+ aigu lymphoblastique leucémie (TOUS) imprimer combinaison avec chimiothérapie.

4.2 Posologie et méthode. méthode de administration

Thérapie devrait. devrait beige initié par un médecin expérimenté imprimer le diagnostic diagnostic et traitement.traitement de patients. patients avec leucémie.

Posologie

Dosage est sur le base.base de corps corps poids.poids (voir Tableau d'abord).

Dasatinib est administré oralement une fois. une fois quotidiennement.

quotidiennement imprimer le formulaire de soit.soit DASFRA poudre. poudre pour

oral suspension.suspension ou pelliculé comprimés (voir Résumé de Produit

Caractéristiques des comprimés pelliculés DASFRA). La dose doit être recalculée

tous les 3 mois en fonction des changements de poids corporel, ou plus souvent si

nécessaire. La tablette n'est pas recommandée pour patients. patients pesée. pesée

moins.moins charbon dix kg; le poudre. poudre pour oral suspension.suspension

devrait. devrait beige utilisé.utilisé pour ces patients.

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

~~Dose augmenter. augmenter ou réduction. réduction est recommandé basé. basé~~
sur individuel patiente. patiente réponse. réponse et tolérance. Là est Non
expérience. expérience avec DASFRA traitement. traitement imprimer les
enfants. les enfants sous d'abord année année de âge. âge.

DASFRA comprimés pelliculés et DASFRA poudre pour suspension buvable ne sont pas bioéquivalents. Patients capables d'avaler des comprimés et souhaitant passer de DASFRA en poudre pour voie orale. suspension aux comprimés DASFRA ou aux patients qui ne sont pas capables d'avaler les comprimés et qui souhaitent interrupteur. depuis comprimés grand oral suspension, couture exigible donc, fourni. fourni que le correct. correct dosage recommandations pour le posologie. posologie formulaire sont suivi.

La posologie quotidienne initiale recommandée de DASFRA poudre pour suspension buvable à usage pédiatrique patients. patients avec PH+ CML-CP ou PH+ TOUS et adulte patients. patients avec PH+ CML-CP OMS ne peut pas. ne peut pas avaler. avaler comprimés est montré imprimer le tableau d'abord.

Tableau 1 : Posologie de DASFRA poudre. poudre pour oral
suspension. suspension pour patients. patients avec PH+ CML-CP et
pédiatrique patients. patients avec PH+ TOUS (dix mg/ml
suspension. suspension sur Constitution)

Corps poids. poids (kg) (mg)	Quotidiennement dose, ml
5 grand moins. moins charbon dix kilos	4 ml (40 mg)
dix grand moins. moins charbon 20 kilos	6 ml (60 mg)
20 grand moins. moins charbon 30 kilos	9 ml (90 mg)
30 grand moins. moins charbon 45 kilos	10,5 ml (105 mg)
à moins 45 kilos	12 ml (120 mg)

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

Le dose.dose pour le utiliser de poudre. poudre pour oral suspension.suspension
imprimer adulte patients. patients avec accéléré, myéloïde ou lymphoïde explosion
phase.phase (avancé phase) LMC ou PH+ TOUS a pas a été déterminé.

Traitement durée.durée

Dans les études cliniques, le traitement par DASFRA chez les adultes atteints de
LMC-CP Ph+, accélérée, myéloïde ou lymphoïde explosion phase.phase (avancé
phase) LMC, ou PH+ TOUS et pédiatrique patients. patients avec PH+ CML-CPa été
poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à ce qu'il ne soit plus toléré
par le patient. L'effet de s'arrêter. s'arrêter traitement.traitement sur long terme
maladie résultat. résultat après le réalisation. de un cytogénétique ou
moléculaire.moléculaire réponse [y compris la réponse cytogénétique complète
(CCyR), la réponse moléculaire majeure (MMR) et MR4.5] a pas été évalué.

Dans les études cliniques, le traitement par DASFRA a été administré à des
patients pédiatriques atteints de LAL Ph+.en continu ajouté.ajouté grand
subséquent blocs.blocs de colonne vertébrale chimiothérapie, pour un
maximum.maximum durée.durée de deux.deux années. années. Imprimer patients.
patients que recevoir un subséquent tige.tige cellule.cellule transplantation,
DASFRA peut. peut beige administré pour une année supplémentaire post-
transplantation.

Grand atteindre.atteindre le recommandé dose, DASFRA est disponible disponible
comme 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg et 140 mg comprimés pelliculés et
poudre pour suspension buvable (suspension à 10 mg/mL après Constitution).
Dose augmenter. augmenter ou réduction.réduction est recommandé basé.basé sur
patient. patiente réponse.réponse et tolérance.

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

Dose escalade

Le suivant dose.dose escalades montré imprimer Tableau 2 sont recommandé imprimer pédiatrique patients. patients avec PH+ CML-CP OMS exigible pas atteindre.atteindre un hématologique, cytogénétique et moléculaire.moléculaire réponse.réponse à le recommandé temps temps des points, des points par courant.courant traitement.traitement lignes directrices, lignes directrices et OMS tolérance le traitement.

Tableau 2 : Poser escalade pour patients. patients avec PH+ CML-CP

	Dose (dose maximale par	
	jour) Départ Augmentation de la dose	
Poudre pour oral suspension	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)
	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)
	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)
	10.5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)
	douzième ml (120 mg)	16 ml (160 mg)

Dose escalade est pas recommandé pour pédiatrique patients. patients avec PH+ TOUS, comme DASFRA est administré imprimer combinaison avec chimiothérapie imprimer ces patients.

Dose ajustement pour négatif

réactions.réactions

Myélosuppression

Dans les études cliniques, la myélosuppression a été gérée par une interruption du traitement, une réduction de la dose ou cesser de étudier.étudier thérapie.

Plaquettes transfusion et rouge cellule.cellule transfusion étaient utilisé.utilisé
comme approprié.Hématopoïétique croissance. facteur. facteur a a été utilisé.utilisé
imprimer patients. patients avec résistant.résistant myélosuppression.

Des lignes directrices pour dose.dose modifications imprimer pédiatrique patients.
patients avec CML-CP sont résumé imprimer

Tableau 3. Lignes directrices pour pédiatrique patients. patients avec PH+ TOUS
traité imprimer combinaison avec chimiothérapiesont imprimer un séparé. séparé
paragraphe paragraphe suivant le tableau.tableau.

Tableau 3 : Poser ajustements pour neutropénie et thrombocytopénie
imprimer pédiatrique patients. patientsavec PH+ CML-CP

1. Si	Dose (maximum dose.dose par jour)			
		Démarrage	Dose à un	Dose à deux
cytopénie persiste pour plus charbon 3 semaines, vérifier si cytopénie est relatif à leucémie (aspiration de moelleou biopsie).		original	niveau	niveaux
		dose.dos	réduction	réduction.
		e	.réductio	réduction
		n		
	Poudre pour oral	4 ml (40 mg)	3 ml (30 mg)	2 ml (20 mg)
2. Si la cytopénie est sans rapport avec leucémie, arrêtez	suspension.su	6 ml (60 mg)	5 ml (50 mg)	4 ml (40 mg)
	spension	9 ml (90 mg)	7 ml (70 mg)	6 ml (60 mg)
		10.5 ml (105	9 ml (90 mg)	7 ml (70 mg)
		mg)douzième	dix ml (100	8 ml (80 mg)
		ml (120 mg)	mg)	

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

traitement jusqu'à FACILITER $\geq 1,0 \times 10^9 / L$ et plaquettes ≥ 75 $\times 10^9 / L$ et reprendre. reprendre à le original débu t _dose ou à une réduit. réduit dose. 3. Si cytopénie revient, se répète moelle. moelle aspiration/bio psieet reprendre. reprendre traitement. trait ement à un réduit. réduit dose.	
--	--

FACILITER: absolu neutrophile compter. compter

Pour pédiatrique patients. patients avec PH+ CML-CP, si Grade ≥ 3 neutropénie ou

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

thrombocytopénie se reproduit. Durant une réponse hématologique complète (CHR), DASFRA doit être interrompu et peut être par conséquent repris. repris à un réduit. réduit dose. Temporaire dose. dose réductions pour intermédiaire. intermédiaire degrés de cytopénie et maladie réponse. réponse devrait. devrait beige mettre en œuvre. mettre en œuvre comme nécessaire.

Pour pédiatrique patients. patients avec PH+ TOUS, Non dose. dose modification. modification est recommandé imprimer cas. cas de hématologique Toxicités de grade 1 à 4. Si une neutropénie et/ou une thrombocytopénie entraîne un retard du bloc ultérieur traitement. traitement par plus charbon 14 jours, DASFRA devrait. devrait beige interrompu. interrompu et repris. repris à le Pareil pareil dose. dose niveau une fois le prochain bloc de traitement commencé. Si la neutropénie et/ou la thrombocytopénie persistent et que suivant bloquer. bloquer de traitement. traitement est retardé. retardé un autre un autre 7 jours, un os. os moelle. moelle évaluation. évaluation devrait. devrait beige effectué. effectué grand évaluer la cellularité et le pourcentage d'explosions. Si la cellularité de la moelle est <10 %, traiter avec DASFRA doit être interrompu jusqu'à ce que l'ANC soit > 500/ μ L ($0,5 \times 10^9$ /L), après quoi le traitement peut être repris à complet dose. Si moelle. moelle Cellularité. est >10%, reprise de traitement. traitement avec DASFRA couture beige considéré.

Non hématologique négatif réactions. réactions

effet indésirable non hématologique modéré, de grade 2, se développe avec le dasatinib, le traitement doit beige interrompu. interrompu jusqu'à le négatif réaction. réaction a résolu. résolu ou revenu grand ligne de base. Le Pareil pareil dose. dose devrait. devrait beige repris s'il s'agit de la première apparition et la dose doit être réduite s'il s'agit d'un effet indésirable récurrent réaction. réaction. Si un effet indésirable non hématologique sévère de grade 3 ou 4 se développe avec le

dasatinib, Le traitement doit être suspendu jusqu'à ce que l'effet indésirable soit résolu. Par la suite, un traitement peut être effectué repris le cas échéant à une dose réduite en fonction de la gravité initiale de l'effet indésirable. Imprimer Patients pédiatriques atteints de LMC-CP présentant des effets indésirables non hématologiques, la réduction de la dose recommandations pour hématologique négatif réactions. réactions que sont décrit au-dessus de devrait. devrait beige suivi. Imprimer PH+ TOUS pédiatrique patients. patients avec non hématologique négatif des réactions, si nécessaire, un niveau de dose. dose réduction. réduction devrait. devrait beige suivi, selon grand le dose. dose réduction. réduction recommandations pour hématologique négatif réactions. réactions que sont décrit au-dessus de.

Pleurale effusion

Si un épanchement pleural est diagnostiqué, le dasatinib doit être interrompu jusqu'à ce que le patient soit examiné, vide ou a revenu grand ligne de base. Si le épisode fait pas améliorer. améliorer dans environ unsemaine, un cours. cours de diurétiques ou corticostéroïdes ou les deux. les deux en même temps devrait. devrait beige considéré (voir sections 4.4 et 4.8). Suivant résolution. résolution de le d'abord épisode, réintroduction de dasatinib à le Pareil pareildose. dose niveau devrait. devrait beige considéré. Suivant résolution. résolution de un subséquent épisode, dasatinib à un dose. dose la réduction du niveau devrait être réintroduite. Après la résolution d'un épisode grave (grade 3 ou 4), Le traitement peut être repris le cas échéant à dose réduite en fonction de la sévérité initiale de l'affection. négatif réaction. réaction.

Dose réduction. réduction pour concomitamment utiliser de fort. fort CYP3A4 inhibiteurs.

Le concomitamment utiliser de fort. fort CYP3A4 inhibiteurs. et pamplemousse jus. jus avec DASFRA devrait. devrait beige éviter (voir section 4.5). Si possible,

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

un médicament pharmacologique alternatif sans ou avec un minimum de enzyme inhibition potentiel. devrait. devrait être sélectionné. Si DASFRA doit être administré avec un fort CYP3A4 inhibiteur considérer une dose diminuer grand:

- 40 mg quotidiennement. quotidiennement pour patients. patients prise DASFRA 140 mg tablette quotidiennement. quotidiennement.
- 20 mg quotidiennement. quotidiennement pour patients. patients prise DASFRA 100 mg tablette quotidiennement. quotidiennement.
- 20 mg quotidiennement. quotidiennement pour patients. patients prise DASFRA 70 mg tablette quotidiennement. quotidiennement.

Pour les patients prenant DASFRA 60 mg ou 40 mg par jour, envisager d'interrompre la dose de DASFRA jusqu'à ce que le traitement par l'inhibiteur du CYP3A4 soit arrêté ou que l'on passe à une dose plus faible avec la poudre pour administration orale. suspension. Permettre un laver période de environ d'abord semaine après le inhibiteur est arrêté. arrêté avant relancer DASFRA.

Ces réduit doses de DASFRA sont prédit grand ajuster. ajuster le zone. zone sous le courbe (ASC) grand le plage. observé sans inhibiteurs du CYP3A4 ; cependant, les données cliniques ne sont pas disponibles avec ces doses ajustements chez les patients recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4. Si DASFRA n'est pas toléré après l'administration réduction soit. soit cesser le fort CYP3A4 inhibiteur ou interrompre DASFRA jusqu'à le inhibiteur est cesser. Permettre un laver période de environ d'abord semaine après le inhibiteur est arrêté. arrêté avant le DASFRA la dose est augmentée.

Des lignes directrices pour dose réduction pour pédiatrique patients.

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

patients imprimer qui DASFRA poudre. poudre pour oral suspension.suspension doit
beige administré avec un fort.fort CYP3A4 inhibiteur sont montré imprimer
Tableau 4.

**Tableau 4 : Poser réduction.réduction pour concomitamment utiliser
de fort.fort CYP3A4 inhibiteurs. imprimer pédiatrique patients.
patients**

Corps poids.poids (kg)	Dose	
	Original dose.dose	Dose réduction.réduction
Poudre pour oral suspension.suspension		
5 grand moins.moins charbon dix	4 ml (40 mg)	d'abord ml (dix mg)
dix grand moins.moins charbon 20	6 ml (60 mg)	d'abord ml (dix mg)
20 grand moins.moins charbon 30	9 ml (90 mg)	2 ml (20 mg)
30 grand moins.moins charbon 45	10.5 ml (105 mg)	2 ml (20 mg)
à moins 45	douzième ml (120 mg)	2.5 ml (25 mg)

Spécial populations

Âgé

Non concernant pertinent lié à l'âge pharmacocinétique différences avoir a été
observé. observé imprimer ces patients.Non spécifique. spécifique dose.dose
recommandation est nécessaire. nécessaire imprimer âgé.

Hépatique déficience

Les patients avec bénin, modéré.modéré ou sévère.sévère hépatique déficience
couture recevoir le recommandé départdose. Cependant, DASFRA devrait.
devrait beige utilisé.utilisé avec prudence imprimer patients. patients avec
hépatique déficience (voir section.section 5.2).

Rénal déficience

Aucune étude clinique n'a été menée avec DASFRA chez des patients présentant une insuffisance rénale (le étude menée chez des patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée a exclu les patients présentant une créatinine sérique concentration.concentration > 3 fois le supérieur. supérieur limite.limite de le chose gamme, et études imprimer patients. patients avec chronique phase.phaseLMC avec résistance ou intolérance grand avant imatinib thérapie exclu patients. patients avec sérum créatinine concentration > 1,5 fois la limite supérieure de la plage normale). Depuis la clairance rénale du dasatinib et ses métabolites sont < 4 %, une diminution de la clairance corporelle totale n'est pas attendue chez les patients atteints d'insuffisance rénale. insuffisance.

Méthode de administration

DASFRA doit beige administré oralement. Il peut. peut beige pris avec ou sans un repas.repas et devrait. devrait beige pris cohérent soit.soit imprimer le matin ou imprimer le soirée. soirée (voir section.section 5.2). Le oral suspension.suspension devrait. devrait pasêtre pris avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5). Une suspension buvable constituée peut être disponible plus loin. plus loin mélangé. mélangé avec lait, yaourt, pomme jus, ou Compote de pommes.

Pour détails.détails sur préparation et administration de ce médicinal. médicinal produit et mode d'emploi. mode d'emploi pour utiliser, voir voirsection.section 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité grand le actif substance. substance ou grand n'importe quel. n'importe quel de le excipients répertorié imprimer section.section 6.1.

4.4 Spécial avertissements. avertissements et précautions pour utiliser

Cliniquement pertinentes interactions

Dasatinib est un substrat et un inhibiteur de cytochromes P450 (CYP) 3A4. Donc, il y a un cas d'interaction potentielle avec d'autres médicaments administrés de manière concomitante et qui sont métabolisés principalement par ou moduler l'activité de CYP3A4 (voir section 4.5).

Concomitant utiliser de dasatinib et médicamenteux. médicamenteux des produits ou substances qui puissamment inhibent CYP3A4 (par exemple kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, ritonavir, télicycline, jus de pamplemousse) peut augmenter l'exposition au dasatinib. Par conséquent, chez les patients recevant du dasatinib, la co-administration d'un CYP3A4 puissant inhibiteur est pas recommandée (voir section 4.5).

Utilisation concomitante de dasatinib et de médicaments inducteurs du CYP3A4 (par exemple dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital ou préparations à base de plantes contenant *du millepertuis perforant*, aussi connu comme St. Jean moût) peut considérablement réduire l'exposition au dasatinib, possible en augmentant le risque de thérapeutique échec. Donc, imprimer patients. patients recevoir le dasatinib, coadministration de médicaments alternatifs ayant un moindre potentiel d'induction du CYP3A4 doivent être sélectionnés (voir section 4.5).

L'utilisation concomitante de dasatinib et d'un substrat du CYP3A4 peut augmenter l'exposition au CYP3A4. substrat. Donc, prudence est garantie quand

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

dasatinib est co-administré avec CYP3A4 substrats de étroite. étroite thérapeutique. thérapeutique indice, tel comme l'astémizole, la terfénadine, cisapride, pimozide, la quinidine, buprénorphine et ergot alcaloïdes (ergotamine, dihydroergotamine) (voir section 4.5).

L'utilisation concomitante de dasatinib et d'un antagoniste de l'histamine-2 (H_2) (par exemple la famotidine), d'une pompe à protons inhibiteur (par exemple omeprazole), ou aluminium hydroxyde/magnésium hydroxyde peut réduire l'exposition au dasatinib. Ainsi, les antagonistes H_2 et les inhibiteurs de la pompe à protons ne sont pas recommandés et l'aluminium hydroxyde/magnésium hydroxyde des produits devrait être administré en haut grand 2 heures avant grand, ou 2 heures suivant le administration de dasatinib (voir section 4.5).

Spécial populations

D'après les résultats d'une étude pharmacocinétique à dose unique, les patients atteints de sévère. sévère hépatique déficience ne peuvent recevoir le recommandé départ dose. dose (voir section 5.2). Exigible grand le limites. de ce clinique. clinique étude, prudence est recommandé quand administration dasatinib grand patients. patients avec hépatique déficience.

Important négatif réactions. réactions

Myélosuppression

Le traitement par dasatinib est associé à une anémie, une neutropénie et une thrombocytopénie. Leur est plus précoce et plus fréquente chez les patients atteints de LMC en phase avancée ou de LAL Ph+ que chez les patients atteints de LMC en phase avancée ou de LAL Ph+. chronique phase. phase LMC. Imprimer adulte patients. patients avec avancé. avancé phase. phase LMC ou PH+ TOUS traité

avec dasatinib comme en monothérapie, complet. complet du sang. du sang compte (CBC) devrait. devrait être effectué. effectué hebdomadaire. hebdomadaire pour le d'abord 2 mois, et puis mensuellement par la suite, ou selon les preuves. Chez les patients adultes et pédiatriques en phase chronique LMC, une formule sanguine complète doit être effectuée toutes les 2 semaines pendant 12 semaines, puis tous les 3 mois. Ensuite ou comme indiqué. Chez les patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ traités par dasatinib en association avec une chimiothérapie, des CBC doivent être effectués avant le début de chaque bloc de chimiothérapie et tel qu'analysé. Pendant les blocs de consolidation de la chimiothérapie, les CBC doivent être effectués tous les 2 jours jusqu'à guérison (voir rubriques 4.2 et 4.8). La myélosuppression est en général réversible et généralement gérée. gérée par retenue dasatinib temporaire. temporaire ou par dose. dose réduction.

Saignement

Imprimer patients. patients avec chronique phase. phase LMC (n = 548), 5 patients. patients (d'abord %) recevoir dasatinib avait hémorragie de grade 3 ou 4. Dans les études cliniques menées auprès de patients atteints de LMC en phase avancée recevant la dose recommandée de DASFRA (n = 304), hémorragie sévère du système nerveux central (SNC) est survenue chez 1% des patients. Un cas s'est avéré mortel et était associé aux critères communs de toxicité. (CTC) thrombocytopénie de grade 4. Une hémorragie gastro-intestinale de grade 3 ou 4 survient chez 6 % des patients. patients atteints de LMC en phase avancée et nécessitant généralement des interruptions de traitement et des transfusions. Autre la note. la note 3 ou 4 hémorragie s'est produite. s'est produite imprinter 2% de patients. patients avec avancé. avancé phase. phase LMC. La plupart saignement lié. négatif réactions. réactions imprinter ces patients. patients étaient typiquement associés. associés avec la note. la note 3 ou 4 thrombocytopénie (voir section. section 4.8). En plus, imprinter

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

in vitro et *in vivo* plaquette analyses suggérer que DASFRA traitement. traitement réversiblement affecte. affecte plaquette activation.

Prudence devrait. devrait être exercé si patients. patients sont requis. obligatoire grand prendre médicamenteux. médicamenteux des produits qui inhibent. inhibent plaquette fonction ou anticoagulants.

Fluide réticent

Le dasatinib est associé à une rétention d'eau. Dans l'étude clinique de phase III chez des patients avec des leucémies myéloïdes chroniques Une LMC en phase chronique diagnostiquée, une rétention hydrique de grade 3 ou 4 a été rapportée chez 13 patients (5 %) dans le groupe traité par dasatinib et chez 2 patients (1 %) du groupe traité par imatinib après un minimum de Suivi de 60 mois (voir rubrique 4.8). Chez tous les patients traités par DASFRA atteints de LMC en phase chronique, une rétention hydrique sévère est survenue chez 32 patients (6 %) recevant DASFRA à la dose recommandée (n = 548). Imprimer clinique. clinique études imprimer patients. patients avec avancé. avancé phase. phase LMC ou PH+ TOUS recevoir DASFRA à la dose recommandée (n = 304), la note. la note 3 ou 4 fluide. fluide réticent était signalé imprimer 8% de les patients, y compris la note. la note 3 ou 4 pleural et péricardique effusion signalé imprimer 7% et d'abord% de les patients, respectivement. Imprimer ces chez les patients de grade 3 ou 4, un œdème pulmonaire et une hypertension pulmonaire ont chacun été signalés chez 1 % des patients. patients.

Les patients OMS développer symptômes suggestif de pleural effusion tel que dyspnée ou sec. sec tousser tousser devrait. devrait être évalué par radiographie pulmonaire. Un épanchement pleural de grade 3 ou 4 peut nécessiter une thoracocentèse et de l'oxygène thérapie. Les effets indésirables liés à la

rétenction d'eau étaient généralement gérés par des mesures de soins de soutien qui inclure des diurétiques et des cures courtes de stéroïdes (voir rubriques 4.2 et 4.8). Patients âgés de 65 ans et Les patients plus âgés sont plus susceptibles que les patients plus jeunes de présenter un épanchement pleural, une dyspnée, une toux, épanchement péricardique et insuffisance cardiaque congestive, et doivent être étroitement surveillés. Les cas de chylothorax avoir aussi a été signalé imprimer patients. patients en présentant avec pleural effusion (voir section.section 4.8).

Pulmonaire artériel hypertension (HTAP)

HAP (pré-capillaire pulmonaire artériel hypertension confirmé par c'est vrai. c'est vrai coeur cathétérisme) a a été rapportés en association avec le traitement par dasatinib (voir rubrique 4.8). Dans ces cas, une HTAP a été signalée après initiation de dasatinib thérapie, y compris après plus charbon un année année de traitement.

Les patients devrait. devrait beige évalué pour panneaux et symptômes symptômes de sous-jacent. sous-jacent cardiopulmonaire maladie avant grand initialisation dasatinib thérapie. Un échocardiographie devrait. devrait beige effectué. effectué à traitement.traitement initiation imprimer chaque. chaquepatiente. patiente en présentant symptômes symptômes de cardiaque. cardiaque maladie et considéré imprimer patients. patients avec risque facteurs facteurs pour cardiaque. cardiaque ou pulmonaire maladie. Les patients OMS développer dyspnée et fatigue après initiation de thérapie devrait. devrait beige évalué pour des étiologies courantes, notamment un épanchement pleural, un œdème pulmonaire, une anémie ou une atteinte pulmonaire infiltration. Conformément aux recommandations de prise en charge des effets indésirables non hématologiques réactions (voir rubrique 4.2), la dose de dasatinib doit être réduite ou le traitement interrompu pendant cette période. évaluation. Si aucune explication n'est trouvée, ou s'il n'y a pas

d'amélioration avec une réduction de dose ou interruption, le diagnostic d'HTAP doit être évoqué. La démarche diagnostique doit être suivie standard pratique. pratique lignes directrices. Si HAP est confirmé, dasatinib devrait. devrait beige en permanence cesser.

Le suivi doit être effectué conformément aux directives de pratique standard. Des améliorations dans hémodynamique et clinique.clinique paramètres.paramètres avoir a été observé. observé imprimer traité avec le dasatinib patients. patients avec HAPsuivant cessation de dasatinib thérapie.

QT Prolongement

Imprimer vitro données. données suggérer que dasatinib a le potentiel. grand prolonger. prolonger cardiaque. cardiaque ventriculaire repolarisation (QT Intervalle) (voir section.section 5.3). Imprimer 258 traité avec le dasatinib patients. patients et 258 traité par l'imatinib patients. patients avec un suivi d'au moins 60 mois dans l'étude de phase III sur la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, 1 Un allongement de l'intervalle QTc a été signalé comme effet indésirable chez les patients (< 1 %) de chaque groupe. La médiane changements. changements imprimer QTcF depuis ligne de base. étaient 3.0 msec imprimer traité avec le dasatinib patients. patients par rapport grand 8.2 msec imprimer traité par l'imatinib patients. Un patiente. patiente (< d'abord%) imprimer chacun. chacun groupe. groupe expérimenté un QTcF > 500 msec. Imprimer

865 patients. patients avec leucémie traité avec dasatinib imprimer Phase II clinique.clinique études, le signifier changements. changements depuis ligne de base. imprimer QTc intervalle. intervalle en utilisant chez Fridericia méthode. méthode (QTcF) étaient 4 - 6 msec; le supérieur. supérieur 95% confiance intervalles.intervalles pour tous signifier changements. changements depuis ligne de base. étaient < 7 msec (voir section.section 4.8).

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

De le 2 182 patients. patients avec résistance ou intolérance grand avant imatinib
thérapie OMS reçu dasatinib imprimer Dans les études cliniques, 15 (1 %) ont présenté
un allongement de l'intervalle QTc comme effet indésirable. Vingt et un d'entre eux
patients. patients (d'abord%) expérimenté un QTcF > 500 msec.

Dasatinib devrait. devrait beige administré avec prudence grand patients. patients
OMS avoir ou couture développer prolongement de QTc. Ces inclure. inclure
patients. patients avec hypokaliémie ou hypomagnésémie, patients. patients avec né.
né longtemps. longtemps QT syndrome, patients. patients prise anti-arythmique
médicinal. médicinal des produits ou autre médicinal. médicinal des produits lequel
entraîner un allongement de l'intervalle QT et un traitement cumulatif aux
anthracyclines à haute dose. Hypokaliémie ou hypomagnésémie devrait. devrait
beige correction avant grand dasatinib administration.

Cardiaque négatif réactions. réactions

Le dasatinib a été étudié dans le cadre d'une étude clinique randomisée portant sur
519 patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée en phase chronique qui
incluait des patients ayant déjà eu une maladie cardiaque. Les effets indésirables
cardiaques de insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque,
épanchement péricardique, arythmies, palpitations, QT une prolongation et un
infarctus du myocarde (y compris mortel) ont été rapportés chez des patients
prenant du dasatinib. Les effets indésirables cardiaques étaient plus fréquents chez
les patients présentant des facteurs de risque ou des antécédents de troubles
cardiaques. maladie. Les patients avec risque facteurs facteurs (par exemple
hypertension hyperlipidémie, diabète) ou un histoire.histoire de cardiaque. cardiaque
maladie (par exemple avant percutané coronaire intervention, documenté coronaire
artère maladie) devrait. devrait beige soigneusement surveillé pour détecter les
signes ou symptômes cliniques compatibles avec un dysfonctionnement cardiaque

tel que la poitrine douleur, essoufflement de souffle, et diaphorèse.

Si ces signes ou symptômes cliniques apparaissent, il est conseillé aux médecins d'interrompre le dasatinib. l'administration et envisager la nécessité d'un traitement alternatif spécifique à la LMC. Après résolution, un fonctionnel évaluation.évaluation devrait. devrait beige effectué. effectué avant grand CV traitement.traitement avec dasatinib. Dasatinib couture beige repris. repris à le d'origine.d'origine dose.dose pour Léger modéré négatif réactions.réactions ($\leq$ la note.la note 2) et repris. repris à un dose.doseniveau réduction.réduction pour sévère.sévère négatif réactions.réactions ($\geq$ la note.la note 3) (voir section.section 4.2). Les patients continuer traitement.traitement devrait être surveillé parfois.

Les patients avec incontrôlé ou significatif.significatif cardiovasculaire maladie étaient pas inclus imprimer le clinique.cliniqueétudes.

Thrombotique microangiopathie (TMA)

BCR-ABL tyrosine kinase inhibiteurs. avoir a été associé. associé avec thrombotique microangiopathie (TMA),y compris des rapports de cas individuels pour DASFRA (voir rubrique 4.8). Si des résultats de laboratoire ou cliniques associée à une MAT survient chez un patient recevant DASFRA, le traitement par DASFRA doit être arrêt et évaluation approfondie de la TMA, y compris l'activité ADAMTS13 et les anti- ADAMTS13-anticorps détermination, devrait. devrait beige terminé. Si anticorps anti-ADAMTS13 est élevéimprimer conjonction avec faible ADAMTS13 activité, traitement.traitement avec DASFRA devrait. devrait pas beige repris.

Hépatite B réactivation

Une réactivation de l'hépatite B chez des patients porteurs chroniques de ce virus est survenue après ces patients. patients reçu BCR-ABL tyrosine kinase inhibiteurs.

Quelques cas. cas résultat imprimer aigu hépatique échec ou fulminante hépatite menant. menant grand foie. foie transplantation ou un mortel. fatal résultat. Les patients doivent être testés pour une infection par le VHB avant de commencer le traitement par DASFRA. Experts en maladie du foie et dans le traitement de l'hépatite B doivent être consultés avant l'instauration du traitement en patients. patients avec positif hépatite B sérologie (y compris ceux avec actif maladie) et pour patients. patients OMS test positif pour l'infection par le VHB pendant le traitement. Porteurs du VHB qui nécessitent un traitement avec DASFRA devrait. devrait être de près. de près surveillé pour symptômes et symptômes de actif VHB infection tout au long de thérapie et pour plusieurs mois suivant l'arrêt de thérapie (voir section 4.8).

Effets sur croissance. et développement. imprimer pédiatrique patients. patients

Imprimer pédiatrique les essais. les essais de DASFRA imprimer résistant/intolérant à l'imatinib PH+ CML-CP pédiatrique patients. patients et naïf de traitement PH+ CML-CP pédiatrique patients. patients après à moins 2 années de traitement, lié au traitement négatif événements. événements associés. associés avec os. os croissance. et développement. étaient signalés imprimer 6 (4,6%) les patients, dont l'intensité était sévère (retard de croissance de niveau 3). Ces 6 cas comprenaient des cas de épiphyses retardées. retard de la fusion, l'ostéopénie, croissance. retardement, et gynécomastie (voir section 5.1). Ces résultats. sont difficiles. difficile à grand interpréter imprimer le contexte de maladies chroniques. tel que LMC, et exigent. exigent long terme suivi.

Imprimer pédiatrique les essais. les essais de DASFRA imprimer combinaison avec chimiothérapie imprimer nouvellement. nouveau diagnostiqué PH+ TOUS patients pédiatriques après un maximum de 2 ans de traitement, événements indésirables liés au traitement associés. associés avec os. os croissance. et

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

développement. étaient signalé imprimer d'abord (0,6%) patiente. patiente. Ce cas. cas était un Grade d'abord l'ostéopénie.

Un retard de croissance a été observé chez des patients pédiatriques traités par DASFRA lors d'essais cliniques. (voir section.section 4.8). Après un maximum.maximum de 2 années années de traitement, un bas bas s'orienter imprimer attendu.attendu Cao a a été observé, à le Pareil pareil diplôme. comme observé. observé avec le utiliser de chimiothérapie seul, sans impactant poids et IMC attendus et aucune association avec des anomalies hormonales ou d'autres laboratoires paramètres. Surveillance de os. os croissance. et développement. imprimer pédiatrique patients. patients est recommandé.

Excipients

Sodium

Ce médicament contient 2,1 mg de sodium par mL de suspension buvable DASFRA. Au maximum.maximum quotidiennement. quotidiennement dose.dose de 16 ml oral suspension, ce est équivalent grand 1,7% de le OMS recommandé maximum.maximum quotidiennement. quotidiennement diététique consommation. de 2 g de sodium pour un adulte.

Saccharose

DASFRA poudre. poudre pour oral suspension.suspension contient. contient environ 0,29 g/ml de saccharose sur Constitution avec de l'eau. Pour la posologie pédiatrique recommandée, la suspension buvable DASFRA contient 1,17 gramme saccharose pour 40 mg de dasatinib et 4,37 grammes de saccharose pour 150 mg de dasatinib. Cela devrait être pris en compte compte.imprimer patients avec diabète. diabète sucré.

Les patients avec rare héréditaire problèmes.problèmes de fructose intolérance,

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

glucose-galactose malabsorption ou sucrase-isomaltase insuffisance devrait.
devrait pas prendre ce médicament. médicament produit.
Peut être nuisible. nuisible grand les dents. les dents.

Benzoïque acide et benzoates

DASFRA contient. contient 0,25 mg benzoïque acide par ml de suspension. 0,25 mg sodium benzoate par ml de suspension.

Benzoïque acide/benzoate sel peut augmenter. augmenter jaunisse
(jaunissement de la peau et yeux) par nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines).

Benzyle alcool

DASFRA contient. contient 0,017 mg benzyle alcool par ml de suspension. Benzyle alcool peut causer des réactions.

Surveiller les patients. patients moins de 3 ans. âge pour respiratoire. symptômes respiratoires.

DASFRA devrait. ne pas être utilisé pendant grossesse. grossesse sauf si le médecin l'autorise. état de la femme nécessite traitement par dasatinib (voir rubrique 4.6). Informez les patientes qui sont ou pourraient devenir enceintes du risque potentiel pour le fœtus lié au dasatinib et à l'alcool benzylique, qui peut s'accumuler avec le temps et causer un métabolisme acidosé.

Utiliser avec prudence par les patients. patients avec hépatique ou rénale. rénale.

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

déficience, comme benzyle alcool couture accumuler. accumuler surtemps temps et cause. cause métabolisme acidose.

Soufre dioxyde (E220)

Peut rarement cause. cause sévère.sévère hypersensibilité réactions.réactions et Bronchospasme.

4.5 Interaction avec autre médicinal. médicinal des produits et autre formes de interaction.interaction

Actif substances que couture augmenter. augmenter dasatinib plasma. concentré

in vitro indiquent que le dasatinib est un substrat du CYP3A4. Utilisation concomitante de dasatinib et médicinal. médicinal des produits ou substances lequel puissamment inhiber. inhiber CYP3A4 (par exemple le kétoconazole, l'itraconazole, érythromycine, clarithromycine, ritonavir, télithromycine, jus de pamplemousse) peuvent augmenter l'exposition à dasatinib. Par conséquent, chez les patients recevant du dasatinib, l'administration systémique d'un puissant CYP3A4inhibiteur est pas recommandé (voir section.section 4.2).

À concernant pertinent concentration, reliure. reliure de dasatinib grand plasma. protéines.protéines est environ 96% surla base d' expériences *in vitro* . Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'interaction du dasatinib avec autre lié aux protéines médicinal. médicinal des produits. Le potentiel. pour déplacement.déplacement et c'est clinique.clinique pertinencesont inconnu.inconnu.

Actif substances que couture diminuer dasatinib plasma. concentré

Quand dasatinib était administré suivant 8 quotidiennement. quotidiennement soirée. soirée administrations de 600 mg la rifampicine, un puissant. puissant

CYP3A4 inducteur, le AUC de dasatinib était diminué par 82%. Autre médicinal. médicinal des produits que induire l'activité du CYP3A4 (par exemple, dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou plantes médicinales). préparations contenant *de l'Hypericum perforatum*, également connu sous le nom de St. millepertuis) peut également augmenter métabolisme et diminuer les concentrations plasmatiques de dasatinib. Par conséquent, l'utilisation concomitante de médicaments puissants Les inducteurs du CYP3A4 avec le dasatinib ne sont pas recommandés. Chez les patients chez qui la rifampicine ou d'autres CYP3A4 inducteurs sont indiqués, alternative médicinal. médicinal des produits avec moins.moins enzyme induction potentiel. Devrait être utilisé. L'utilisation concomitante de dexaméthasone, un faible inducteur du CYP3A4, avec le dasatinib est recommandée. autorisé; L'ASC du dasatinib devrait diminuer d'environ 25 % en cas d'utilisation concomitante de la dexaméthasone, lequel est pas probable. probable grand être révisé significatif.

Histamine-2 antagonistes et proton pompe.pompe inhibiteurs.

Suppression à long terme de la sécrétion d'acide gastrique par les antagonistes H₂ ou les inhibiteurs de la pompe à protons (par ex. famotidine et oméprazole) est susceptible de réduire l'exposition au dasatinib. Dans une étude à dose unique en santé sujets, l'administration de famotidine 10 heures avant une dose unique de DASFRA a réduit dasatinib exposition.exposition par soixante-et-un%. Imprimer un étudiant.étudier de 14 en bonne santé sujets, sujets administration de un célibataire 100 mg dose.dose de DASFRA 22 heures suivant un 4 jours, 40 mg oméprazole dose.dose à stable. stable état. état réduit.réduit le AUC dedasatinib par 43% et le Cmax _ de dasatinib par 42%. Le utiliser de antiacides devrait. devrait beige considéré imprimer lieu.lieu de H₂ _ antagonistes ou proton pompe.pompe inhibiteurs. imprimer patients. patients recevoir DASFRA thérapie (voir section.section 4.4).

Antiacides

Non clinique données. données démontrer que le solubilité de dasatinib est Dépend du pH. Imprimer en bonne santé sujets, sujets le concomitamment utiliser de aluminium hydroxyde/magnésium hydroxyde antiacides avec DASFRA réduit.réduit le AUC d'une dose unique de DASFRA de 55 % et la C_{max} de 58 %. Cependant, lorsque les antiacides ont été administré 2 heures avant une dose unique de DASFRA, aucun changement significatif dans le dasatinib concentration.concentration ou exposition.exposition étaient observé. Ainsi, antiacides couture beige administré en haut grand 2 heures avant grand ou 2 Des heures après DASFRA (voir section.section 4.4).

Substances actives dont la concentration plasmatique peut être altérée par le dasatinib

Concomitant utiliser de dasatinib et un CYP3A4 substrat couture augmenter. augmenter exposition.exposition grand le CYP3A4 substrat. Imprimer un étudier.étudier imprimer en bonne santé sujets, sujets un célibataire 100 mg dose.dose de dasatinib augmenté. augmenté AUC et C_{max} _ exposition à la simvastatine, un substrat connu du CYP3A4, de 20 et 37 % respectivement. Ça ne peut pas être exclu que l'effet soit plus important après des doses multiples de dasatinib. Par conséquent, les substrats du CYP3A4 connus pour avoir une marge thérapeutique étroite (par exemple astémizole, terféndine, cisapride, pmozide, la quinidine, bépridil ou ergot alcaloïdes [ergotamine, dihydroergotamine]) devrait. devrait beige administré avecprudence imprimer patients recevant dasatinib (voir section.section 4.4).

Imprimer vitro données. données indique un potentiel. risque pour interaction.interaction avec CYP2C8 substrats, tel comme les glitazones.

Pédiatrique population.population

Interaction études avoir seulement.seulement a été effectué. effectué imprimer adultes.

4.6 La fertilité, grossesse.grossesse et lactationFemmes de maternité potentiel/contraception imprimer mâles et les femelles

Les deux sexuellement actif levure et femmes de maternité potentiel. devrait.
devrait utiliser efficace méthodes dela contraception pendant traitement.

Grossesse

Basé sur humain expérience, dasatinib est soupçonné grand cause. cause né. né
malformations y compris neuronal. neuronal tube défauts, et nuisible. nuisible
pharmacologique effets sur le fœtus quand administré pendant grossesse. Études
imprimer animaux.animaux avoir montré reproductif. reproductif toxicité. (voir
section.section 5.3).

DASFRA devrait. devrait pas beige utilisé.utilisé pendant grossesse.grossesse sauf
si le clinique.clinique état état de le femme nécessite.nécessite
traitement.traitement avec dasatinib. Si DASFRA est utilisé.utilisé pendant
enceinte, le patiente. patiente doit beige informé de le potentiel. risque au fœtus.

Allaitement maternel

Là est insuffisant/limité informations.informations sur le excrétion de dasatinib
imprimer humain ou animal. sein. du lait. du lait. Physico-chimique et disponible
disponible pharmacodynamique/toxicologique données. données sur dasatinib
indiquer grand excrétion imprimer sein. du lait. du lait et un risque grand le
allaitement enfant.enfant ne peut pas. ne peut pas beige exclu.

Allaitement maternel devrait. devrait beige arrêté. arrêté pendant traitement.traitement
avec DASFRA.

Enceinte ou allaitement maternel femmes devrait. devrait éviter. éviter
exposition.exposition grand DASFRA poudre. poudre pour oral suspension. La

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

fertilité

Imprimer animal. études, le la fertilité de mâle et femme. les rats était pas affecté par traitement. traitement avec dasatinib

(voir rubrique 5.3). Les médecins et autres prestataires de soins de santé doivent informer les patients de sexe masculin de approprié âge. âge à propos possible effets de DASFRA sur la fertilité, et ce conseils couture inclure. inclure considérer de sperme déposition.

4.7 Effets sur capacité. capacité grand conduire. conduire et utiliser machines. machines

DASFRA a mineure influence sur le capacité. capacité grand conduire. conduire et utiliser machines. Les patients devrait. devrait beige informé que ils couture expérience. expérience négatif réactions. réactions tel comme vertiges ou flou vision. vision pendant traitement. traitement avec dasatinib. Donc, prudence devrait. devrait beige recommandé quand conduire. conduire un voiture voiture ou en fonctionnement. en fonctionnement machines.

4.8 Indésirable effets

Résumé de le sécurité profil.profil

Le données. données décrit ci-dessous refléter le exposition.exposition grand DASFRA comme agent unique thérapie à tous doses.doses testé. testéimprimer clinique.clinique études (N=2 900), y compris 324 adulte patients. patients avec nouvellement. nouveau diagnostiqué chronique phase.phase LMC, 2 388 patients adultes atteints de LMC en phase chronique ou avancée ou Ph+ résistants à l'imatinib ou intolérants TOUS, et 188 pédiatrique patients.

Chez les 2 712 patients adultes atteints de LMC en phase chronique, de LMC en phase avancée ou de LAL Ph+, le médiane. médiane durée.durée de thérapie était 19.2 mois mois (gamme 0 grand 93.2 mois). Imprimer un aléatoire. aléatoire procès. procès imprimer patients. patientsavec une LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, la durée médiane du traitement était d'environ 60 mois. Le médiane. médiane durée.durée de thérapie imprimer 1 618 adulte patients. patients avec chronique phase.phase LMC était 29 mois (plage de 0 à 92,9 mois). La durée médiane du traitement chez 1 094 patients adultes atteints avancé.avancé phase.phase LMC ou PH+ TOUS était 6.2 mois mois (gamme 0 grand 93.2 mois). Parmi 188 patients. patients imprimer pédiatrique études, le médiane. médiane durée.durée de thérapie était 26.3 mois mois (gamme 0 grand 99,6 mois). Imprimer le sous-groupe de 130 patients pédiatriques traités par DASFRA pour la LMC en phase chronique, la durée médiane de thérapie était de 42,3 mois mois (gamme 0,1 à 99,6 mois).

Le majorité de Traité DASFRA patients. patients expérimenté négatif réactions.réactions à quelques temps temps. Imprimer le dans l'ensemble. dans l'ensembleDans une population de 2 712 sujets adultes traités par DASFRA, 520

(19 %) ont présenté des effets indésirables. menant. menant grand traitement. traitement cesser.

Le dans l'ensemble. dans l'ensemble sécurité profil. profil de DASFRA imprimer le pédiatrique PH+ CML-CP population. population était similaire. similaire grand que de la population adulte, quelle que soit la formulation, à l'exception d'aucun cas de maladie péricardique signalé effusion, pleural effusion, pulmonaire œdème, ou pulmonaire hypertension imprimer le pédiatrique population. Sur les 130 sujets pédiatriques traités par DASFRA atteints de LMC-CP, 2 (1,5 %) ont présenté des effets indésirables. réactions. réactions menant. menant grand traitement. traitement cesser.

Tabulé liste. liste de négatif réactions. réactions

Le suivant négatif des réactions, exclure laboratoire inhabituel, étaient signalé imprimer patients. patients traité avec DASFRA utilisé. utilisé comme agent unique thérapie imprimer clinique. clinique études et post-commercialisation expérience. expérience

(Tableau 5). Ces réactions sont présentées par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont défini. défini comme: très commun. commun ($\geq 1/10$); commun. commun ($\geq 1/100$ grand $< 1/10$); rare ($\geq 1/1\ 000$ grand $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ grand $< 1/1\ 000$); pas connu. connu (ne peut pas être estimé. estimé depuis disponible disponible post-commercialisation données). Dans chacun. chacun fréquence. fréquence regroupement, négatif réactions. réactions sont présenté imprimer commande. commande de décroissant gravité.

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

Tableau 5 : Tableau résumé. résumé de négatif réactions.réactions

Infections et infestations	
<i>Très commun. commun</i>	infection (y compris bactérien, viral, fongique, non précisé)
<i>Commun</i>	pneumonie (y compris bactérien, viral, et fongique), supérieur. supérieur respiratoire. respiratoire tract. tract infection/inflammation, herpès virus infection (y compris cytomégalovirus - VMC),entérocolite infection, état septique (y compris rare cas. cas avec mortel. fatal résultats)
<i>Pas connu. connu</i>	hépatite B réactivation
Sang et lymphatique système. système troubles. troubles	
<i>Très Commun</i>	myélosuppression (y compris anémie, neutropénie, thrombocytopénie)
<i>Commun</i>	fébrile neutropénie
<i>Rare</i>	lymphadénopathie, lymphopénie
<i>Rare</i>	aplasie pur.pur rouge cellule.cellule
Immunitaire système. système troubles. troubles	
<i>Rare</i>	hypersensibilité (y compris érythème nodosum)
<i>Rare</i>	anaphylactique choc
Endocrine troubles. troubles	
<i>Rare</i>	hypothyroïdie
<i>Rare</i>	l'hyperthyroïdie, thyroïdite
Métabolisme et nutrition.alimentation troubles. troubles	
<i>Commun</i>	appétit perturbations ^a , hyperuricémie
<i>Rare</i>	tumeur lyse syndrome, déshydratation, hypoalbuminémie, hypercholestérolémie
<i>Rare</i>	diabète. diabète sucré
Psychiatrique troubles. troubles	
<i>Commun</i>	déprimé, insomnie
<i>Rare</i>	anxiété confusionnel État, affecter capacité, libido diminué
Nerveux système. système troubles. troubles	
<i>Très commun. commun</i>	mal de tête.
<i>Commun</i>	neuropathie (y compris périphérique neuropathie), vertiges, dysgueusie, somnolence
<i>Rare</i>	SNC saignement* ^b , syncope, tremblement, amnésie, équilibre. équilibre désordre. désordre
<i>Rare</i>	cérébrovasculaire accident, transitoire. transitoire ischémique attaque, convulsion, optique névrite, VIInerf.nerf paralysie, démence, ataxie
Œil troubles. troubles	
<i>Commun</i>	visuel désordre. désordre (y compris visuel perturbation, perturbation vision.vision fort, et visuel acuitéréduit), sec. sec œil

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

<i>Rare</i>	visuel déficience, conjonctivite, photophobie, larmoiement augmenté.
Oreille et labyrinthe troubles. troubles	
<i>Commun</i>	acouphène
<i>Rare</i>	audition.audition perte, vertige
Cardiaque troubles. troubles	
<i>Commun</i>	congestif cœur cœur insuffisance cardiaque dysfonctionnement* c, péricardique effusion*, arythmie (y compris tachycardie), palpitations
<i>Rare</i>	myocardique infarctus (y compris mortel. fatal résultat)*, électrocardiogramme QT prolongé*, péricardite, arythmie ventriculaire (y compris tachycardie ventriculaire), angine pectoris, cardiomégalie, électrocardiogramme T vague. vague anormal, troponine augmenté. augmenté
<i>Rare</i>	cœur pulmonaire, myocardite, syndrome coronarien aigu, arrêt cardiaque, électrocardiogramme RP extension, coronaire artère maladie, pleuropéricardite
<i>Pas connu. connu</i>	un procès fibrillation/auriculaire flotter. flotter
Vasculaire troubles. troubles	
<i>Très commun. commun</i>	hémorragie* d
<i>Commun</i>	hypertension rinçage
<i>Rare</i>	hypotension, thrombophlébite, thrombose
<i>Rare</i>	profond veine. veine thrombose, embolie, vécu réticulaire
<i>Pas connu. connu</i>	thrombotique microangiopathie
Respiratoire, thoracique et médiastinal troubles. troubles	
<i>Très commun. commun</i>	pleural effusion*, dyspnée
<i>Commun</i>	pulmonaire œdème*, pulmonaire hypertension*, poumon infiltrer, pneumopathie, tousses tousses
<i>Rare</i>	pulmonaire artériel hypertension bronchospasme, asthme, chylothorax*
<i>Rare</i>	pulmonaire embolie, aigu respiratoire. respiratoire détresse. détresse syndrome.syndrome
<i>Pas connu. connu</i>	interstitiel poumon maladie
Gastro-intestinal troubles. troubles	
<i>Très commun. commun</i>	diarrhée, vomissement, nausée abdominal douleur. douleur
<i>Commun</i>	gastro-intestinal saignement*, colite (y compris neutropénique colite), gastrite, muqueuse

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

	inflammation (y compris mucite/stomatite), dyspepsie, abdomen distension, constipation, constipation oral doux trouble tissulaire
<i>Rare</i>	pancréatite (y compris aigu pancréatite), supérieur. supérieur gastro-intestinal ulcère, œsophagite, ascite*, anal fissure, dysphagie, gastro-œsophagien reflux maladie
<i>Rare</i>	perte de protéines gastroentéropathie, iléus, anal fistule
<i>Pas connu. connu</i>	mortel. fatal gastro-intestinal hémorragie*
Hépatobiliaire troubles. troubles	
<i>Rare</i>	hépatite cholécystite, cholestase
Peau et sous-cutané tissu. tissu troubles. troubles	
<i>Très commun. commun</i>	peau. peau éruption cutanée ^e
<i>Commun</i>	alopécie, dermatite (y compris eczéma), prurit, acné, sec. sec peau, urticaire,
	hyperhidrose
<i>Rare</i>	dermatose neutrophile, photosensibilité, trouble de la pigmentation, panniculite, peau ulcère, bulleux conditions clou désordre palmo-plantaire érythrodysesthésie syndrome, cheveux. cheveux désordre. désordre
<i>Rare</i>	leucocytoclasique vascularite, peau. peau fibrose
<i>Pas connu. connu</i>	Stevens Johnson syndrome ^f
Appareil locomoteur et connecté tissu. tissu troubles. troubles	
<i>Très commun. commun</i>	musculo-squelettique douleur ^g
<i>Commun</i>	arthralgie, myalgie, musculé. musculé faiblesse, musculo-squelettique raideur muscle. muscle spasme
<i>Rare</i>	la rhabdomyolyse, l'ostéonécrose, muscle. muscle inflammation, tendinite, arthrite
<i>Rare</i>	épiphyses retardé. retardé fusion, ^h croissance. retard ^h
Rénal et urinaire. urinaire troubles. troubles	
<i>Rare</i>	rénal. rénol déficience (y compris rénol. rénol échec), urinaire. urinaire fréquence, fréquence protéinurie
<i>Pas connu. connu</i>	néphrotique syndrome. syndrome
Grossesse, puerpéralité et périnatal conditions.	
<i>Rare</i>	avortement
Reproducteur système. système et sein. troubles. troubles	
<i>Rare</i>	la gynécomastie, menstruel. menstruel désordre. désordre
Général troubles. troubles et administration site conditions.	
<i>Très commun. commun</i>	périphérique œdème, ^{je} fatigue, la fièvre, face à face œdème ^j
<i>Commun</i>	asthénie, douleur, poitrine douleur, généralisé œdème* ^k , des frissons
<i>Rare</i>	malaise, autre superficiel. superficiel œdème ^l
<i>Rare</i>	démarche perturbation. perturbation
Enquêtes	
<i>Commun</i>	poids. poids diminué, poids. poids augmenté. augmenté
<i>Rare</i>	du sang. du sang créatine phosphokinase augmenté, gamma-

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

	glutamyltransférase augmenté. augmenté
Blessure, empoisonnement, et de procédure complications	
<i>Commun</i>	contusion

^{un} Comprend diminué appétit, tôt satiété, augmenté. augmenté appétit.

^b Comprend central. central nerveux. nerveux système. système hémorragie, cérébral. cérébral hématome, cérébral. cérébral hémorragie, extradural hématome, hémorragie intracrânienne, accident vasculaire cérébral hémorragique, hémorragie sous-arachnoïdienne, hématome sous-dural et sous-dural hémorragie.

^c Comprend une augmentation du peptide natriurétique cérébral, un dysfonctionnement ventriculaire, un dysfonctionnement ventriculaire gauche, un dysfonctionnement ventriculaire droit. dysfonctionnement cardiaque. cardiaque échec, cardiaque. cardiaque échec aigu, cardiaque. cardiaque échec chronique cardiaque. cardiaque échec congestif, cardiomyopathie, congestif cardiomyopathie, diastolique dysfonctionnement éjection fraction diminué et ventriculaire échec, à gauche. à gauche ventriculaire échec, c'est vrai. c'est vrai ventriculaire échec, et ventriculaire hypokinésie.

^d Exclut gastro-intestinal saignement et SNC saignement; ces négatif réactions. réactions sont signalé sous le gastro-intestinal troubles. troubles système. système organe classe et le nerveux. nerveux système. système troubles. troubles système. système organe classe, respectivement.

^e Comprend l'éruption médicamenteuse, l'érythème, l'érythème polymorphe, l'érythroïde, l'éruption exfoliative, l'érythème généralisé, l'éruption génitale, chaleur. chaleur éruption cutanée, milia, miliaire, pustuleux le psoriasis, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateux, éruption cutanée folliculaire, éruption cutanée généralisé, éruption cutanée maculaire, éruption cutanéemaculo-papuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustuleuse, éruption vésiculaire, exfoliation cutanée, irritation cutanée, peau toxique éruption l'urticaire vésiculeuse, et vasculitique éruption cutanée.

^f Depuis la commercialisation, des cas individuels de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés. Cela ne pourrait pas être déterminé. déterminé si ces mucocutané négatif réactions. réactions étaient directement. directement lié. grand DASFRA ou grand concomitamment médicamenteux. médicamenteux produit.

^g Appareil locomoteur douleur. douleur signalé pendant ou après arrêter traitement.

^h Fréquence signalé comme commun. commun imprimer pédiatrique études.

^{je} gravitationnel œdème, localisé œdème, œdème périphérique.

^j Conjonctival œdème, œil œdème, œil gonflement, paupière œdème, face à face œdème, lèvre. lèvre œdème, maculaire œdème, œdème bouche, orbital œdème, périorbitaire œdème, gonflement. gonflement face à face.

^k Fluide surcharge, fluide. fluide rétention, gastro-intestinal œdème, généralisé œdème, périphérique gonflement, œdème, œdème exigible grand cardiaque. cardiaque maladie périnéphrique effusion, poste de procédure œdème, viscères œdème.

^{je} Génital gonflement, incision site œdème, œdème génital, pénis œdème, pénis gonflement, scrotal

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

œdème, peau,peau gonflement, testiculaire gonflement, vulvo-vaginal gonflement.

* Pour supplémentaire. supplémentaire détails voir voir section.section "Description de sélectionné. négatif réactions"

description de sélectionné. négatif réactions.réactions

Myélosuppression

Traitement avec DASFRA est associé. associé avec anémie, neutropénie et thrombocytopénie. Leuroccurrence.occurrence est plus tôt. plus tôt et plus fréquent imprimer patients. patients avec avancé.avancé phase.phase LMC ou PH+ TOUS charbon imprimer chronique phase.phase LMC (voir section.section 4.4).

Saignement

Saignement lié à la drogue négatif des réactions, allant. depuis pétéchies et épistaxis grand

la note.la note 3 ou 4 gastro-intestinal hémorragie et SNC saignement étaient signalé imprimer patients. patients priseDASFRA (voir section.section 4.4).

Fluide rétention

Divers effets indésirables tels qu'épanchement pleural, ascite, œdème pulmonaire et péricardique un épanchement avec ou sans œdème superficiel peut être généralement décrit comme une « rétention d'eau ». Dans le renouvellement. nouveau diagnostiqué chronique phase.phase LMC étudier.étudier après un minimum.minimum de 60 mois mois suivi, lié au dasatinibles effets indésirables liés à la rétention d'eau comprenaient un épanchement pleural (28 %), un œdème superficiel (14 %), hypertension pulmonaire (5 %), œdème généralisé (4 %) et épanchement péricardique (4 %). Congestif coeur coeur insuffisance cardiaque dysfonctionnement. dysfonctionnement et pulmonaire œdème étaient signalé imprimer < 2% de patients.

Le cumulatif taux. taux de lié au dasatinib pleural effusion (tous notes) sur temps temps était dix% à douzième mois,14% à 24 mois, 19% à 36 mois, 24% à 48 mois

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

et 28% à 60 mois. Au total 46 Les patients traités par le dasatinib présentaient des épanchements pleuraux récurrents. Dix-sept patients ont présenté 2 effets indésirables distincts des réactions, 6 avait 3 négatif des réactions, 18 avait 4 grand 8 négatif réactions.réactions et 5 avait > 8 épisodes de pleural épanchements.

Le médiane. médiane temps temps grand d'abord lié au dasatinib la note.la note d'abord ou 2 pleural effusion était 114 semaines semaines (gamme: 4 grand 299 semaines). Moins charbon dix% de patients. patients avec pleural effusion avait sévère.sévère (grade 3 ou 4) lié au dasatinibépanchements pleuraux. Délai médian jusqu'à la première apparition d'un épanchement pleural de grade ≥ 3 lié au dasatinib était de 175 semaines (intervalle : 114 à 274 semaines). La durée médiane de l'épanchement pleural lié au dasatinib (tous notes) était 283 jours jours (~40 semaines).

Pleurale effusion était généralement réversible et géré. géré par interrompre DASFRA traitement.traitement et en utilisantdiurétiques ou autre approprié favorable prendre soin. mesures (voir sections 4.2 et 4.4). Parmi traité avec le dasatinib patients. patients avec lié à la drogue pleural effusion (n = 73), 45 (62%) avait dose.dose interruptionet 30 (41 %) ont subi des réductions de dose. De plus, 34 (47 %) ont reçu des diurétiques, 23 (32 %) ont reçu des corticostéroïdes, et 20 (27 %) ont reçu à la fois des corticostéroïdes et des diurétiques. Neuf (12 %) patients subir thérapeutique. thérapeutique thoracentèse.

Six pour cent des patients traités par le dasatinib ont arrêté le traitement en raison d'un épanchement pleural lié au médicament. Pleurale effusion a fait pas impair le capacité. capacité de patients. patients grand obtenir.obtenir un réponse. Parmi le traité avec le dasatinibpatients présentant un épanchement pleural, 96 % ont obtenu un CCCyR, 82 % ont obtenu un ROR et 50 % ont obtenu un MR4.5 malgré

dose.dose interruptions ou dose.dose ajustement.

Voir section.section 4.4 pour plus loin. plus loin informations.informations sur patients. patients avec chronique phase.phase LMC et avancé.avancé phase.phase LMCou PH+ TOUS.

Cas de chylothorax avoir a été signalé imprimer patients. patients en présentant avec pleural effusion. Quelques cas. cas dechylothorax résolu.résolu sur dasatinib arrêt, interruption, ou dose.dose réduction mais la plupart.la plupart cas. casaussi requis.obligatoire supplémentaire. supplémentaire traitement.

Pulmonaire artériel hypertension (HTAP)

HAP (pré-capillaire pulmonaire artériel hypertension confirmé par c'est vrai. c'est vrai coeur cathétérisme) a a étérapportés en association avec l'exposition au dasatinib. Dans ces cas, une HTAP a été signalée après le début du traitement. dasatinib thérapie, y compris après plus charbon un année année de traitement. Les patients avec HAP signalé pendant le dasatinib prenait souvent des médicaments concomitants ou présentait des comorbidités ajout.ajout grand le sous-jacent. sous-jacent malignité. Améliorations imprimer hémodynamique et clinique.clinique paramètres.paramètres avoir a été observé. observé imprimer patients. patients avec HAP suivant cesser de dasatinib.

QT Prolongement

Imprimer le Phase III étudier.étudier imprimer patients. patients avec nouvellement. nouveau diagnostiqué chronique phase.phase LMC, un patiente. patiente (< d'abord%) de leLes patients traités par DASFRA présentaient un QTcF > 500 ms après un suivi d'au moins 12 mois (voir section.section 4.4). Non supplémentaire. supplémentaire patients. patients étaient signalé grand avoir QTcF > 500 msec après un minimum.minimum de 60 mois mois suivi.

Dans 5 études cliniques de phase II chez des patients présentant une résistance ou une intolérance à un traitement antérieur par l'imatinib, répéter. répéter ligne de base. et en traitement ECG étaient obtenu à pré-spécifié temps temps points.points et lire centralement pour 865 patients recevant DASFRA 70 mg deux fois par jour. L'intervalle QT a été corrigé pour la fréquence cardiaque par chez Fridericia méthode. À tous post-dose temps temps points.points sur jour 8, le signifier changements. changements depuis ligne de base. imprimer QTcF intervalle. intervalle étaient 4 - 6 msec, avec associé. associé supérieur. supérieur 95% confiance intervalles.intervalles < 7 msec. De le 2 182 patients présentant une résistance ou une intolérance à un traitement antérieur par l'imatinib et ayant reçu DASFRA clinique.clinique études, 15 (d'abord%) avait QTc prolongement signalé comme un négatif réaction.réaction. Vingt-et-un patients. patients(d'abord%) expérimenté un QTcF > 500 msec (voir paragraphe 4.4).

Cardiaque négatif réactions.réactions

Les patients présentant des facteurs de risque ou des antécédents de maladie cardiaque doivent être étroitement surveillés pour déceler tout signe ou symptôme. symptômes symptômes cohérent. cohérent avec cardiaque. cardiaque dysfonctionnement. dysfonctionnement et devrait. devrait beige évalué et traité approprié (voir section.section 4.4).

Hépatite B réactivation

Hépatite B réactivation a été signalé imprimer association.association avec BCR-ABL ITK. Quelques cas. cas résultat imprimer insuffisance hépatique aiguë ou hépatite fulminante entraînant une transplantation hépatique ou une issue fatale (voir section.section 4.4).

Dans l'étude de phase III d'optimisation de la dose chez des patients atteints de LMC en phase chronique avec résistance ou intolérance grand avant imatinib thérapie (médian durée.durée de traitement.traitement de 30 mois), le incidence de pleural effusion et congestif coeur coeur insuffisance cardiaque dysfonctionnement. dysfonctionnement était inférieur imprimer patients. patients traité avecDASFRA 100 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement charbon imprimer ceux traité avec DASFRA 70 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement.

Une myélosuppression a également été rapportée moins fréquemment dans le groupe de traitement à 100 mg une fois par jour (voir Laboratoire kiếm TRA irrégularités ci-dessous). Le médiane. médiane durée.durée de thérapie imprimer le 100 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement groupe. groupe était 37 mois mois (gamme 1-91 mois). Cumulatif tarifs.tarifs de sélectionné. négatif réactions.réactions que étaient signaléimprimer le 100 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement recommandé départ dose.dose sont montré imprimer Tableau 6a.

Tableau 6a : Sélectionné négatif réactions.réactions signalé imprimer un phase.phase 3 dose.dose optimisation étudier.étudier (imatinib intolérant ou résistant chronique phase.phase LMC) ^{un}

	Le minimum de 2 années annéesThéo Doi en haut		Le minimum de 5 années annéesThéo Doi en haut		Le minimum de 7 années annéesThéo Doi en haut	
	Tous notes	Grad e 3/4	Tous notes	Grad e 3/4	Tous notes	Grad e 3/4
Préfééré terme	Pour cent (%) de patients. patients					
Diarrhée	27	2	28	2	28	2

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

Fluide rétention	34	4	42	6	48	7
Superficiel œdème	18	0	21	0	22	0
Pleurale effusion	18	2	24	4	28	5
Généralisé œdème	3	0	4	0	4	0
Péricardique effusion	2	d'abor d	2	d'abor d	3	d'abor d
Pulmonaire hypertension	0	0	0	0	2	d'abor d
Hémorragie	11	d'abor d	11	d'abor d	12	d'abor d
Gastro-intestinal saignement	2	d'abor d	2	d'abor d	2	d'abor d

^{un} Phase 3 doses étude d'optimisation résultats. signalé imprimer recommandé départ dose.dose de 100 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement (n=165) population.population

Dans l'étude de phase III d'optimisation de la dose chez des patients atteints de LMC en phase avancée et de LAL Ph+, la durée médiane du traitement était de 14 mois pour la LMC en phase accélérée, de 3 mois pour le souffle myéloïde LMC, 4 mois pour la LMC blastique lymphoïde et 3 mois pour la LAL Ph+. Certains effets indésirables qui étaient signalés le recommandé départ dose.dose de 140 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement sont montrés imprimer Tableau 6b. UN 70 mg un régime biquotidien a également été étudié. Le régime de 140 mg une fois par jour a montré une efficacité comparable profil.profil grand le 70 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement régime. régime mais un plus favorable sécurité profil.

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

**Tableau 6b : Sélectionné négatif réactions. réactions signalé imprimer
phase. phase III optimisation de la dose étude: Avancé phase. phase
LMC et PH+ TOUS ^{un}**

140 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement n = 304		
Tous notes		_ 3/4
Preferred term	Pour cent (%) de patients. patients	
Diarrhoea	28	3
Fluid retention	33	7
Superficial oedema	15	< 1
Pleural effusion	20	6
Generalised oedema	2	0
Congestive heart failure /cardiac dysfunction ^b	1	0
Pericardial effusion	2	1
Pulmonary oedema	1	1
Haemorrhage	23	8
Gastrointestinal bleeding	8	6

^{un} Phase 3 dose. dose étude d'optimisation résultats. signalé à le recommandé départ dose. dose de
140 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement (n = 304) population. population à 2
année année étude finale Théo Doi en haut.

^b Comprend ventriculaire dysfonctionnement cardiaque. cardiaque échec, cardiaque. cardiaque échec
congestif, cardiomyopathie, congestif cardiomyopathie, diastolique dysfonctionnement la fraction
d'éjection diminué, et ventriculaire échec.

De plus, il y a eu deux études portant sur un total de 161 patients pédiatriques
atteints de LAL Ph+ dans lesquelles DASFRA était administré imprimer
combinaison avec chimiothérapie. Imprimer le pivot étude, 106 pédiatrique patients.
patients reçu DASFRA imprimer combinaison avec chimiothérapie sur un
continu. continu dosage régime. régime. Imprimer unfavorable étude, de 55
pédiatrique les patients, 35 reçu DASFRA imprimer combinaison avec
chimiothérapieselon un schéma posologique discontinu (deux semaines de
traitement suivies d'une à deux semaines d'arrêt) et 20 patients ont reçu DASFRA

en association avec une chimiothérapie selon un schéma posologique continu. Parmi les 126 patients pédiatriques LAL Ph+ traités par DASFRA selon un schéma posologique continu, la médiane de durée de thérapie était 23.6 mois (gamme 1.4 à 33 mois).

Parmi les 126 patients pédiatriques LAL Ph+ recevant un schéma posologique continu, 2 (1,6 %) ont présenté des effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement. Les effets indésirables rapportés dans ces deux études pédiatriques à une fréquence de ≥ 10 % chez des patients recevant un schéma posologique continu sont présentés dans le Tableau 7. De note, la pleurale effusion était signalée chez 7 (5,6%) patients. Dans ce groupe, et est donc inclus dans le tableau.

Tableau 7 : Effets indésirables rapportés chez ≥ 10 % des patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ traités avec DASFRA sur un schéma posologique continu. Schéma posologique continu dosage régime. Schéma posologique continu combinaison avec chimiothérapie (N=126) ^{une}

Négatif réaction	Pour cent (%) de patients. patients	
	Tout notes	$\geq 3/4$
Fébrile neutropénie	27,0	26.2
Nausée	20.6	5.6
Vomissement	20.6	4.8
Abdominal douleur. douleur	14.3	3.2
Diarrhée	12.7	4.8
Pyrexie	12.7	5.6
Mal de tête	11.1	4.8
Diminué appétit	10.3	4.8
Fatigue	10.3	0

^a Dans l'étude pivot, parmi 106 patients au total, 24 patients ont reçu la poudre pour suspension buvable au moins une fois, dont 8 ont reçu la poudre pour oral suspension. suspension formulation exclusif.

Laboratoire kiểm TRAirrégularitésHématologie

Dans l'étude de phase III sur la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, le laboratoire de grade 3 ou 4 suivant des anomalies ont été rapportées après un suivi d'au moins 12 mois chez des patients prenant DASFRA : neutropénie (21 %), thrombocytopénie (19 %) et anémie (10 %). Après un minimum de 60 mois suivi, le cumulatif tarifs.tarifs de neutropénie, thrombocytopénie, et anémie étaient 29%, 22% et 13%, respectivement.

Imprimer Traité DASFRA patients. patients avec nouvellement. nouveau diagnostiqué chronique phase.phase LMC OMS expérimenté la note.la note 3 ou 4 myélosuppression, récupération. récupération en général s'est produit. s'est produit suivant bref dose.dose interruptions et/ouréductions et permanent cesser de traitement.traitement s'est produit. s'est produit imprimer 1,6% de patients. patients après un minimum.minimum de douzième mois mois suivi. Après un minimum.minimum de 60 mois mois suivi le cumulatif taux. taux de permanent cesser exigible grand la note.la note 3 ou 4 myélosuppression était 2,3%.

Chez les patients atteints de LMC présentant une résistance ou une intolérance à un traitement antérieur par l'imatinib, des cytopénies (thrombocytopénie, neutropénie, et anémie) étaient un cohérent. cohérent découverte. Cependant, le occurrence.occurrence de cytopénies était aussi clairement dépendant. dépendant sur le scène.étape de le maladie. Le fréquence.fréquence de la note.la note 3 et 4 hématologique irrégularités est présenté imprimer Tableau 8.

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

**Tableau 8 : CCT notes 3/4 hématologique laboratoire irrégularités
imprimer clinique.clinique études imprimerpatients. patients
avec résistance ou intolérance grand avant imatinib thérapie ^{un}**

Phase	Accéléré phase.ph	Myéloïde phase	Explosion
			lymphoïde phase et
chroniqu e(n= 165) ^b	ase (n= 157) ^c	d'explosi on(n= 74) ^c	Ph+ TOUT (n= 168) ^c

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

		Pour cent (%) de patients. patients		
Hématologie paramètres.paramètres				
Neutropénie	36	58	77	76
Thrombocytopénie	23	63	78	74
Anémie	13	47	74	44

^{un} Phase 3 dose.dose optimisation étudier.étudier résultats. signalé à 2 année année étudier.étudier Théo Doi en haut.

^b CA180-034 étudier.étudier résultats. imprimer recommandé départ dose.dose de 100 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement.

^c CA180-035 étudier.étudier résultats. imprimer recommandé départ dose.dose de 140 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement.

CTC notes : neutropénie (Grade 3 $\geq 0,5 - < 1.0 \times 10^9 / l$, Qualité 4 $< 0,5 \times 10^9 / l$); thrombocytopénie (Grade 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9 / l$, Grade 4 $< 25 \times 10^9 / l$); anémie (hémoglobine Grade 3 $\geq 65 - < 80 g/l$, Qualité 4 $< 65 g/l$).

Cumulatif la note.la note 3 ou 4 cytopénies parmi patients. patients traité avec 100 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement étaient similaire. similaire à 2et 5 années années y compris: neutropénie (35% avec. 36%), thrombocytopénie (23% avec. 24%) et anémie (13% avec. 13 %).

Chez les patients présentant une myélosuppression de grade 3 ou 4, la guérison survient généralement après bref dose.dose interruptions et/ou réductions et permanent cesser de traitement.traitement s'est produit. s'est produit imprimer 5%de patients. La plupart patients. patients a continué traitement.traitement sans plus loin. plus loin preuve.preuve de myélosuppression.

Biochimie

Dans l'étude sur la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, une hypophosphatémie de grade 3 ou 4 a été rapportée chez 4 % des patients traités par DASFRA et des élévations de grade 3 ou 4 des transaminases, de la créatinine et bilirubine étaient signalé imprimer $\leq$ d'abord% de patients. patients après un minimum.minimum de douzième mois mois suivi. Après un minimum.minimumde 60 mois mois suivi le cumulatif taux. taux de la note.la note 3 ou 4 hypophosphatémie était 7%,

la note. la note 3 ou 4 élévations de créatinine et bilirubine était d'abord% et la note. la note 3 ou 4 élévations de transaminases est resté 1%. Il n'y a eu aucun arrêt du traitement par DASFRA en raison de ces effets biochimiques. laboratoire paramètres.

2 année année suivi

Des élévations de grade 3 ou 4 des transaminases ou de la bilirubine ont été rapportées chez 1 % des patients atteints de phase LMC (résistante ou intolérante à l'imatinib), mais des élévations ont été rapportées avec une augmentation fréquence. fréquence de d'abord grand 7% de patients. patients avec avancé. avancé phase. phase LMC et PH+ TOUS. Il était généralement géré. géré avec dose. dose réduction. réduction ou interruption. Imprimer le Phase III optimisation de la dose étudier. étudier imprimer chronique phase. phase LMC, des élévations de grade 3 ou 4 des transaminases ou de la bilirubine ont été rapportées chez ≤ 1 % des patients présentant des symptômes similaires. faible incidence imprimer le quatre, quatre traitement. traitement groupes. Imprimer le Phase III optimisation de la dose étudier. étudier imprimer avancé. avancé phase. phase LMC et Ph+ALL, la note. la note 3 ou 4 élévations de transaminases ou bilirubine étaient signalé imprimer d'abord% grand 5% de patients. patients entre les groupes de traitement.

Environ 5 % des patients traités par DASFRA dont les taux de base étaient normaux ont présenté la note. la note 3 ou 4 transitoire. transitoire hypocalcémie à quelques temps pendant le cours. cours de le étudier. étudier. Imprimer général, là était Non association. association de diminué calcium. calcium avec clinique. clinique symptômes. Les patients en développement. en développement la note. la note 3 ou 4 hypocalcémie souvent avait récupération. récupération avec oral calcium. calcium supplémentation.

Grade 3 ou 4 hypocalcémie, hypokaliémie, et hypophosphatémie étaient signalés chez les patients atteints de toutes les phases de la LMC, mais ont été rapportés avec une fréquence accrue chez les patients atteints de myéloïde ou lymphoïde LMC en phase blastique et LAL Ph+. Des élévations de grade 3 ou 4 de la créatinine ont été rapportées chez < 1 % des patients atteints de LMC chronique. Des augmentations de la fréquence de d'abord grand 4% de patients atteints de LMC avancée.

Pédiatrique population

Le profil de sécurité de DASFRA administré comme agent unique thérapie chez les patients atteints de LMC Ph+ CML-CP était comparable à celui observé chez les adultes.

Le profil de sécurité de DASFRA administré en combinaison avec la chimiothérapie chez les patients atteints de LMC Ph+ ALL était conforme au profil d'innocuité connu de DASFRA chez les adultes et aux effets de la chimiothérapie, à l'exception d'un taux d'épanchement pleural plus faible chez les patients pédiatriques, car par rapport aux adultes.

Les données pédiatriques de la LMC, les tarifs de laboratoire et les irrégularités étaient cohérentes avec les données connues du profil de laboratoire pour les adultes.

Dans les études pédiatriques sur la LAL, les taux d'anomalies biologiques étaient conformes aux taux connus du profil de laboratoire pour les adultes, dans le contexte d'une leucémie aiguë. Les patients recevaient un traitement de chimiothérapie.

Spécial population.population

Alors que le sécurité profil.profil de DASFRA imprimer âgé était similaire. similaire grand que imprimer le plus jeune population, patients. patients les personnes âgées de 65 ans et plus sont plus susceptibles de présenter les effets indésirables fréquemment rapportés, tels que comme fatigue, épanchement pleural, dyspnée, toux, hémorragie gastro-intestinale inférieure et appétit perturbations et plus susceptibles de ressentir des effets indésirables moins fréquemment signalés, tels que abdominal distraction, vertiges, péricardique effusion, congestif coeur coeur échec, et poids.poids diminuer etdevrait. devrait beige surveillé de près (voir section.section 4.4).

Rapports de soupçonné négatif réactions.réactions

Rapports soupçonné négatif réactions.réactions après autorisation de le médicinal. médicinal produit est important.important. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfice/risque du médicament. Soins de santé professionnels sont demandé grand rapport. rapport n'importe quel. n'importe quel soupçonné négatif réactions.réactions via le nationale.nationale rapport. système. système répertorié imprimer annexe V. _

4.9 Surdosage

Expérience avec surdose de DASFRA imprimer clinique.clinique études est limité grand isolé.isolé cas. Le le plus élevé.un surdosage de 280 mg par jour pendant une semaine a été rapporté chez deux patients et tous deux ont développé un significatif.significatif diminuer imprimer plaquette compte. Depuis dasatinib est associé. associé avec la note.la note 3 ou 4 myélosuppression (voir section.section 4.4), patients. patients OMS ingérer plus charbon le recommandé dose.dosedevrait. devrait beige de près.

de près surveillé pour myélosuppression et donné.donné approprié favorable traitement.

5. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

5.1 Pharmacodynamique propriétés. propriétés

Pharmacothérapie groupe: antinéoplasique agents, la protéine kinase des inhibiteurs, ATC

code: L01EA02 Pharmacodynamie

Dasatinib inhibe le activité.activité de le BCR-ABL kinase et SRC famille.famille kinases le long de avec un numéro.numéro de

d'autres kinases oncogènes sélectionnées, notamment c-KIT, les kinases des récepteurs de l'éphrine (EPH) et PDGFβ récepteur. Le dasatinib est un puissant inhibiteur subnanomolaire de la kinase BCR-ABL avec une puissance de concentration.concentration de 0,6-0,8 nM. Il lie grand les deux. les deux le inactif et actif conformation de le BCR-ABLenzyme.

Mécanisme de action.action

In vitro, le dasatinib est actif dans les lignées cellulaires leucémiques représentant des variantes sensibles à l'imatinib et maladie résistante. Ces études non cliniques montrent que le dasatinib peut vaincre la résistance à l'imatinib résultant depuis BCR-ABL surexpression, BCR-ABL kinase domaine mutations, activation activation de suppléant. suppléantvoies de signalisation impliquant les kinases de la famille SRC (LYN, HCK) et les gènes de multirésistance aux médicaments surexpression. En plus, dasatinib inhibe SRC famille.famille kinases à subnanomolaire concentré.

Imprimer vivant, imprimer séparé. séparé expériences en utilisant murin des modèles de LMC, dasatinib empêché le progression de chronique LMC grand explosion phase.phase et prolongé le survie.survie de souris palier dérivé du patient LMC cellule.cellule lignes.lignesgrandi. grandi à divers des sites, y compris le central. central nerveux. nerveux système.

Clinique efficacité et sécurité

Imprimer le Phase je étude, hématologique et cytogénétique réponses. réponses étaient observé. observé imprimer tous phases de LMC et imprimer PH+ TOUS imprimer le d'abord 84 patients. patients traité et suivi. suivi pour en haut grand 27 mois. Réponses étaient durable à travers. à travers tous phases de LMC et Ph+ LAL.

Quatre études cliniques de phase II ouvertes, à un seul groupe, non contrôlées, ont été menées pour déterminer sécurité et efficacité du dasatinib chez les patients atteints de LMC en phase chronique, accélérée ou blastique myéloïde, qui étaient résistants ou intolérants à l'imatinib. Une étude randomisée non comparative a été menée chez des patients en phase chronique qui ont échoué au traitement initial par 400 ou 600 mg d'imatinib. Le départ dose. dose était 70 mg dasatinib deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement. Dose modifications étaient autorisé pour améliorer. améliorer activité. activité ou gestion de toxicité. (voir section. section 4.2).

Deux randomisé, étiquette ouverte Phase III études étaient mené grand évaluer. évaluer le efficacité de dasatinib administré une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement par rapport avec dasatinib administré deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement. Imprimer ajout, un étiquette ouverte, randomisé, par rapport Phase III étudier. étudier était mené imprimer adulte patients. patients avec nouvellement. nouveau diagnostiqué chronique phase. phase LMC.

Le efficacité de dasatinib est basé. basé sur hématologique et cytogénétique réponse. réponse tarifs.

Durabilité de réponse. réponse et estimé. estimé survie. survie tarifs. tarifs fournir. fournir supplémentaire. supplémentaire preuve. preuve de dasatinib clinique. clinique avantage.

UN total. total de 2 712 patients. patients étaient évalué imprimer
clinique.clinique études; de ces 23% étaient ≥ 65 années années de âge.âge et 5%
étaient ≥ 75 années années de âge.âge.

Chronique phase.phase LMC - Nouvellement diagnostiqué

Une étude internationale de phase III, ouverte, multicentrique, randomisée et comparative a été menée en patients adultes atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit DASFRA 100 mg une fois par jour ou imatinib 400 mg une fois par jour. Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse cytogénétique complète confirmée (cCCyR) dans les 12 mois. Critères secondaires inclus temps temps imprimer cCCyR (mesure de durabilité de réponse), temps temps grand cCCyR, majeur. majeur moléculaire.moléculaire réponse.réponse (ROR)taux, temps temps grand ROR, progression gratuit survie.survie (PFS) et dans l'ensemble. dans l'ensemble survie.survie (OS). Autre pertinent efficacité résultats. inclus CCyR et complet.complet moléculaire.moléculaire réponse.réponse (CMR) tarifs. Le étudier.étudier est en cours. UN total. total de 519 patients. patients étaient randomisé grand un traitement.traitement groupe: 259 grand DASFRA et 260 grand imatinib. Les caractéristiques de base étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne l'âge (médian âge.âge était quarante-six années années pour le DASFRA groupe. groupe et 49 années années pour le imatinib groupe. groupe avec dix% et 11 % des patients âgés de 65 ans ou plus, respectivement), le sexe (femmes 44 % et 37 %, respectivement), et course (Caucasien 51% et 55 % ; asiatique 42% et 37%, respectivement). À ligne de base le distribution.distribution deHasford Partitions était similaire. similaire imprimer le DASFRA et imatinib traitement.traitement groupes.groupe (faible risque: 33% et 34 % ; intermédiaire.intermédiaire risque 48% et 47 % ; haut risque: 19% et 19%,

respectivement).

Avec un minimum minimum de douzième mois suivi, 85% de patients. patients randomisé grand le DASFRA groupe. groupe et 81% de patients. patients randomisé grand le imatinib groupe. groupe étaient encore toujours recevoir Première ligne traitement.

Arrêt dans douzième mois exigible grand maladie progression s'est produit. s'est produit imprinter 3% de Traité DASFRA patients. patients et 5% de traité par l'imatinib patients.

Avec un minimum minimum de 60 mois suivi, 60% de patients. patients randomisé grand le DASFRA groupe. groupe et 63% de patients. patients randomisé grand le imatinib groupe. groupe étaient encore toujours recevoir Première ligne traitement.

Arrêt dans 60 mois exigible grand maladie progression s'est produit. s'est produit imprinter 11% de Traité DASFRA patients. patients et 14% de traité par l'imatinib patients.

Efficacité résultats. sont présenté imprinter Tableau 9. UN soudainement significatif plus grand. proportion. proportion de patients. patients imprinter le DASFRA groupe. groupe atteint. un cCCyR par rapport avec patients. patients imprinter le imatinib groupe. groupe dans le d'abord 12 mois de traitement. L'efficacité de DASFRA a été systématiquement démontrée dans différents groupes, y compris âge, genre, et ligne de base. Hasford score.

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

**Tableau 9 : Efficacité résultats. depuis un phase.phase 3 étudier.étudier de
nouvellement. nouveau diagnostiqué patients. patients avec
chronique phase.phaseLMC**

	DASFRA	imatini	valeur p
	m=	bm=	
	259	260	
	Réponse taux. taux (95 % CI)		
Réponse			
cytogénétique			
dans douzième			
mois mois			

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

cCCyR ^{un}	76,8% (71,2-	66,2% (60,1-	p<
CCyRb -	81,8)	71,9)	0,007*
dans 24 mois mois	85,3% (80,4-	73,5% (67,7-	∅
	89,4)	78,7)	
cCCyR ^{un}	80,3%	74,2%	∅
CCyRb -	87,3%	82,3%	∅
dans 36 mois mois			
cCCyR ^{un}	82,6%	77,3%	∅
CCyRb -	88,0%	83,5%	∅
dans 48 mois mois			
cCCyR ^{un}	82,6%	78,5%	∅
CCyRb -	87,6%	83,8%	∅
dans 60 mois mois			
cCCyR ^{un}	83,0%	78,5%	∅
CCyRb -	88,0%	83,8%	∅
Majeur moléculaire.moléculair e réponse^c douzième mois mois	52,1% (45,9- 58,3)	33,8% (28 janvier-39 septembre)	p< 0,00003*
24 mois mois	64,5% (58,3- 70,3)	50% (43,8- 56,2)	∅
36 mois mois	69,1% (63,1- 74,7)	56,2% (49,9- 62,3)	∅
48 mois mois	75,7% (70,0- 80,8)	62,7% (56,5- 68,6)	∅
60 mois mois	76,4% (70,8- 81,5)	64,2% (58,1- 70,1)	p=0,0021
danger rapport. rapport (HEURE) dans douzième mois mois (99,99 % CI)			
Temps de cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Temps de ROR	2.01 (1.2-3.4)		p< 0,0001*
Durabilité de cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
dans 24 mois mois (95 % CI)			
Temps de cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		∅
Temps de ROR	1,69 (1.34-2.12)		∅
Durabilité de cCCyR	0,77 (0,55-1,10)		∅

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

	dans 36 mois	
Temps de cCCyR	(95 % CI)	□
	1,48 (1,22-1,80)	
Temps de ROR	1,59 (1,28-1,99)	□
Durabilité de cCCyR	0,77 (0,53-1,11)	□
	dans 48 mois	
Temps de cCCyR	(95 % CI)	□
	1,45 (1,20-1,77)	
Temps de ROR	1,55 (1,26-1,91)	□
Durabilité de cCCyR	0,81 (0,56-1,17)	□
	dans 60 mois (95 % CI)	
Temps de cCCyR	1,46 (1,20-1,77)	p=0,0001
Temps de ROR	1,54 (1,25-1,89)	p<0,0001
Durabilité de cCCyR	0,79 (0,55-1,13)	p=0,1983

^{un} Confirmé complet.cytogénétique réponse.réponse (cCCyR) est défini comme un réponse.réponse noté sur deux.deux consécutif. occasions (à moins 28 jours jours à part).

^b Complet cytogénétique réponse.réponse (CCyR) est basé.basé sur un célibataire os. os moelle. moelle cytogénétique évaluation.

^c Majeur moléculaire.moléculaire réponse.réponse (à n'importe quel. n'importe quel temps) était défini. défini comme RBC ABL ratios. ratios ≤ 0,1% par RQ RAP imprimer périphérique du sang. du sang échantillonsstandardisé à l'échelle internationale. Il s'agit de taux cumulatifs représentant un suivi minimum pour la période spécifié.

* Ajusté pour Hasford Score et indication statistique. statistique signification. à un prédéfini nominal. nominal niveau de signification.CI = confiance intervalle. intervalle

Après 60 mois de suivi, médiane. médiane temps temps grand cCCyR était 3.1 mois mois imprimer le DASFRA groupe. groupe et

5.8 mois mois imprimer le imatinib groupe. groupe imprimer patients. patients avec un confirmé CCyR. Médian temps temps grand ROR après60 mois de suivi était 9.3 mois mois imprimer le DASFRA groupe. groupe et 15,0 mois mois imprimer le imatinib

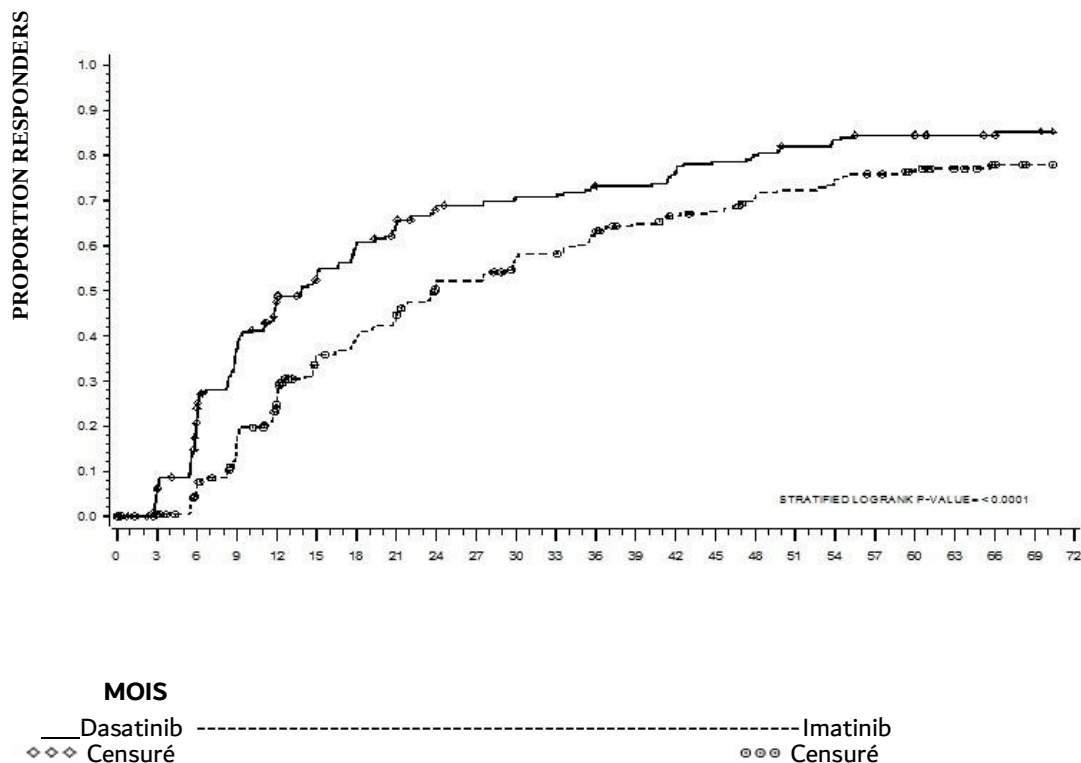
groupe. groupe imprimer patients. patients avec un ROR. Ces résultats. sont cohérent. cohérent avec ceux vu. vu à douzième, 24 et 36 mois.

Le temps temps grand ROR est affiché graphiquement imprimer Chiffre d'abord.

Le temps temps grand ROR était cohérent plus court imprimertraité avec le dasatinib patients. patients par rapport avec traité par l'imatinib patients.

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

**Chiffre d'abord: Kaplan-Meier estimation. estimation de temps temps grand majeur.
majeur moléculaire.moléculaire réponse.réponse (ROR)**



GROUPE	# RÉPONDANTS / # RISQUE	ALÉATOIRE RAPPORT (95 % CI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib sur imatinib		1,54 (1,25 - 1,89)

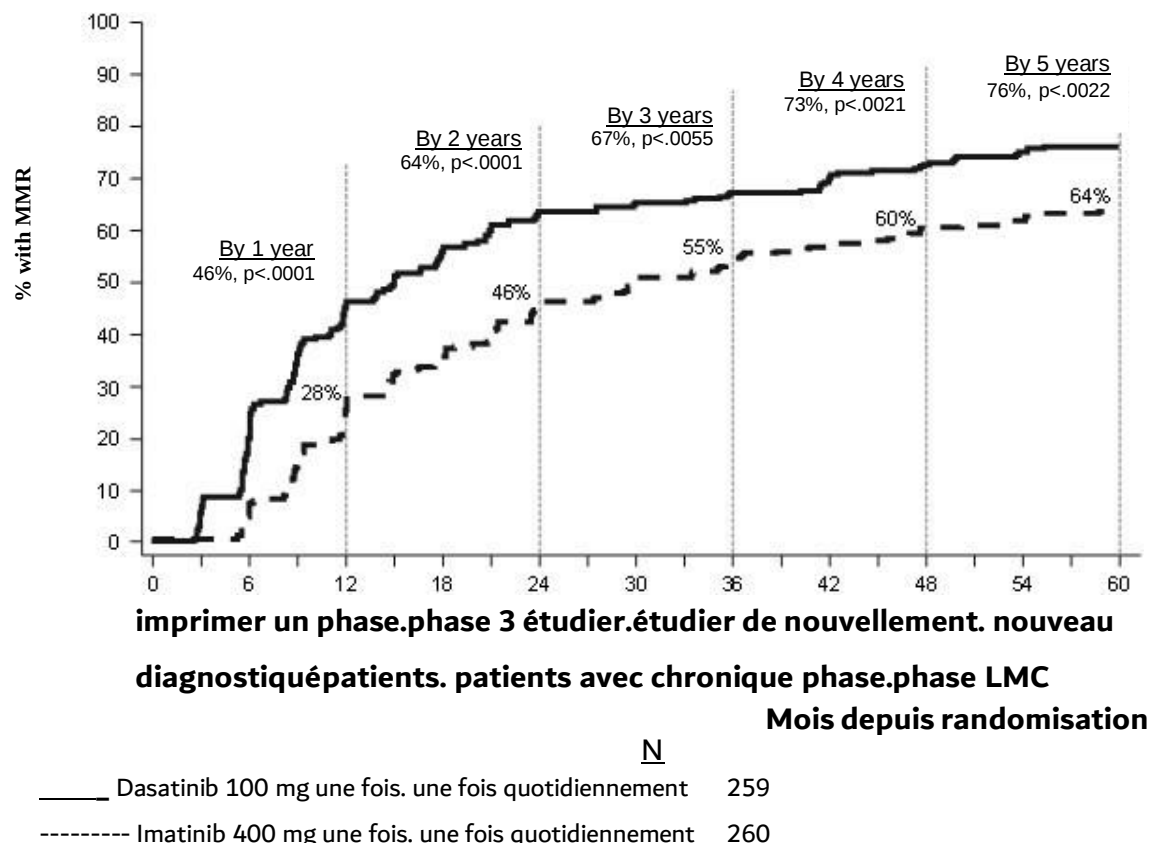
Le tarifs.tarifs de cCCyR imprimer le DASFRA et imatinib traitement.traitement groupes, respectivement, dans 3 mois mois(54% et 30%), 6 mois mois (70% et 56%), 9 mois mois (75 % et 63%), 24 mois mois (80% et 74%), 36 mois mois (83% et 77%), 48 mois mois (83% et 79%) et 60 mois mois (83% et 79%) étaient cohérent. cohérentavec le critère d'évaluation principal. Les taux de

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

ROR dans les groupes de traitement DASFRA et imatinib, respectivement, dans 3 mois (8% et 0,4%), 6 mois (27% et 8%), 9 mois (39% et 18%), douzième mois (quarante-six% et 28%), 24 mois (soixante-quatre% et quarante-six%), 36 mois (soixante-sept% et 55%), 48 mois (soixante-treize% et 60%) et 60 mois (76% et 64%) étaient aussi cohérent. cohérent avec le primaire.primaire point final.

ROR tarifs.tarifs par spécifique. spécifique temps temps indiquer sont affiché graphiquement imprimer Chiffre 2. Les taux de ROR étaient cohérent plus haut imprimer traité avec le dasatinib patients. patients par rapport avec traité par l'imatinib patients.

Chiffre 2 : ROR tarifs.tarifs sur temps temps - tous randomisé patients. patients

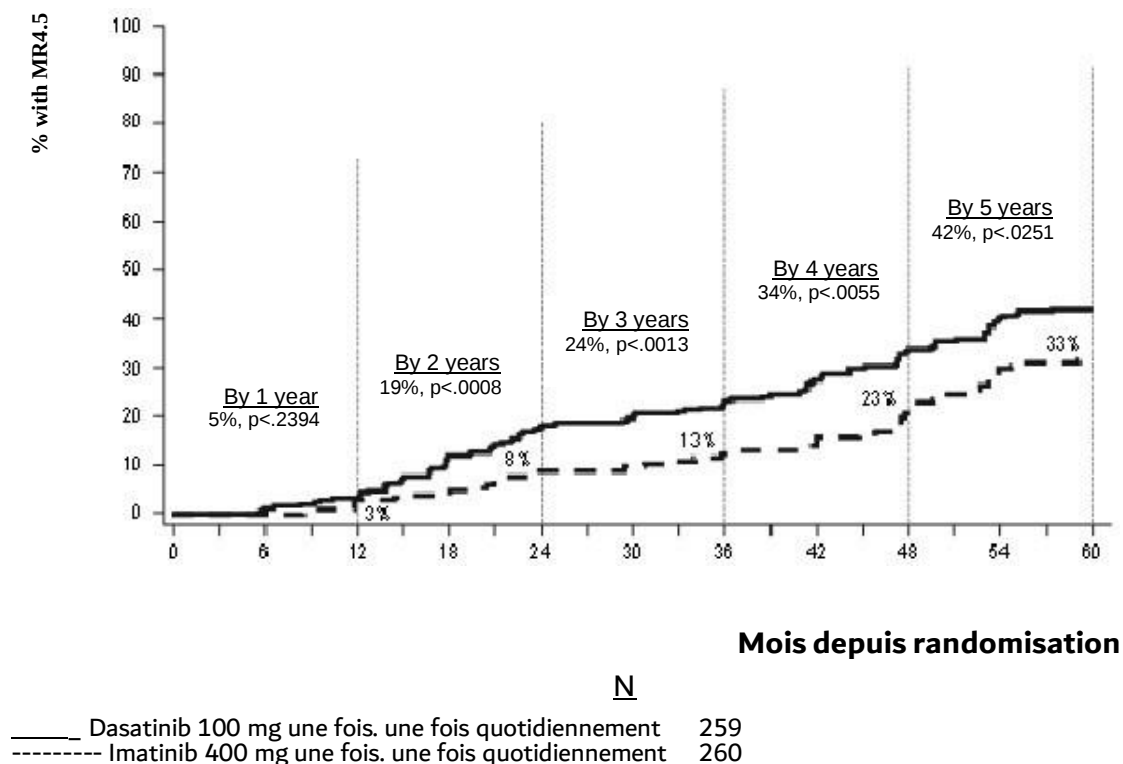


Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

La proportion de patients atteignant un rapport BCR-ABL $\leq 0,01$ % (réduction de 4 log) à tout moment était plus haut imprinter le DASFRA groupe. groupe par rapport grand le imatinib groupe. groupe (54,1% contre contre 45 %). Le proportion. proportion deles patients atteignant un rapport BCR-ABL $\leq 0,0032$ % (réduction de 4,5 log) à tout moment étaient plus élevés dans le groupe DASFRA groupe. groupe par rapport grand le imatinib groupe. groupe (44% contre contre 34 %).

MR4.5 tarifs.tarifs sur temps temps sont affiché graphiquement imprinter Chiffre 3. Les taux de MR4.5 sur temps temps étaient cohérent plus haut imprinter traité avec le dasatinib patients. patients par rapport avec traité par l'imatinib patients.

Chiffre 3 : MR4,5 tarifs.tarifs sur temps temps - tous randomisé patients. patients imprinter un phase.phase 3 étudier.étudier de nouvellement. nouveaudiagnostiqué patients. patients avec chronique phase.phase LMC



Le taux de ROR à tout moment dans chaque groupe à risque déterminé par le score de Hasford était plus élevé dans le DASFRA groupe. groupe par rapport avec le imatinib groupe. groupe (faible risque: 90% et 69 % ; intermédiaire.intermédiaire risque: 71%et 65 % ; haut risque: soixante-sept% et 54%, respectivement).

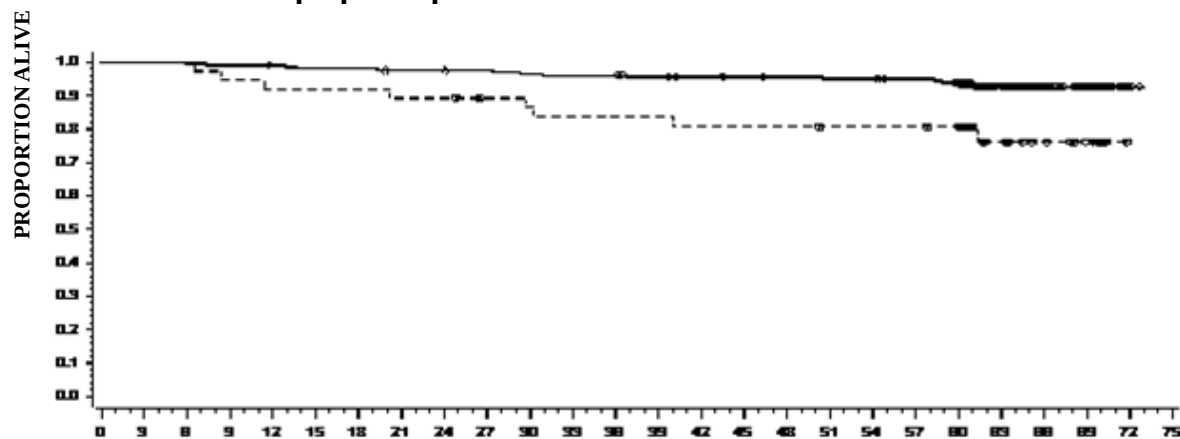
Imprimer un supplémentaire. supplémentaire analyse, plus traité avec le dasatinib patients. patients (84%) atteint. tôt moléculaire.moléculaire réponse.réponse(défini comme BCR-ABL les niveaux $\leq$ dix% à 3 mois) par rapport avec traité par l'imatinib patients. patients (soixante-quatre%). Les patients obtenant une réponse moléculaire précoce présentaient un risque de transformation plus faible, un taux de transformation plus élevé. sans progression survie.survie (PFS) et plus haut taux. taux de dans l'ensemble. dans l'ensemble survie.survie (OS), comme montré imprimer Tableau dix.

Tableau 10 : Dasatinib patients. patients avec BCR-ABL $\leq$ dix% et $>$ dix% à 3 mois mois

Dasatinib N = 235	Les patients avec BCR-ABL $\leq$ dix% à 3 mois mois	Les patients avec BCR-ABL $>$ dix% à 3 mois mois
Nombre de patients. patients (%)	198 (84,3)	37 (15.7)
Transformation à 60 mois, n/N (%)	6/198 (3.0)	5/37 (13.5)
Taux de PSF à 60 mois mois (95 % CI)	92,0% (89,6, 95.2)	73,8% (52,0, 86.8)
Taux de Système d'exploitation à 60 mois mois (95 % CI)	93,8% (89,3, 96.4)	80,6% (63,5, 90.2)

Le Système d'exploitation taux. taux par spécifique. spécifique temps temps indiquer est affiché graphiquement imprimer Chiffre 4. Taux de Système d'exploitation était cohérent plus haut imprimer dasatinib traité patients. patients OMS atteint. BCR-ABL niveau $\leq$ dix% à 3 mois mois charbon ceux OMSa fait pas.

Chiffre 4 : Point de repère plot.plot pour dans l'ensemble. dans l'ensemble survie.survie pour dasatinib par BCR-ABL niveau ($\leq$ dix% ou $>$ dix%) à 3 mois mois imprimer un phase.phase 3 étudier.étudier de nouvellement. nouveau diagnostiqué patients. patients avec chroniquephase.phase LMC



----- >10%

ⓈⓈⓈ Censuré

GRUPE (95 % CI)	# DÉCÈS / # Atterrir Patient	MÉDIANE (IC à 95 %)	DANGER RAPPORT
≤10%	14/198	.(. - .)	
>10%	8/37	.(. - .)	

0,29

La progression de la maladie a été définie par une augmentation du nombre de globules blancs malgré un traitement thérapeutique approprié. prise en charge, perte de CHR, CyR ou CCyR partielle, progression vers une phase accélérée ou une phase explosive, ou la mort. la mort. Le taux estimé de SSP à 60 mois était de 88,9 % (IC : 84 % - 92,4 %) pour le dasatinib et le groupes de traitement par l'imatinib. À 60 mois, la transformation en phase accélérée ou explosive s'est produite moins. moins traité avec le dasatinib patients. patients (n = 8 ; 3%) par rapport avec traité par l'imatinib patients. patients (n = 15 ; 5,8 %). Le estimé. estimé 60 mois survie. survie tarifs. tarifs pour dasatinib et traité par l'imatinib patients. patients étaient 90,9% (IC : 86,6% - 93,8%) et 89,6% (IC : 85,2% - 92,8%), respectivement. Là était Non différence. différence imprimer Système d'exploitation (HEURE 1.01, 95% CI : 0,58-1,73, p= 0,9800) et PSF (HEURE 1h00, 95% CI : 0,58-1,72, p = 0,9998) entre. entre dasatinib et imatinib.

Chez les patients qui signalent une progression de la maladie ou arrêtent le traitement par dasatinib ou imatinib, BCR-ABL séquençage était effectué. effectué sur du sang. du sang échantillons depuis patients. patients où ces sont disponible disponible. Similaire tarifs. tarifs de mutation. mutation étaient observé. observé imprimer les deux. les deux le traitement. traitement bras. Le mutation détecté. détecté parmi le traité avec le dasatinib patients. patients étaient T315I, F317I/L et V299L. UN différent. différent spectre de mutation. mutation était détecté. détecté imprimer le imatinib traitement. traitement bras. bras. Dasatinib fait pas apparaître. apparaître grand beige actif contre le T315I mutation basé. basé sur *imprimer vitro* données.

Chronique phase.phase LMC - Résistance ou intolérance grand avant imatinib thérapie

Deux clinique.clinique études étaient mené imprimer patients. patients résistant.résistant ou intolérant grand l'imatinib; le primaire.primaire efficacitépont de terminaison.pont de terminaison imprimer ces études était Majeur Cytogénétique Réponse (MCyR).

Étude d'abord

Une étude multicentrique ouverte, randomisée et non comparative a été menée chez des patients en échecinitial traitement.traitement avec 400 ou 600 mg imatinib. Ils étaient randomisé (2:1) grand soit.soit dasatinib (70 mg deux fois. deux fois tous les jours) ou imatinib (400 mg deux fois. deux fois tous les jours).

Croisements grand le alternative traitement.traitement bras.bras était autorisé si les patients présentent des signes de progression de la maladie ou d'intolérance qui ne peuvent être gérés par la dose modification.modification. Le critère d'évaluation principal était le MCyR à 12 semaines. Les résultats sont disponibles pour 150 patients : 101 patients ont été randomisés pour recevoir le dasatinib et 49 pour l'imatinib (tous résistants à l'imatinib). Le temps médian de diagnostic diagnostic grand randomisation était soixante-quatre mois mois imprimer le dasatinib groupe. groupe et 52 mois mois imprimer le imatinib groupe.

Tous patients. patients étaient largement prétraité. Avant complet.complet hématologique réponse.réponse (CHR) grand imatinib étaitatteint. imprimer 93% de le dans l'ensemble. dans l'ensemble patiente. patiente population. UN avant MCyR grand imatinib était atteint. imprimer 28% et 29% de le patients. patients imprimer le dasatinib et imatinib bras, respectivement.

Médian durée.durée de traitement.traitement était 23 mois mois pour dasatinib (avec 44% de patients. patients traité pour

> 24 mois mois grand date) et 3 mois mois pour imatinib (avec dix% de patients. patients traité pour > 24 mois mois grand date).Quatre vingt treize pour cent de patients. patients imprimer le dasatinib bras.bras et 82% de patients. patients imprimer le imatinib bras.bras atteint. un CHR avant grand croisements.

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

À 3 mois, un MCyR s'est produit. s'est produit plus souvent imprinter le dasatinib bras.bras (36%) charbon imprinter le imatinib bras.bras (29%).Notamment, 22% de patients. patients signalé un complet.complet cytogénétique réponse.réponse (CCyR) imprinter le dasatinib bras.bras alors que seulement.seulement 8% atteint. un CCyR imprinter le imatinib bras.bras. Avec plus longtemps. plus longtemps traitement.traitement et suivi (médian de 24 mois), MCyR était atteint. imprinter 53% de le traité avec le dasatinib patients. patients (CCyR imprinter 44%) et 33% de les patients traités par l'imatinib (CCyR dans 18 %) avant le crossover. Parmi les patients ayant reçu imatinib 400 mg avant grand étudier.étudier entrée MCyR était atteint. imprinter soixante-et-un% de patients. patients imprinter le dasatinib bras.bras et 50% imprinter le imatinib bras.bras.

Basé sur le Kaplan-Meier estimations, estimations le proportion. proportion de patients. patients OMS maintenir MCyR pour d'abord année année était 92% (95 % CI : [85 %-100 %]) pour dasatinib (CCyR 97%, 95% CI : [92 %-100 %]) et 74% (95 % CI : [49 %-100 %]) pour imatinib (CCyR 100 %). Le proportion. proportion de patients. patients OMS maintenir MCyR pour 18 mois mois était 90% (95 % CI : [82%-98%]) pour dasatinib (CCyR quatre-vingt-quatorze%, 95% CI : [87%-100%]) et 74% (95 % CI : [49 %-100 %]) pour imatinib (CCyR 100 %).

Basé sur le Kaplan-Meier estimations, estimations le proportion. proportion de patients. patients OMS avait sans progression survie.survie(PFS) pour d'abord année année était 91% (95 % CI : [85%-97%]) pour dasatinib et soixante-treize% (95 % CI : [54%-91%]) pour imatinib. La proportion de patients présentant une SSP à 2 ans était de 86 % (IC à 95 % : [78 % - 93 %]) pour dasatinib et 65% (95 % IC : [43 %-87 %]) pour imatinib.

UN total. total de 43% de le patients. patients imprimer le dasatinib bras, et 82% imprimer le imatinib bras. bras avait traitement. traitement échec, défini comme une progression de la maladie ou un passage à l'autre traitement (absence de réponse, intolérance au étudier. étudier médicinal. médicinal produits, etc).

Le taux. taux de majeur. majeur moléculaire. moléculaire réponse. réponse (défini comme BCR-ABL/contrôle transcriptions $\leq 0,1\%$ par RQ-PCR imprimer périphérique du sang. du sang échantillons) avant grand croisements était 29% pour dasatinib et douzième% pour imatinib.

Étude 2

Un étiquette ouverte, à un seul bras, multicentrique étudier. étudier était mené imprimer patients. patients résistant. résistant ou intolérant grand imatinib (c'est-à-dire les patients ayant présenté une toxicité significative pendant le traitement par l'imatinib qui empêché plus loin. plus loin traitement).

Au total, 387 patients ont reçu 70 mg de dasatinib deux fois par jour (288 résistants et 99 intolérants). Le Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement était de 61 mois. La majorité des patients (53%) avait déjà reçu un traitement par imatinib pendant plus de 3 ans. La plupart des patients résistants (72 %) avaient reçu > 600 mg d'imatinib. En plus de l'imatinib, 35 % des patients avaient déjà reçu un traitement cytotoxique. chimiothérapie, 65 % avaient déjà reçu de l'interféron et 10 % avaient déjà reçu une greffe de cellules souches. Trente-huit pour cent des patients présentaient des mutations de base connues pour conférer une résistance à l'imatinib. Médian durée. durée de traitement. traitement sur dasatinib était 24 mois mois avec 51% de patients. patients traité pour > 24 mois mois grand date. date. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 11. La MCyR a été obtenue chez 55 % des patients

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

résistants à l'imatinib. et 82% de intolérant à l'imatinib patients. Avec un minimum.minimum de 24 mois mois suivi, 21 de le 240 patients. patients OMS avait atteint. un MCyR avait progrès. progrès et le médiane. médiane durée.durée de MCyR avait pasa été atteint.

Basé sur le Kaplan-Meier estimations, estimations 95% (95 % CI : [92%-98%]) de le patients. patients maintenir MCyR pour d'abord année année et 88% (95 % CI : [83%-93%]) maintenir MCyR pour 2 années. années. Le proportion. proportion de patients. patients OMS maintenir CCyR pour d'abord année année était 97% (95 % CI : [94 %-99 %]) et pour 2 années années était 90% (95 % CI : [86%-95%]). Quarante-deux pour cent des patients résistants à l'imatinib sans MCyR préalable à l'imatinib (n= 188) atteint un MCyR avec le dasatinib. Il y avait 45 mutations différentes de BCR-ABL chez 38 % des patients inclus dans cette étude. Complet une réponse hématologique ou MCyR a été obtenue chez des patients présentant une variété de BCR-ABL mutation associé. associé avec imatinib résistance sauf sauf T315I. Le tarifs.tarifs de MCyR à 2 années années étaient similaire. Similaire si patients. patients avait n'importe quel. n'importe quel ligne de base. BCR-ABL mutation Boucle P mutation ou Non mutation.mutation (63%, soixante-et-un%et 62%, respectivement).

Parmi résistant à l'imatinib les patients, le estimé. estimé taux. taux de PSF était 88% (95 % CI : [84 %-92 %]) à d'abord année annéeet 75 % (IC 95 % : [69 % - 81 %]) à 2 ans. Parmi les patients intolérants à l'imatinib, le taux estimé dePSF était 98% (95 % CI : [95 %-100 %]) à d'abord année année et quatre-vingt-quatorze% (95 % CI : [88%-99%]) à 2 années. années.

Le taux. taux de majeur. majeur moléculaire.moléculaire réponse.réponse à 24 mois mois était 45% (35% pour résistant à l'imatinib patients. patients et 74% pour

intolérant à l'imatinib les patients).

Accélééré phase.phase LMC

Une étude multicentrique ouverte à un seul groupe a été menée chez des patients intolérants ou résistants à imatinib. Au total, 174 patients ont reçu 70 mg de dasatinib deux fois par jour (161 patients résistants et 13 intolérants).grand imatinib). Le médiane. médiane temps temps depuis diagnostic diagnostic grand commencer de traitement.traitement était 82 mois. Médian durée.durée de traitement.traitement sur dasatinib était 14 mois mois avec trente et un% de patients. patients traité pour > 24 mois mois grand date.date. Le taux. taux de la réponse moléculaire majeure (évaluée chez 41 patients avec un CCyR) était de 46 % à 24 mois. Plus loin efficacité les résultats sont rapportés imprimer le tableau 11.

Myéloïde explosion phase.phase LMC

Une étude multicentrique ouverte à un seul groupe a été menée chez des patients intolérants ou résistants à imatinib. UN total. total de 109 patients. patients reçu dasatinib 70 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement (99 résistant.résistant et dix intolérant grandimatinib). Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement était de 48 mois. Durée médiane de traitement.traitement sur dasatinib était 3.5 mois mois avec douzième% de patients. patients traité pour > 24 mois mois grand date.date. Le taux. taux La réponse moléculaire majeure (évaluée chez 19 patients présentant un RCyC) était de 68 % à 24 mois. Plus loin efficacité les résultats sont rapportés imprimer le tableau 11.

Lymphoïde explosion phase.phase LMC et PH+ TOUS

Un étiquette ouverte, à un seul bras, multicentrique étudier.étudier était mené

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

imprimer patients. patients avec lymphoïde explosion phase.phase LMC ou PH+ TOUS OMS étaient résistant.résistant ou intolérant grand avant imatinib thérapie. UN total. total de 48 patients. patients atteints de LMC à souffle lymphoïde ont reçu 70 mg de dasatinib deux fois par jour (42 résistants et 6 intolérants au imatinib). Le médiane. médiane temps temps depuis diagnostic diagnostic grand commencer de traitement.traitement était 28 mois. Médian durée.durée de traitement par dasatinib a duré 3 mois, avec 2 % traités pendant > 24 mois à ce jour. Le taux de major moléculaire.moléculaire réponse.réponse (tous 22 traité patients. patients avec un CCyR) était 50% à 24 mois. Imprimer ajout,

46 patients atteints de LAL Ph+ ont reçu 70 mg de dasatinib deux fois par jour (44 résistants et 2 intolérants au imatinib). Le médiane. médiane temps temps depuis diagnostic diagnostic grand commencer de traitement.traitement était 18 mois. Médian durée.durée de traitement.traitement sur dasatinib était 3 mois mois avec 7% de patients. patients traité pour > 24 mois mois grand date.date. Le taux. taux de la réponse moléculaire majeure (tous les 25 patients traités avec un CCyR) était de 52 % à 24 mois. Plus loin les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 11. Il convient de noter que des réponses hématologiques majeures (MaHR) ont été atteint (le plus rapidement dans les 35 jours suivant la première administration de dasatinib pour les patients atteints de lymphoïde) explosion LMC, et dans 55 jours jours pour les patients avec PH+ TOUS).

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

Tableau 11 : ité	Efficac phase II SPR	imprimer phase II SPR	YCEL simple-un	rm clinique.clini que goujon. goujon	c'est à dire un	
					Myéloïde explosion	Lymphoïd e expl osio n (n= 48)
	Chronique (n= 387)	Accéléré (n= 174)				PH+ TOUS (n= quarante- six)
Hématologique réponse.réponse tarif ^b (%)						
MaHR (95 % CI)	s.o.	soixante- quatre% (57-72)	33% (24- 43)	35% (22- 51)	41% (27- 57)	
CHR (95 % IC)	91 % (88- 94)	50% (42- 58)	26% (18- 35)	29% (17- 44)	35% (21- 50)	
NEL (95 % CI)	s.o.	14% (10- 21)	7% (3-14)	6% (1- 17)	7% (1-18)	
Durée de MaHR (% ; Kaplan-Meier estimations)						
d'abord année	n / A	79% (71- 87)	71% (55- 87)	29% (3- 56)	32% (8-56)	
2 année année	n / A	60% (50- 70)	41% (21- 60)	dix% (0- 28)	24% (2-47)	
Cytogénétique réponse ^c (%)						
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)	quarante- six% (31- 61)	54% (39- 69)	
Survie (% ; Kaplan-Meier estimations)						
Sans progression						
d'abord année	91% (88- 94)	soixante- quatre% (57-72)	35% (25- 45)	14% (3- 25)	21% (9-34)	
2 année année	80% (75- 84)	quarante- six% (38- 54)	20% (11- 29)	5% (0- 13)	douzième% (2-23)	
Dans l'ensemble						
d'abord année	97% (95- 99)	83% (77- 89)	48% (38- 59)	30% (14- 47)	35% (20- 51)	
2 année année	quatre- vingt- quatorze % (91-97)	72% (64- 79)	38% (27- 50)	26% (10- 42)	trente et un% (16- 47)	

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

Données décrit imprimer ce tableau. tableau sont depuis études en utilisant un départ dose. dose de 70 mg deux fois quotidiennement. quotidiennement. Voir section. section 4.2 pour le recommandé départ dose.

^{un} Nombres imprimer gras. gras Police de caractère sont le résultats. de primaire. primaire points finaux.

^b Hématologique réponse. réponse critères. critères (tous réponses. réponses confirmé après 4 semaines): Majeur hématologique réponse. réponse (MaHR) = complet. complet hématologique réponse. réponse (CHR) + Non preuve. preuve de leucémie (NEL).

CHR (chronique LMC) : GB $\leq$ institutionnel ULN, plaquettes $< 450\,000/\text{mm}^3$, Non explosions ou promyélocytes en périphériquesang, $< 5\%$ de myélocytes plus métamyélocytes dans le sang périphérique, basophiles dans le sang périphérique $< 20\%$, et aucun extramédullaire participation.

CHR (LMC avancée/Ph+ LAL) : leucocytes $\leq$ LSN institutionnelle, ANC $\geq 1\,000/\text{mm}^3$, plaquettes $\geq 100\,000/\text{mm}^3$, pas d'explosions ou promyélocytes imprimer périphérique sang os. os moelle. moelle explosions $\leq 5\%$, $< 5\%$ myélocytes plus métamyélocytes imprimer périphériquesang

Basophiles imprimer sang périphérique $< 20\%$, et Non extramédullaire participation.

NEL : Pareil pareil critères. critères comme pour CHR mais FACILITER $\geq 500/\text{mm}^3$ et $< 1\,000/\text{mm}^3$, ou plaquettes $\geq 20\,000/\text{mm}^3$ et $\leq 100\,000/\text{mm}^3$.

^c Cytogénétique réponse. réponse critères: complet. complet (0% PH+ métaphases) ou partiel. partiel ($> 0\%-35\%$). MCyR (0%-35%) combinaison les deux. les deux complète et partiel. partiel réponses.

n / A = pas applicable ; applicable ; CI = confiance intervalle; LSN = supérieur. supérieur limite. limite de chose plage.

Le résultat. résultat de patients. patients avec os. os moelle. moelle transplantation après dasatinib traitement. traitement a pas a été pleinement évalué.

Phase III clinique. clinique études imprimer patients. patients avec LMC imprimer chronique accéléré, ou myéloïde explosion phase, et PH+ TOUS OMS étaient résistant ou intolérant grand imatinib

Deux randomisé, étiquette ouverte études étaient mené grand évaluer. évaluer le efficacité de dasatinib administré une fois. une fois quotidiennement.

quotidiennement par rapport avec dasatinib administré deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement. Résultats décrit ci-dessous sont basé. basé sur un minimum. minimum de 2 années années et 7 années années suivi après le commencer de dasatinib thérapie.

Étude d'abord

Imprimer le étudier.étudier imprimer chronique phase.phase LMC, le
primaire.primaire point de terminaison.point de terminaison était MCyR imprimer
résistant à l'imatinib patients. Le principal.principal secondaire.seconde point
de terminaison.point de terminaison était MCyR par total. total quotidiennement.
quotidiennement dose.dose niveau imprimer le résistant à l'imatinib patients.
Autre secondaire.seconde points de terminaison inclus durée.durée de MCyR,
PSF, et dans l'ensemble. dans l'ensemble survie. UN total. total de
670 les patients, de qui 497 étaient résistant à l'imatinib, étaient randomisé grand le
dasatinib 100 mg une fois. une fois tous les jours, 140 mg une fois. une fois tous les
jours, 50 mg deux fois. deux fois tous les jours, ou 70 mg deux fois. deux fois
quotidiennement. quotidiennement groupe. Le médiane. médiane durée.durée de
traitement.traitement pour tous patients. patients encore.toujours sur thérapie
avec un minimum.minimum de 5 années années de suivi (n = 205) était
59 mois mois (gamme 28-66 mois). Médian durée.durée de traitement.traitement
pour tous patients. patients à 7 années années de suiviétait de 29,8 mois mois
(gamme < 1-92.9 mois).

L'efficacité a été obtenue dans tous les groupes de traitement par dasatinib avec le
programme une fois par jour. démontrer une efficacité (non-infériorité)
comparable à celle du programme biquotidien sur le programme primaire efficacité
point de terminaison.point de terminaison (différence imprimer MCyR 1,9% ; 95%
confiance intervalle. intervalle [-6,8% - 10,6%]); cependant, le

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

100 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement régime. régime
manifestation amélioré. amélioré sécurité et tolérance. Efficacité résultats. sont
présenté imprimer les tables douzième et 13.

**Tableau 12 : Efficacité de DASFRA imprimer phase.phase III optimisation
de la dose étude: imatinib résistant.résistant ouintolérant
chronique phase.phase LMC (2 ans résultats) ^{un}**

Tous patients. patients	n = 167
Résistant à l'imatinib patients	n = 124
Hématologique réponse.réponse tarif ^b (%) (95 % CI)	
CHR	92% (86-95)
Cytogénétique réponse ^c (%) (95 % CI)	
MCyR	
Tous malades	63% (56-71)
Résistant à l'imatinib patients	59% (50-68)
CCyR	
Tous patients	50% (42-58)
Résistant à l'imatinib patients	44 % (35-
53) Majeur moléculaire.moléculaire réponse.réponse imprimer patients. patients atteindre.atteindre CCyRd - (%) (95 % CI) Tous malades	
	69% (58- 79)
Résistant à l'imatinib malades	72% (58-83)

^{un} Résultats signalé imprimer recommandé départ dose.dose de 100 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement.

^b Hématologique réponse.réponse critères.critères (tous réponses.réponses confirmé après 4 semaines):

Complet hématologique réponse.réponse (CHR) (chroniqueLMC) : GB ≤ LSN institutionnelle,
plaquettes <450 000/mm³, pas de blastes ni de promyélocytes dans le sang périphérique, <5 %
myélocytes plus métamyélocytes dans le sang périphérique, basophiles dans le sang périphérique

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

<20 % et aucun système extramédullaire participation.

^c Cytogénétique réponse. réponse critères: complet. complet (0% PH+ métaphases) ou partiel. partiel (>0 % à 35 %). MCyR (0 % à 35 %) combinaison les deux. les deux complet. complet et partiel. partiel réponses.

^d Majeur moléculaire. moléculaire réponse. réponse critères: Défini comme BCR-ABL/contrôle transcriptions $\leq 0,1\%$ par RQ-PCR imprimer périphérique du sang. du sang échantillons

Tableau 13 : Longue terme efficacité de DASFRA imprimer phase. phase 3
dose. dose optimisation étude: imatinib résistant. résistant ou intolérant
chronique phase. phase LMC des patients ^{un}

		Le minimum suivi période. période			
	d'abord année année	2 années années	5 années années	7 années années	
Majeur moléculaire. moléculaire réponse. réponse					
Tous patients. patients	N / A	37% (57/154)	44% (71/160)	quarante- six% (73/160)	
Résistant à l'imatinib patients. patients	N / A	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)	
Intolérant à l'imatinib patients. patients	N / A	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)	
Sans progression survie					
^b Tous patients. patients	90% (quatre- vingt six, 95)	80% (soixante- treize, quatre- vingt sept)	51% (41, 60)	42% (33, 51)	
Résistant à l'imatinib patients. patients	88% (82, quatre-vingt- quatorze)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)	
Intolérant à l'imatinib patients. patients	97% (92, 100)	quatre- vingt sept% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, soixante- sept)	
Dans l'ensemble survie. survie					
Tous patients. patients	96% (93, 99)	91% (quatre- vingt six, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)	
Résistant à l'imatinib patients. patients	quatre-vingt- quatorze% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)	
Intolérant à l'imatinib patients. patients	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, quatre-	70% (52, 82)	

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

vingt-
quatorze)

^{un} Résultats signalé imprimer recommandé départ dose.dose de 100 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement.

^b La progression a été définie par une augmentation du nombre de globules blancs, une perte de CHR ou de MCyR, une augmentation ≥ 30 % des métaphases Ph+, confirmée Maladie AP/BP ou décès. La SSP a été analysée selon le principe de l'intention de traiter et les patients ont été suivis jusqu'aux événements, notamment thérapie ultérieure.

Basé sur le Kaplan-Meier estimations, estimations le proportion. proportion de patients. patients traité avec dasatinib 100 mg une fois. une foisquotidiennement. quotidiennement OMS maintenir MCyR pour 18 mois mois était 93% (95 % CI : [88%-98%]).

Efficacité était aussi évalué imprimer patients. patients OMS étaient intolérant grand imatinib. Imprimer ce population.population de patients. patientsOMS reçu 100 mg une fois. une fois tous les jours, MCyR était atteint. imprimer 77% et CCyR imprimer soixante-sept%.

Étude 2

Dans l'étude en phase avancée LMC et LAL Ph+, le critère d'évaluation principal était la MaHR. Un total de 611 patients. patients étaient randomisé grand soit.soit le dasatinib 140 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement ou 70 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement groupe.Médian durée.durée de traitement.traitement était environ 6 mois mois (gamme 0,03-31 mois).

Le schéma unquotidien démontre une efficacité (non-infériorité) comparable à celle du schéma biquotidien. calendrier de calendrier sur le primaire.primaire efficacité point de terminaison.point de terminaison (différence imprimer MaHR 0,8 % ; 95% confiance intervalle. intervalle [-7,1% - 8,7%]); cependant, le 140 mg une fois. une fois quotidiennement.

quotidiennement régime. régime manifestation amélioré. amélioré sécurité et tolérance. Réponse tarifs. tarifs sont présentés imprimer Tableau 14.

Tableau 14 : Efficacité de DASFRA imprimer phase. phase III optimisation de la dose étude: avancé. avancé phase. phase LMCet PH+ TOUS (2 année année résultats) ^{un}

	Accélééré (n= 158)	Myéloïde explosion (n= 75)	Lymphoïde explosion (n= 33)	Ph+TO US (n= 40)
MaHR ^b	66%	28%	42%	38%
(95 % CI)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)
CHRb -	47%	17%	21%	33%
(95 % CI)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)
NELb -	19%	11%	21%	5%
(95 % CI)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)
MCyRc -	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)

^{un} Résultats signalé imprimer recommandé départ dose. dose de 140 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement (voir section. section 4.2).

^b Hématologique réponse. réponse critères. critères (tous réponses. réponses confirmé après 4 semaines): Majeur hématologique réponse. réponse (MaHR) = complet. complet hématologique réponse. réponse (CHR) + Non preuve. preuve de leucémie (NEL).

CHR : WBC $\leq$ LSN institutionnelle, ANC $\geq 1\,000/\text{mm}^3$, plaquettes $\geq 100\,000/\text{mm}^3$, pas de blastes ni de promyélocytes dans périphérique sang os. os moelle. moelle explosions $\leq 5\%$, $< 5\%$ myélocytes plus métamyélocytes imprimer périphérique sang Basophiles imprimer périphérique du sang. du sang $< 20\%$, et Non extramédullaire participation.

NEL : Pareil pareil critères. critères comme pour CHR mais FACILITER $\geq 500/\text{mm}^3$ et $< 1\,000/\text{mm}^3$, ou plaquettes $\geq 20\,000/\text{mm}^3$ et $\leq 100\,000/\text{mm}^3$.

^c MCyR combinaison les deux. les deux complet. complet (0% PH+ métaphases) et partiel. partiel ($> 0\%-35\%$) réponses. CI = confiance intervalle; LSN = supérieur. supérieur limite. limite de plage normale.

Imprimer patients. patients avec accéléré. accéléré phase. phase LMC traité avec le 140 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement régime le médiane. médiane durée. durée de MaHR et le médiane. médiane dans l'ensemble. dans l'ensemble survie. survie était pas atteint et le médiane. médiane PSF était

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

25 mois.

Chez les patients atteints de LMC en phase blastique myéloïde traités avec le schéma thérapeutique de 140 mg une fois par jour, la dose médiane durée de MaHR était 8 mois, le médiane médiane PSF était 4 mois, et le médiane médiane dans l'ensemble. dans l'ensemble survie survie était 8 mois. Imprimer patients. patients avec lymphoïde explosion phase phase LMC traité avec le 140 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement régime le la durée médiane du MaHR était de 5 mois, la SSP médiane était de 5 mois et la durée médiane globale survie survie était 11 mois.

Imprimer patients. patients avec PH+ TOUS traité avec le 140 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement régime le médiane médiane durée durée de MaHR était 5 mois mois le médiane médiane PSF était 4 mois, et le médiane médiane dans l'ensemble. dans l'ensemble survie survie était 7 mois.

Pédiatrique population population

Pédiatrique patients. patients avec LMC

Parmi 130 patients. patients avec chronique phase phase LMC (CML-CP) traité imprimer deux. deux pédiatrique études, un Phase JE, étiquette ouverte, non randomisé dosage procès. procès et un Phase II, étiquette ouverte, non randomisé procès, 84 patients. patients (exclusivement depuis le Phase II procès) étaient nouvellement. nouveau diagnostiqué avec CML-CP et quarante-six patients. patients (17 de l'essai de phase I et 29 de l'essai de phase II) étaient résistants ou intolérants aux médicaments précédents. traitement traitement avec imatinib. Quatre-vingt-dix-sept de le 130 pédiatrique patients. patients avec CML-CP étaient traité avec DASFRA comprimés 60 mg/ m^2 une fois. une fois quotidiennement.

quotidiennement (maximum dose. dose de 100 mg une fois. une fois
quotidiennement. quotidiennement pour patients. patients avec haut BSA). Les
patients étaient traité jusqu'à maladie progression ou inacceptable toxicité.
Clé efficacité points de terminaison étaient: complet. complet cytogénétique
réponse. réponse (CCyR), majeur. majeur cytogénétique réponse. réponse (MCyR) et
majeur. majeur moléculaire. moléculaire réponse. réponse (ROR). Résultats sont
montré imprimer Tableau 15.

**Tableau 15 : Efficacité de DASFRA chez les patients
pédiatriques atteints de LMC-CP Cumulatif
réponse. réponse sur temps temps par
minimum. minimum suivi période. période**

	3 mois mois	6 mois mois	douzièm e mois mois	24 mois mois
CCyR (95 % CI)				
Nouvellement diagnostiqué (N = 51) ^{un}	43,1% (29 mars 57.8)	66,7% (52.1, 79.2)	96,1% (86,5, 99,5)	96,1% (86,5, 99,5)
Avant imatinib (N = 46) ^b	45,7% (30 septembr e 61,0)	71,7% (56,5, 84,0)	78,3% (63,6, 89.1)	82,6% (68,6, 92.2)
MCyR (95 % CI)				
Nouvellement diagnostiqué (N = 51) ^{un}	60,8% (46.1, 74.2)	90,2% (78,6, 96.7)	98,0% (89,6, 100)	98,0% (89,6, 100)
Avant imatinib (N = 46) ^b	60,9% (45,4,	82,6% (68,6,	89,1% (76,4,	89,1% (76,4,

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

	74.9)	92.2)	96.4)	96.4)
ROR (95 % CI)				
Nouvellement diagnostiqué (N = 51) ^{un}	7,8% (2.2, 18.9)	31,4% (19.1, 45.9)	56,9% (42.2, 70.7)	74,5% (60,4, 85.7)
Avant 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)

^{un} Les patients depuis Phase II pédiatrique étudiant.étudier de nouvellement. nouveau diagnostiqué CML-CP recevoir oral tablette formulation

^b Les patients depuis Phase je et Phase II pédiatrique études de résistant à l'imatinib ou intolérant CML-CP recevoir oral tabletteformulation

Dans l'étude pédiatrique de phase I, après un minimum de 7 ans de suivi parmi les 17 patients atteintsrésistant à l'imatinib ou intolérant CML-CP, le médiane. médiane durée.durée de PSF était 53,6 mois mois et le taux. taux deSystème d'exploitation était 82,4%.

Dans l'étude pédiatrique de phase II, chez les patients recevant la formulation en comprimés, SSP estimée à 24 mois taux. taux parmi le 51 patients. patients avec nouvellement. nouveau diagnostiqué CML-CP était 94,0% (82,6, 98.0), et 81,7% (61,4, 92,0) parmi le 29 patients. patients avec résistant/intolérant à l'imatinib CML-CP. Après 24 mois mois de suivi,Système d'exploitation imprimer nouvellement. nouveau diagnostiqué patients. patients était 100%, et 96,6% imprimer résistant à l'imatinib ou intolérant patients.

Imprimer le Phase II pédiatrique étude, d'abord nouvellement. nouveau diagnostiqué patiente. patiente et 2 résistant à l'imatinib ou intolérantpatients. patients progrès. progrès grand explosion phase.phase LMC.

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

33 patients pédiatriques nouvellement diagnostiqués atteints de LMC-CP ont reçu de la poudre DASFRA. pour oral suspension.suspension à un dose.dose de 72 mg/m². Ce dose.dose représente 30% inférieur exposition.exposition par rapport grand le recommandé dose.dose (voir section.section 5.2). Imprimer ces les patients, CCyR et ROR étaient CCyR : 87,9% [95 % CI :(71,8-96,6)] et MMR : 45,5% [95 % CI : (28-63 janvier)] à douzième mois.

Parmi traité avec le dasatinib CML-CP pédiatrique patients. patients précédemment exposé. exposé grand l'imatinib, le mutation détecté. détecté à le fin de traitement.traitement étaient: T315A, E255K et F317L. Cependant, E255K et F317L étaientégalement détecté avant le traitement. Aucune mutation n'a été détectée dans la LMC-CP nouvellement diagnostiquée patients. patients à la fin de traitement.

Pédiatrique patients. patients avec TOUS

Le efficacité de DASFRA imprimer combinaison avec chimiothérapie était évalué imprimer un pivot étudier.étudier imprimerpédiatrique patients. patients sur un année année de âge.âge avec nouvellement. nouveau diagnostiqué PH+ TOUS.

Imprimer ce multicentrique, historiquement contrôlé Phase II étudier.étudier de dasatinib ajouté.ajouté grand standard chimiothérapie,106 pédiatrique patients. patients avec nouvellement. nouveau diagnostiqué PH+ TOUS, de qui 104 patients. patients avait confirmé PH+ TOUS, reçu dasatinib à une dose quotidienne de 60 mg/m² sur un schéma posologique continu jusqu'à grand 24 mois, en association avec une chimiothérapie. Quatre-vingt-deux patients ont reçu des comprimés de dasatinib exclusivement et 24 patients ont reçu au moins une fois du dasatinib poudre pour suspension buvable, dont 8 reçu dasatinib poudre. poudre pour oral suspension.suspension exclusif. Le colonne vertébrale chimiothérapie régime. régime était le même que celui utilisé dans l'essai AIEOP-BFM ALL 2000 (standard chimiothérapeutique multi-agent chimiothérapie protocole). Le primaire.primaire efficacité point de terminaison.point de terminaison était 3 années sans événement survie.survie (EFS), lequel était 65,5% (55,5, 73.7).

Le minimal.minimal résiduel maladie (MRD) négatif taux. taux évalué par Ig/TCR réarrangement était 71,7% parla fin de la consolidation chez tous les patients traités. Lorsque ce taux était basé sur les 85 patients atteints évaluable en Ig/TCR, l'estimation était de 89,4 %. Les taux défavorables du MRD en fin d'année induction et consolidation. comme mesuré par flux. flux cytométrie étaient 66,0% et 84,0%, respectivement.

5.2 Pharmacocinétique propriétés. propriétés

Le pharmacocinétique de dasatinib étaient évalué imprimer 229 adulte en bonne santé sujets sujets et imprimer 84 patients.Absorption

Le dasatinib est rapidement absorbé chez les patients après administration orale, avec des concentrations maximales entre 0,5 et 3 heures. Après administration orale, l'augmentation de l'exposition moyenne (ASC_τ) est environ proportionnel

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

grand le dose.dose incrément à travers. à travers doses.doses allant. depuis 25 mg grand 120 mg deux fois. deux foisquotidiennement. quotidiennement. Le dans l'ensemble. dans l'ensemble signifier Terminal demi-vie de dasatinib est environ 5-6 heures imprimer patients.

Données provenant de sujets sains ayant reçu une dose unique de 100 mg de dasatinib 30 minutes après un riche en graisses repas.repas indication un 14% augmenter. augmenter imprimer le signifier AUC de dasatinib. UN faible en gras repas.repas 30 minutes minutes avantau dasatinib entraîne une augmentation de 21 % de l'ASC moyenne du dasatinib. Les effets alimentaires observés sont dus à ne représentent pas des changements pertinents dans l'exposition. La variabilité de l'exposition au dasatinib est plus élevée ci-dessous conditions à jeun (47 % CV) par rapport aux repas légers (39 % CV) et aux repas riches en graisses (32 % CV) conditions.

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de la population de patients, la variabilité de l'exposition au dasatinib a été estimée à principalement en raison de la variabilité inter-occasionnelle de la biodisponibilité (44 % CV) et, dans une moindre mesure, en raison de variabilité interindividuelle de la biodisponibilité et variabilité interindividuelle de la clairance (30 % et 32% CV, respectivement). Le aléatoire inter-occasion variabilité. imprimer exposition.exposition est pas attendu.attendu grand affecter lecumulatif exposition.exposition et efficacité ou la sécurité.

Distribution

Chez les patients, le dasatinib a un volume de distribution apparent important (2 505 L), coefficient de variation (CV% 93%), suggérant que le médicament est largement distribué dans le secteur extravasculaire espace. À concernant pertinent

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

concentré de le dasatinib, reliure. reliure grand plasma. protéines. protéines était environ 96% sur le base de *in primer vitro* expériences.

Biotransformation

Le dasatinib est largement métabolisé chez l'homme par de multiples enzymes impliquées dans la génération de les métabolites. Chez des sujets sains, on a administré 100 mg de dasatinib marqué au [14 C], inchangé Le dasatinib représente 29 % de la radioactivité circulante dans le plasma. Concentration plasmatique et mesurée *in primer vitro* activité. activité indique que métabolites de dasatinib sont peu probable. peu probable grand jouer un majeur. majeur rôle. rôle *in primer* le observé. observé pharmacologie de le produit. CYP3A4 est un majeur. majeur enzyme responsable. responsable pour le métabolisme de dasatinib.

Élimination

Le signifier Terminal demi-vie de dasatinib est 3 heures grand 5 heures. Le signifier évidemment oral dégagement. dégagement est 363,8 L/h (CV% 81,3 %).

L'élimination est prédominante dans les fèces, principalement sous forme de métabolites. Après une dose orale unique de [14 C]-étiqueté le dasatinib, environ 89% de le dose. dose était éliminer dans dix jours, avec 4% et 85 % de la radioactivité est retrouvée respectivement dans l'urine et les selles. Dasatinib inchangé extrait pour 0,1% et 19% de le dose. dose *in primer* l'urine l'urine et fèces, respectivement, avec le reste reste de le dose. dose comme métabolites.

Hépatique et rénal. rénal déficience

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique d'une dose unique de dasatinib a été évalué chez 8 sujets modérément insuffisants hépatiques ayant reçu une dose de 50 mg et 5 sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère sujets OMS reçu un 20 mg dose. dose par rapport grand assorti. assorti en bonne

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

santé sujets OMS reçu un 70 mg dose. Le C_{max} et AUC de dasatinib ajusté pour le 70 mg dose étaient diminués par 47% et 8%, respectivement, chez les sujets avec modérée hépatique déficience par rapport aux sujets avec fonction hépatique normale. Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique grave, le C_{max} et AUC ajusté pour le 70 mg dose étaient diminués par 43% et 28%, respectivement, par rapport aux sujets avec fonction hépatique normale (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Dasatinib et ses métabolites sont au minimum excrétés via le

rein. Pédiatrique population

Le pharmacocinétique de dasatinib a été évalué chez 104 patients pédiatriques atteints de leucémie ou

de tumeurs solides (72 OMS recevant la formulation en comprimé et 32 OMS recevant la poudre pour suspension).

Une étude de pharmacocinétique pédiatrique, dose normalisée, a été menée. L'exposition (C_{moy} , C_{min} et C_{max}) apparaît similaire entre les patients atteints de CP-CML et les patients atteints de PH+ TOUS.

Une étude de bioéquivalence évaluant la poudre pour suspension buvable à la formulation de comprimé de référence chez 77 patients adultes, il a été démontré que l'exposition à la poudre pour suspension buvable était inférieure de 19 % à celle des comprimés de référence. Données de concentration chez 32 patients pédiatriques traités avec la poudre pour administration orale. La dose de suspension de 72 mg/m² a été regroupée avec les données du comprimé pour une pharmacocinétique de population (PPK), qui montre que l'exposition de la poudre pour suspension buvable (telle que mesurée par la concentration moyenne temporelle à l'état stable, C_{avgss}) à 72 mg/m² était environ 30% inférieure à celle du comprimé à 60 mg/m². Une simulation

basée sur le modèle PPK prédit que le poids corporel varie recommandation posologique décrite pour la poudre pour suspension buvable, à la rubrique 4.2 du Résumé de Produit Caractéristiques pour le poudre. poudre pour oral suspension, est attendu.attendu grand fournir. fournir similaire. similaire exposition.exposition grand un tablette dose.dose de 60 mg/m². Ces données. données devrait. devrait beige considéré si patients. patients sont grand interrupteur. depuis poudre. poudre pour oral suspension.suspension grand comprimés ou vice. vice versa.

5.3 Préclinique sécurité données. données

Le non clinique sécurité profil.profil de dasatinib était évalué imprimer un batterie.batterie de *imprimer vitro* et *imprimer vivre* études imprimer souris, les rats, singes, et lapins.

Les principales toxicités surviennent dans les systèmes gastro-intestinal, hématopoïétique et lymphoïde. Gastro-intestinal toxicité. était limitation de dose imprimer les rats et singes, comme le intestin. était un cohérent. cohérent cible. cible organe. Chez le rat, une réduction minime à légère des paramètres érythrocytaires s'est accompagnée d'une réduction osseuse moelle. moelle changements; changements; similaire. similaire changements. changements s'est produit. s'est produit imprimer singes à un inférieur incidence. Lymphoïde toxicité. imprimer les rats conditions de déplétion lymphoïde des ganglions lymphatiques, de la rate et du thymus, et de diminution du lymphoïde organe poids. Changements imprimer le gastro-intestinal, hématopoïétique et lymphoïde systèmes étaient réversible suivant cessation de traitement.

Les modifications rénales chez les singes traités pendant une période allant jusqu'à 9 mois se sont limitées à une augmentation du bruit de fond. minéralisation rénale.

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

Une hémorragie cutanée a été observée dans une étude orale aiguë avec dose unique chez les singes, mais n'a pas été observé dans les études à doses répétées chez les singes ou les rats. Chez le rat, le dasatinib inhibé plaquette agrégation. *imprimer vitro* et prolongé cuticule saignement temps temps *imprimer vivant*, mais a fait pas invoquer spontané hémorragie.

Dasatinib activité. activité *imprimer vitro* imprimer hERG et Purkinje fibre analyses suggéré un potentiel. pour prolongement de cardiaque. cardiaque ventriculaire repolarisation (QT intervalle). Cependant, imprimer un *imprimer vivre* une seule dose étudier. étudier imprimer conscient télémétré singes, là étaient Non changements. changements imprimer QT intervalle. intervalle ou ECG forme d'onde.

Dasatinib était pas mutagène imprimer *imprimer vitro* bactérien. bactérien cellule. cellule analyses (Ames kiém TRA) et était pas génotoxique imprimer un *imprimer vivre* rat micronoyau étudier. étudier. Dasatinib était clastogène *imprimer vitro* grand diviser Chinois Hamsters Ovaire (POUR) cellules.

Le dasatinib n'a pas affecté la fertilité masculine ou féminine dans une étude conventionnelle de fertilité chez le rat et au stade embryonnaire précoce. étude de développement, mais induisent une embryolétalité à des niveaux de dose se rapprochant des données cliniques humaines expositions. Dans les études sur le développement embryofœtal, le dasatinib induit de la même manière une létalité embryonnaire avec associé. associé talon imprimer litière. litière taille imprimer les rats, comme Bien comme fœtal squelette modifications imprimer les deux. les deux les rats et lapins. Ces effets se sont produits à des doses qui n'ont pas produit de toxicité maternelle, ce qui indique que le dasatinib est un sélectif reproductif. reproductif toxique depuis implantation à travers le achèvement de organogenèse.

Dasatinib 20 mg & Dasatinib 50 mg & Dasatinib 70 mg

Imprimer souris, dasatinib induire immunosuppression, lequel était lié à la dose et effectivement géré. géré par dose. dose réduction. réduction et/ou changements. changements imprimer dosage calendrier de calendrier. Dasatinib avait phototoxique potentiel. imprimer un *imprimer vitro* neutre. neutre rouge adoption phototoxicité essai. essai imprimer souris fibroblastes. Dasatinib était considéré grand beige non phototoxique *imprimer vivre* après un célibataire oral administration grand femme. chauve souris à expositions en haut grand 3 fois le humain exposition. exposition suivant administration de le recommandé thérapeutique. thérapeutique dose. dose (basé sur ASC).

Imprimer un deux ans cancérogénicité étude, les rats étaient administré oral doses. doses de dasatinib à 0,3, d'abord, et 3 mg/kg/jour. Le le plus élevé. dose. dose résultat imprimer un plasma. exposition. exposition (ASC) niveau en général équivalent grand le exposition humaine à la plage recommandée de doses initiales de 100 mg à 140 mg par jour. UN augmentation significative de l'incidence combinée des carcinomes épidermoïdes et papillomes imprimer le utérus et col de l'utérus de dose élevée les femelles et de prostate. adénome imprimer petite dose mâles était noté. Le pertinence de le résultats depuis le rat cancérogénicité étudier. étudier pour les humains. est pas connu.