

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SPRYCEL 20 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Dasatinib (monohidrat) 20 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 27 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir tarafında "BMS" ve diğer tarafında da "527" basılı olan beyaz-beyazımsı, bikonveks, yuvarlak tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SPRYCEL,

- Yeni tanı konmuş Philadelphia kromozomu pozitif kronik evre kronik miyeloid lösemili (KML) yetişkin hastaların tedavisinde,

- İmatinib dahil önceki tedavilere dirençli veya intolerans Philadelphia kromozomu pozitif kronik, hızlanmış veya blastik evre kronik miyeloid lösemi tanılı yetişkin hastaların tedavisinde,

- Relaps/refrakter Philadelphia kromozomu pozitif (Ph+) ALL (akut lenfoblastik lösemili) yetişkin hastaların tedavisinde çoklu ajanlı kemoterapi şemaları ile birlikte remisyon indüksiyonu sağlamak amacıyla kullanımında endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Lösemi tanı ve tedavisinde uzmanlaşmış hekim tarafından tedavi başlatılmalıdır.

Pozoloji:

SPRYCEL'in kronik faz KML'de önerilen başlangıç dozajı sabah veya akşam olmak üzere günde bir defa oral yoldan uygulanan 100 mg'dır. Önerilen dozaja ulaşmak için SPRYCEL 20 mg, 50 mg ve 70 mg'lık film kaplı tabletler halinde satışa sunulmuştur (Bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.1). Kronik faz KML hastalarında bir Faz III doz optimizasyon çalışmasında plevral efüzyon, konjestif kalp yetmezliği/kardiyak fonksiyon bozukluğu ve miyelosupresyon insidansı günde bir kere 100 mg SPRYCEL ile tedavi edilen hastalarda daha düşük bulunduğu için bu hasta grubunda başlangıç dozu günde 1 kere 100 mg'dır.

Tabletler düzenli olarak sabah ya da akşamları alınmalıdır.

SPRYCEL'in akselere, myeloid ya da lenfoid blastik faz (ileri faz) KML ya da Ph+ ALL'de başlangıç dozajı sabah bir tablet ve akşam bir tablet olmak üzere oral yoldan uygulanan günde iki defa 70 mg'dır. (Bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

Hastanın yanıtına ve toleransına göre doz arttırılabilir ya da azaltılabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Klinik çalışmalarda SPRYCEL tedavisi hastalığın progresyonuna veya hasta tolere edemeyene kadar devam etmiştir. Tam sitogenetik yanıt (CCyR) alındıktan sonra tedaviyi kesmenin etkisi araştırılmamıştır.

Uygulama şekli:

Oral yoldan uygulanır. Derinin ilaca maruz kalma riskini azaltmak için tabletler ezilmemeli ya da kesilmemeli, bütün olarak yutulmalıdır. SPRYCEL yemekle birlikte ya da aç karnına alınabilir. Kronik faz KML'de günlük doz düzenli olarak sabah ya da akşam alınmalıdır. İleri faz KML'de ise günlük doz sabah ve akşam olmak üzere günde iki kerede alınmalıdır.

Doz artırımı:

Yetişkin kronik faz KML ve Ph+ ALL hastalarında yapılan klinik çalışmalarda önerilen başlangıç dozajında hematolojik veya sitogenetik yanıt vermeyen hastalarda dozun günde bir kere 140 mg'a artırımına izin verilmiştir.

İstenmeyen etkilerde dozun ayarlanması:

Miyelosupresyon:

Klinik çalışmalarda miyelosupresyon doza ara verilerek, doz azaltılarak ya da çalışma tedavisi kesilerek tedavi edilmiştir. Gereken durumlarda trombosit transfüzyonu ve kırmızı hücre transfüzyonu yapılmıştır. Dirençli miyelosupresyonu olan hastalarda hematopoetik büyüme faktörü kullanılmıştır.

Doz ayarlama rehberi Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1 Nötropenide ve Trombositopenide Doz Ayarları

Kronik Faz KML (başlangıç dozu: günde bir kere 100 mg)	ANS < 0.5 x 10 ⁹ /l ve/veya Trombositler < 50 x 10 ⁹ /l	1 ANS ≥ 1.0 x 10 ⁹ /l ve trombositler ≥ 50 x 10 ⁹ /l olana kadar tedavi kesilir 2 Orijinal başlangıç dozu ile tedaviye kaldığı yerden devam edilir. 3 Eğer 7 günden daha uzun bir süre trombositler < 25 x 10 ⁹ /l olur ve/veya < 0.5 x 10 ⁹ /l ANS reküransı görülürse, 1. aşama tekrarlanır ve tedavi günde bir kere 80 mg olarak düşük bir dozla yeniden başlatılır (ikinci episod için) üçüncü episod için doz günde bir kere 50 mg'a düşürülür (yeni tanı almış hastalar için) ya da tedavi kesilir (imatinib dahil önceki tedaviye karşı dirençli ya da intoleran hastalar için).
Akselere ve Blastik Faz KML ve Ph+ ALL (başlangıç dozu: günde iki kere 70 mg)	ANS < 0.5 x 10 ⁹ /l ve/veya Trombositler < 10 x 10 ⁹ /l	1 Sitopeninin lösemiye bağlı olup olmadığı kontrol edilir (ilik aspirasyonu veya biyopsi). 2 Sitopeni lösemiye bağlı değilse, tedavi ANS ≥ 1.0 x 10 ⁹ /l ve trombositler ≥ 20 x 10 ⁹ /l olana dek kesilip orijinal başlangıç dozu ile tekrar başlatılır. 3 Sitopeni nüksederse, 1. aşama tekrarlanır ve tedavi günde iki kere 50 mg (ikinci episod) ya da günde iki kere 40 mg (üçüncü episod) olan azaltılmış doz ile tekrar başlatılır.

ANS: mutlak nötrofil sayımı

Hematolojik olmayan istenmeyen etkiler:

Eğer SPRYCEL ile ciddi bir non-hematolojik advers reaksiyon gelişirse, olay çözülene kadar tedavi kesilmelidir. Daha sonra, olayın başlangıçtaki şiddetine göre, tedaviye uygun şekilde azaltılmış bir dozda yeniden başlanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği: SPRYCEL ile böbrek fonksiyonları azalmış olan hastalarda herhangi bir klinik çalışma yapılmamıştır (yeni tanı almış kronik faz KML hastaları ile yapılan çalışmaya serum kreatinin konsantrasyonu normal aralığın üst sınırının > 3 katı olan hastalar alınmamış, önceki imatinib tedavisine dirençli ya da intoleran kronik faz KML hastalarında yapılan

çalışmalara da serum kreatinin konsantrasyonu normal aralığın üst sınırının >1.5 katı olan hastalar çalışmalara alınmamıştır). Dasatinibin ve metabolitlerinin renal klerensi < %4 olduğu için, böbrek yetmezliği olan hastalarda total vücut klerensinde bir azalma beklenmez.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif, orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar önerilen başlangıç dozunu alabilirler. Ancak, SPRYCEL karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz bölüm 4.4 ve bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon: SPRYCEL'in 18 yaşından küçük çocuklarda ve adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır. (bkz bölüm 5.1).

Geriatrik popülasyon: Bu hastalarda klinik bakımdan önem taşıyan yaşa bağlı herhangi bir farmakokinetik fark gözlenmemiştir. Yaşlılarda herhangi bir spesifik doz tavsiyesine gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

Dasatinib monohidrata veya diğer bileşenlerine karşı alerjisi olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Klinik önemi olan etkileşimler:

Dasatinib sitokrom P450 (CYP)3A4'ün bir substratı ve inhibitörüdür. Dolayısıyla, primer olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilen veya onun aktivitesini düzenleyen tıbbi ürünlerin eşzamanlı uygulanmasında etkileşme potansiyeli vardır (bkz bölüm 4.5).

Dasatinibin CYP3A4'ü kuvvetle inhibe eden tıbbi ürünler (örn., ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, klaritromisin, ritonavir, telitromisin) ile eşzamanlı kullanımı dasatinib etkinliğini arttırabilir. Bu yüzden, SPRYCEL alan hastalarda güçlü bir CYP3A4 inhibitörünün eşzamanlı uygulaması önerilmez (bkz bölüm 4.5).

Dasatinibin CYP3A4'ü indükleyen tıbbi ürünler (örn., deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampisin, fenobarbital ya da St. John's Wort diye de bilinen *Hypericum perforatum* içeren bitkisel preparatlar) ile eşzamanlı kullanımı dasatinib alımını kayda değer oranda azaltıp terapötik başarısızlık riskini potansiyel olarak arttırabilir. Bundan dolayı, SPRYCEL alan hastalara CYP3A4 indüksiyon potansiyeli daha az olan alternatif tıbbi ürünlerin eşzamanlı uygulaması seçici olarak yapılmalıdır (bkz bölüm 4.5).

Dasatinib ile bir CYP3A4 substratının eşzamanlı kullanımı CYP3A4 substratı düzeyini arttırabilir. Dolayısıyla, SPRYCEL'in örneğin astemizol, terfenadin, sisaprid, pimozid, kinidin, bepridil ya da ergot alkaloidleri (ergotamin, dihidroergotamin) gibi terapötik indeksi dar olan CYP3A4 substratları ile eşzamanlı uygulaması dikkat gerektirir (bkz bölüm 4.5).

Dasatinib ile bir histamin-2(H₂) blokörün (örn., famotidin), bir proton pompası inhibitörünün (örn., omeprazol) ya da alüminyum hidroksit/magnezyum hidroksit eşzamanlı kullanımı dasatinib düzeyini azaltabilir. Dolayısıyla H₂ blokörleri ile proton pompası inhibitörleri önerilmez. Alüminyum hidroksit/magnezyum hidroksit ürünleri ise dasatinibden 2 saat önce veya 2 saat sonra uygulanmalıdır (bkz bölüm 4.5).

Önemli istenmeyen ilaç reaksiyonları

Myelosupresyon: SPRYCEL tedavisi anemi, nötropeni ve trombositopeni ile ilişkilendirilmektedir. Bu belirtiler, ileri faz KML veya Ph+ ALL hastalarında kronik faz KML hastalarında olduğundan daha sık görülür. İlk iki ay her hafta tam kan sayımı yapılmalı, daha sonra aylık olarak veya klinik olarak endike olması halinde daha sık aralıklarla devam edilmelidir. Myelosupresyon genellikle geri dönüşümlü olmuş ve SPRYCEL geçici olarak kesilerek ya da dozu azaltılarak tedavi edilmiştir (bkz bölüm 4.2 ve 4.8).

Önceki imatinib tedavisine dirençli ya da intoleran kronik faz KML hastalarında yapılan bir Faz III doz optimizasyon çalışmasında, günde bir kere 100 mg ile tedavi edilen hastalarda günde iki kere 70 mg ile tedavi edilen hastalardan daha düşük sıklıkta grade 3 ya da 4 myelosupresyon bildirilmiştir.

Kanama: Yeni tanı almış kronik faz KML hastalarındaki Faz III çalışmasında dasatinib alan bir hastaya (<1%) karşın imatinib alan 2 hasta (1%) grade 3 veya 4 kanama geliştirmiştir. Önceki imatinib tedavisine dirençli ya da intoleran hastalar ile yapılan klinik çalışmalarda hastaların <%1'inde ciddi merkezi sinir sistemi (MSS) kanaması görülmüştür. Sekiz vaka fatal olmuş ve bunlardan 6'sı CTC (Common Toxicity Criteria) grade 4 trombositopeni ile ilişkilendirilmiştir. Önceki imatinib tedavisine dirençli ya da intoleran hastaların %4'ünde ciddi gastrointestinal kanama görülmüş ve genellikle ilacın kesilmesi ve transfüzyon gerekmiştir. Önceki imatinib tedavisine dirençli ya da intoleran hastaların %2'sinde başka grade 3 veya 4 kanamalar ortaya çıkmıştır. Bu hastalarda kanamaya bağlı olayların çoğu tipik olarak grade 3 veya 4 trombositopeni ile ilişkilidir (bkz bölüm 4.8). Buna ek olarak, *in vitro* ve *in vivo* platelet tayinleri SPRYCEL tedavisinin platelet aktivasyonunu reversibl olarak etkilediğini önermektedir.

Trombosit fonksiyonlarını inhibe eden tıbbi ürünler veya antikoagülanlar alan hastalar başlangıç SPRYCEL klinik çalışmalarına dahil edilmemiştir. Takip eden çalışmalarda, eğer hastanın trombosit sayısı > 50.000 mm³ -75.000 mm³ ise antikoagülanların, asetilsalisilik asit ve non steroid al antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) SPRYCEL ile eşzamanlı kullanımına izin verilmiştir. Hastaların trombosit fonksiyonlarını inhibe eden tıbbi ürünler ya da antikoagülanlar alması gereken durumlarda dikkatli olmak gerekir.

Sıvı retansiyonu: SPRYCEL sıvı retansiyonu ile ilişkilidir. Yeni tanı almış kronik faz KML hastalarında yapılan Faz III klinik çalışmada dasatinib ve imatinib tedavi gruplarında 2'ser hastada (1%) grade 3 veya 4 sıvı retansiyonu bildirilmiştir (bkz bölüm 4.8). Önceki imatinib tedavisine dirençli ya da intoleran hastalarda yapılan klinik çalışmalarda sırası ile hastaların %7'sinde ve %2'sinde bildirilen grade 3 veya 4 plevral ve perikardiyal efüzyon dahil, hastaların %11'inde grade 3 veya 4 sıvı retansiyonu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda hastaların <%1'inde grade 3 veya 4 karında sıvı toplanması (asit) ve yaygın ödem ile hastaların <%1'inde grade 3 veya 4 pulmoner ödem bildirilmiştir.

Örneğin dispne ya da kuru öksürük gibi plevral efüzyonu düşündüren semptomlar geliştiren hastalar göğüs röntgeni ile değerlendirilmelidir. Ciddi plevral efüzyon torasentez ve oksijen tedavisi gerektirebilir. Sıvı retansiyonu olayları tipik olarak diüretik ve kısa steroid kürleri dahil destekleyici tedavi önlemleri ile iyileştirilmiştir. SPRYCEL'in yaşlılardaki güvenilirlik profili gençlerdeki benzer olmakla birlikte, 65 yaş ve üstü hastalarda sıvı retansiyonunun ve dispne görülme olasılığı daha yüksek olduğundan, bu hastalar yakından izlenmelidir. Faz III doz optimizasyon çalışmalarında günde bir kere doz uygulamasında günde iki kere 70 mg doz uygulamasına oranla daha düşük sıklıkta sıvı retansiyonu rapor edilmiştir (bkz bölüm 4.8).

QT Uzaması: *In vitro* veriler dasatinibin kardiyak ventriküler repolarizasyonu (QT aralığı) uzatma potansiyeli olduğunu göstermektedir (bkz bölüm 5.3). Yeni tanı almış kronik faz KML hastalarında yapılan Faz III çalışmada, dasatinib ile tedavi edilen 258 hastadan ve imatinib ile tedavi edilen 258 hastadan oluşan her iki tedavi grubundaki 1'er hastada (<1%) QTc uzaması advers reaksiyon olarak bildirilmiştir. Başlangıca göre QTcF'teki medyan değişiklikler dasatinib ile tedavi edilen hastalarda 3.0 milisaniye, buna karşın imatinib ile tedavi edilen hastalarda 8.2 milisaniye idi. Her iki tedavi grubundaki 1'er hastada (<1%) >500 milisaniye QTcF bildirilmiştir. SPRYCEL ile tedavi edilen 865 lösemi hastasında yapılan Faz II klinik çalışmalarda QTc aralığında başlangıçtan olan ortalama değişiklik, Fridericia metodu (QTcF) ile, 4 – 6 milisaniyeydi; başlangıçtan itibaren bütün ortalama değişikliklerin üst %95 güven aralıkları < 7 milisaniye olmuştur (bkz kısım 4.8).

Önceki imatinib tedavisine dirençli veya intoleran hastalarda yapılan klinik çalışmalarda SPRYCEL alan 2182 hastadan ondördünde advers olay olarak QTc uzaması bildirilmiştir. Yirmibir hastada (< %1) > 500 milisaniye QTcF bildirilmiştir.

QTc uzaması olan veya bunu geliştirebilecek durumdaki hastalarda SPRYCEL dikkatli uygulanmalıdır. Hipokalemi veya hipomagnesemili, konjenital uzun QT sendromlu, anti-aritmik ilaçlar alan veya QT uzamasına yol açan başka tıbbi ürünler alan ya da kümülatif yüksek doz antrasiklin tedavisi gören hastalar buna dahildir. SPRYCEL uygulamadan önce hipokalemi veya hipomagnesemi düzeltilmelidir.

Kardiyak advers reaksiyonlar: Dasatinib, aralarında daha önce kardiyak hastalık hikayesi olan hastaların da bulunduğu 519 yeni tanı almış kronik faz KML hastası ile yapılan randomize bir çalışmada incelenmiştir. Konjestif kalp yetmezliği/ kardiyak fonksiyon bozukluğu ve fatal miyokard infarktüsü gibi kardiyak advers reaksiyonlar dasatinib tedavisi alan hastalarda rapor edilmiştir. Kardiyak advers olaylar, kardiyak hastalıklar ilgili hikayesi veya risk faktörü olan hastalarda daha yaygındır. Kardiyak hastalık risk faktörü veya hikayesi olan hastalar kardiyak disfonksiyon bulgu ve semptomları açısından dikkatlice izlenmeli ve uygun şekilde değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir.

Kontrol edilemeyen ya da anlamlı kardiyovasküler hastalığı olan hastalar klinik çalışmalara alınmamıştır.

Pulmoner arter hipertansiyonu (PAH):

Pazarlama sonrası raporlarda (bkz kısım 4.8) dasatinib tedavisi ile bağlantılı olarak sağ kalp kateterizasyonu ile konfirme edilen pre-kapiler pulmoner arter hipertansiyonu (PAH) bildirilmiştir. Bu vakalarda PAH dasatinib tedavisine başlandıktan sonra bildirilmiştir ve bir yıldan daha uzun süren tedavileri de içermektedir.

Dasatinib tedavisine başlamadan önce hastalar altta yatan kardiyopulmoner hastalık bulgu ve semptomları açısından değerlendirilmelidir. Kardiyak hastalık semptomları ile gelen her hastaya tedavi başlangıcında ekokardiyografi yapılmalı ve kardiyak ya da pulmoner hastalık risk faktörleri bulunan hastalarda yapılması düşünülmelidir. Dasatinibe başlandıktan sonra dispne ve bitkinlik geliştiren hastalar plevral efüzyon, pulmoner ödem, anemi, akciğer infiltrasyonu dahil yaygın etiyojiler açısından değerlendirilmelidir. Hematoloji – dışı advers reaksiyonların tedavisi önerilerine göre (bkz kısım 4.2) bu değerlendirme yapılırken dasatinib dozu azaltılmalı ya da tedaviye ara verilmelidir. Doz azaltılarak veya ara verilerek bir iyileşme sağlanamıyorsa ya da hiçbir açıklama getirilemiyorsa, PAH teşhisi düşünülmelidir. Tanı koymak için standart uygulama rehberine göre hareket etmelidir. Eğer PAH konfirme edilirse, dasatinib tamamen kesilmelidir. Standart uygulama rehberine göre takip edilmelidir. Dasatinib

tedavisi kesildikten sonra dasatinib ile PAH geliştiren hastaların hemodinamik ve klinik parametrelerinde düzelme gözlenmiştir.

Laktoz: Bu tıbbi ürünün 100 mg'lık günlük dozu 135 mg ve 140 mg'lık günlük dozu 189 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Dasatinibin plazma konsantrasyonlarını arttırabilen aktif maddeler:

In vitro çalışmalar dasatinibin bir CYP3A4 substratı olduğunu göstermektedir. Dasatinib ile CYP3A4'ü kuvvetle inhibe eden tıbbi ürünlerin (örn., ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, klaritromisin, ritonavir, telitromisin) eşzamanlı kullanımı dasatinib kan düzeyini arttırabilir. Dolayısıyla, SPRYCEL alan hastalarda kuvvetli bir CYP3A4 inhibitörünün sistemik uygulaması önerilmez.

In vitro deneylere göre, dasatinib; klinik olarak önemli konsantrasyonlarda, plazma proteinlerine yaklaşık %96 oranında bağlanır. Dasatinibin proteinlere bağlanan diğer tıbbi ürünler ile olan etkileşimini değerlendirmek için herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Yer değiştirme (displacement) potansiyeli ve klinik önemi bilinmemektedir.

Dasatinibin plazma konsantrasyonlarını düşürebilen aktif maddeler:

Güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisin 8 akşam üstüste 600 mg uygulandıktan sonra dasatinib uygulandığı zaman, dasatinibin EAA'ı %82 azalmıştır. Keza CYP3A4 aktivitesini indükleyen başka tıbbi ürünler de (örn., deksametazon, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital veya St. John's Wort olarak da bilinen *Hypericum perforatum* içeren bitkisel preparatlar) metabolizmayı arttırarak dasatinibin plazma konsantrasyonlarını düşürebilirler. Dolayısıyla, güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile SPRYCEL'in eşzamanlı kullanımı tavsiye edilmez. Rifampisin'in ya da başka CYP3A4 indükleyicisinin endike olduğu hastalarda, enzim indüksiyonu daha az olan tıbbi ürünler kullanılmalıdır.

Histamin-2 antagonistleri ve proton pompası inhibitörleri:

Gastrik asit sekresyonunun H₂ antagonistleri ya da proton pompası inhbitorleri (örn., famotidin ve omeprazol) ile uzun süreli supresyonunun dasatinib alımını azaltma olasılığı vardır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir tek doz çalışmasında tek doz SPRYCEL'den 10 saat önce famotidin uygulandığı zaman dasatinib alımı %61 azalmıştır. SPRYCEL tedavisi alan hastalarda H₂ antagonistleri ya da proton pompası inhibitörleri yerine antasit kullanımı düşünölmelidir (bkz bölüm 4.4).

Antasitler:

Nonklinik veriler dasatinibin solubilitésinin pH'a bağlı olduğunu kanıtlamaktadır. Sağlıklı gönüllülerde alüminyum/magnezyum hidroksidin SPRYCEL ile eşzamanlı kullanımı sonucu tek doz SPRYCEL'in EAA'ı %55 ve C_{max}'ı %58 azalmıştır. Ancak antasitler tek doz SPRYCEL'den 2 saat önce uygulandığı zaman SPRYCEL'in konsantrasyonunda ya da alımında önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu durumda, antiasitler SPRYCEL'den en geç 2 saat önce veya 2 saat sonra uygulanabilir (bkz bölüm 4.4).

SPRYCEL'in plazma konsantrasyonlarını değiştirebileceği aktif maddeler:

Dasatinibin ve bir CYP3A4 substratının eş zamanlı kullanımı CYP3A4 substratı kan düzeyini arttırabilir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada 100 mg'lık tek bir SPRYCEL dozu bir CYP3A4 substratı olduğu bilinen simvastatinin EAA ve C_{maks} alımını sırasıyla %20 ve %37 arttırmıştır. Bu etkinin multipl dasatinib dozlarından sonra daha fazla olduğu görölmüştür. Dolayısıyla, terapötik indekslerinin dar olduğu bilinen CYP3A4 substratları (örn., astemizol,

terfenadin, sisaprid, pimozid, kinidin, bepridil veya ergot alkaloidleri (ergotamin, dihidroergotamin) SPRYCEL alan hastalarda dikkatli uygulanmalıdır (bkz bölüm 4.4).
In vitro veriler örneğin glitazonlar gibi CYP2C8 substratları ile potansiyel etkileşme riski olduğunu göstermektedir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

SPRYCEL'in sperm üzerindeki potansiyel etkileri incelenmemiştir. Cinsel olarak aktif erkek ya da kadın hastalar SPRYCEL ile tedavi görürken yeterli kontrasepsiyon kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi:

Dasatinib monohidratın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

SPRYCEL, kesinlikle gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Eğer SPRYCEL gebelikte kullanılırsa fetusun karşı karşıya bulunduğu potansiyel risk hastaya bildirilmelidir.

Laktasyon dönemi:

Dasatinib monohidratın insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Bu nedenle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez.

SPRYCEL ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite:

Dasatinib monohidratın sperm sayısı, fonksiyonu ve fertilite üzerine potansiyel etkisi çalışılmamıştır.

Dasatinib monohidratın sperm üzerindeki etkisi bilinmemektedir, dolayısıyla cinsel yönden aktif olan hem erkekler hem de kadınlar, tedavi süresince etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdırlar.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ya da makine kullanımı ile ilişkili performansı konu alan herhangi bir araştırma yapılmamıştır.

Dasatinib sersemlik ya da görme bulanıklığına sebep olabileceğinden, hastalar araç ve makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

a. Güvenlilik profilinin özeti

SPRYCEL ile tedavi edilen yeni tanı almış kronik faz KML hastalarında en sık rapor edilen advers reaksiyonlar sıvı retansiyonu (plevral efüzyon dahil), diyare, baş ağrısı, deri döküntüleri ve kas - iskelet ağrısı olmuştur. Önceki imatinib tedavisine direnç veya intolerans geliştirip SPRYCEL ile tedavi edilen hastalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar sıvı retansiyonu (plevral efüzyon dahil), diyare, deri döküntüleri, baş ağrısı, kanama, yorgunluk, bulantı, dispne, kas - iskelet ağrısı, enfeksiyon, kusma, öksürük, karın ağrısı ve pireksi olmuştur.

Önceki imatinib tedavisine direnç ya da intolerans geliştirip SPRYCEL ile tedavi edilen hastaların %5'inde ilaca bağlı febril nütropeni bildirilmiştir.

SPRYCEL tedavisi anemi, nütropeni ve trombositopeni ile ilişkilendirilmektedir. Bu belirtiler, ileri faz KML veya Ph+ ALL hastalarında kronik faz KML hastalarında olduğundan daha sık görülür (bkz. bölüm 4.4)

b. Advers reaksiyonların özeti

Laboratuvar anormallikleri hariç, SPRYCEL klinik çalışmalarında ve pazarlama sonrası deneyimde hastalarda aşağıdaki istenmeyen etkiler rapor edilmiştir. Bu reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve sıklığa göre bildirilmiştir. Sıklıklar şöyle tanımlanır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ilâ $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ilâ $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ilâ $< 1/1,000$); bilinmiyor (eldeki pazarlama sonrası verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık gruplamasında, istenmeyen etkiler azalan şiddete göre gösterilmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın : enfeksiyon (bakteriyel, viral, fungal, spesifiye edilmemiş)

Yaygın: pnömoni (bakteriyel, viral ve fungal dahil), üst solunum yolu enfeksiyonu/enflamasyonu, herpes viral enfeksiyonu, enterokolit enfeksiyonu, sepsis (yaygın olmayan fatal sonuç raporları dahil),

İyi huylu, kötü huylu ve spesifik olmayan neoplazmlar (kistler ve polipler dahil)

Yaygın olmayan: tümör lizis sendromu

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Yaygın: febril nütropeni, pansitopeni

Seyrek: saf kırmızı hücre aplazisi

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: hipersensitivite (eritema nodosum dahil)

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: anoreksi, iştah rahatsızlıkları, hiperürisemi

Yaygın olmayan: hipoalbüminemi

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: insomnia, depresyon

Yaygın olmayan: anksiyete, konfüzyonel durum, labil duygulanım, libido azalması

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: baş ağrısı

Yaygın: nöropati (periferik nöropati dahil), sersemlik, tat alma bozukluğu, somnolans

Yaygın olmayan: MSS kanaması^a, senkop, tremor, amnezi

Seyrek: serebrovasküler olay, geçici iskemik atak, konvülsiyon, optik nevrit, VII. sinir felci

Göz bozuklukları

Yaygın: görme bozukluğu (bulanık görme ve görüş keskinliğinde azalma dahil), kuru göz

Yaygın olmayan: konjunktivit,

Seyrek: görme kusuru

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın: tinnitus

Yaygın olmayan: vertigo

Kardiyak bozuklukları

Yaygın: konjestif kalp yetmezliği/kardiyak fonksiyon bozukluğu^b, perikardiyal efüzyon, aritmi (taşikardi dahil), palpitasyonlar

Yaygın olmayan: miyokard enfarktüsü(sonucu fatal olanlar dahil), elektrokardiyogramda QT uzaması, perikardit, ventriküler aritmi (ventriküler taşikardi dahil), anjina pektoris, kardiyomegali

Seyrek: kor pulmonale, miyokardit, akut koroner sendrom

Bilinmiyor: atriyal fibrilasyon/atriyal flutter

Vasküler bozukluklar

Çok yaygın: hemoraji^c

Yaygın: hipertansiyon, ateş basması

Yaygın olmayan: hipotansiyon, tromboflebit

Seyrek: livedo retikularis

Bilinmiyor: tromboz/emboli(pulmoner emboli ve derin ven trombozu dahil)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediasten hastalıkları

Çok yaygın : plevral efüzyon, dispne, öksürük

Yaygın: pulmoner ödem, pulmoner hipertansiyon, akciğer infiltrasyonu, pnömoni

Yaygın olmayan: bronkospazm, astım

Seyrek: akut sıkıntılı solunum sendromu

Bilinmiyor: intersitisyel akciğer hastalığı, pulmoner arter hipertansiyonu*

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: diyare, kusma, bulantı, abdominal ağrı

Yaygın: gastrointestinal kanama, kolit (nötropenik kolit dahil), gastrit, mukozal enflamasyon (mukozit, stomatit dahil), dispepsi, konstipasyon, karında gerginlik, oral yumuşak doku bozukluğu

Yaygın olmayan: pankreatit, üst gastrointestinal ülser, özofajit, karında sıvı toplanması (asit), anal fissür, disfaji

Seyrek : Protein kaybettiren gastroenteropati, ileus

Bilinmiyor: fatal gastrointestinal hemoraji

Hepato-biliyer bozukluklar

Yaygın olmayan: hepatit, kolesistit, kolestaz

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Çok yaygın : deri döküntüsü^d

Yaygın: alopesi, dermatit (eczema dahil), pruritus, akne, deride kuruluk, ürtiker, hiperhidrozis

Yaygın olmayan: akut febril nötrofilik dermatoz, fotosensitivite, pigmentasyon bozukluğu, pannikülit, deri ülseri, büllöz durumlar, tırnak bozukluğu, palmar-plantar eritrodizestezi sendromu

Kas-iskelet ve bağ doku bozuklukları

Çok yaygın: Kas-iskelet ağrısı

Yaygın: artralji, miyalji, kas zayıflığı, kas ve iskelet katılığı, kas spazmı

Yaygın olmayan: rabdomiyoliz, tendonit, kas enflamasyonu

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Yaygın olmayan: böbrek yetmezliği, sık idrara çıkma, proteinüri

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Yaygın olmayan: jinekomasti, düzensiz menstrüasyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın : sıvı retansiyonu, yorgunluk, yüzeysel ödem^c, pireksi

Yaygın: asteni, ağrı, göğüs ağrısı, genel ödem, titremeler

Yaygın olmayan: malez, sıcağa dayanıksızlık

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Yaygın: ezik/çürük

Laboratuvar bulguları

Yaygın: ağırlık azalması, ağırlık artışı

Yaygın olmayan: kan kreatin fosfokinazda artış

- ^a Serebral hematoma, serebral hemoraji, ekstradural hematoma, intrakraniyal hemoraji, hemorajik inme, subaraknoid hemoraji, subdural hematoma ve subdural hemoraji dahil
- ^b Ventriküler disfonksiyon, kardiyak yetmezlik, konjestif kardiyak yetmezlik, kardiyomyopati, konjestif kardiyomyopati, diyastolik disfonksiyon, ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve ventriküler yetmezlik dahil.
- ^c Gastrointestinal kanama ve MSS kanaması hariçtir; bu istenmeyen yan etkiler sırasıyla gastrointestinal bozukluklar ve sinir sistemi bozuklukları sistem organ sınıfı altında bildirilmiştir.
- ^d İlaç erüpsiyonu, eritem, eritema multiforme, eritrozis, eksfoliyatif döküntü, yaygın eritem, fungal döküntü, yaygın eritem, genital döküntü, sıcak döküntü, milia, döküntü, eritematöz döküntü, foliküler döküntü, genel döküntü, maküler döküntü, makulo-papüler döküntü, papüler döküntü, pruritik döküntü, püstüler döküntü, veziküler döküntü, deride eksfoliyasyon, deride irritasyon ve vezikülöz ürtiker dahil.
- ^e Kulak şişmesi, konjunktival ödem, genital ödem, ağız ödemi, periferik ödem, göz ödemi, gözde şişme, göz kapağı ödemi, yüz ödemi, genital şişlik, gravitasyonel ödem, yara yeri ödemi, dudak ödemi, lokalize ödem, maküler ödem, orbital ödem, penis ödemi, periorbital ödem, çukurlaşan ödem, skrotal ödem, deride şişlik, yüzde şişkinlik ve dilde ödem dahil.

*** Pulmoner arter hipertansiyonu (PAH):**

Dasatinib tedavisi alırken PAH bildirilen hastalar sıklıkla konkomitant ilaçlar almaktaydı veya altta yatan malign hastalığın yanı sıra komorbiditeleri de vardı. PAH tanısı alan bazı hastalarda, dasatinib tedavisi kesildikten sonra, hemodinamik ve klinik parametrelerde iyileşmeler olduğu görülmüştür.

Biyokimya:

Yeni tanı konmuş Kronik faz KML hastalarının < %1'inde grade 3 veya 4 transaminaz, kreatinin ve bilirubin artışları; % 4'ünde grade 3 veya 4 hipofosfatemi artışı rapor edilmiştir. Fakat ileri evre KML ve Ph+ ALL hastalarında %1 ilâ 7 sıklığında artışlar bildirilmiştir. Genelde doz azaltılarak veya kesilerek tedavi edilmiştir. Faz III doz optimizasyon çalışmalarında, kronik faz KML hastalarının ≤%1'inde, dört tedavi grubunda da benzer şekilde düşük insidanslı grade 3 veya 4 transaminaz ya da bilirubin artışları bildirilmiştir.

c. Diğer özel popülasyonlar

SPRYCEL'in yaşlılardaki güvenilirlik profili daha genç popülasyonunkine benzer olmakla birlikte, 65 yaşında ve daha yaşlı hastaların sıvı retansiyonu ve dispne geliştirme olasılıkları daha fazla olduğundan yakından izlenmeleri gerekir (bkz bölüm 4.4).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

SPRYCEL doz aşımı deneyimi klinik çalışmalarındaki izole vakalar ile sınırlıdır. Bir hafta boyunca günde 280 mg'lık bir doz aşımı iki hastada bildirilmiştir ve her iki hastanın da trombosit sayılarında belirgin bir azalma olmuştur. SPRYCEL grade 3 veya 4 myelosupresyon ile bağlantılı bulunduğundan (bkz bölüm 4.4), önerilen dozajdan fazlasını alan hastalar myelosupresyon açısından yakından gözlemlenmeli ve uygun destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Protein kinaz inhibitörü
ATC kodu: L01XE06

Dasatinib c-KIT, efrin (EPH), reseptör kinazlar ve PDGFβ reseptörü dahil bir takım başka seçilmiş onkogen kinazlar ile birlikte BCR-ABL kinaz ile SRC ailesi kinazlarının aktivitesini inhibe eder. Dasatinib potensini 0.6-0.8 nM'de gösteren güçlü bir subnanomolar BCR-ABL kinaz inhibitörüdür. BCR-ABL enziminin hem inaktif hem de aktif konformasyonuna bağlanır.

İmatinibe duyarlı ve dirençli hastalık değişkenleri olan lösemi hücresi serilerinde dasatinib *in vitro* olarak aktiftir. Bu klinik olmayan çalışmalar dasatinibin aşırı BCR-ABL ekspresyonundan, BCR-ABL kinaz parça mutasyonlarından, SRC ailesi kinazları (LYN, HCK) içeren alternatif sinyal yollarının aktivasyonundan, ve çoklu ilaç direnç (MDR) geninin aşırı ekspresyonundan kaynaklanan imatinib direncini yenebileceğini göstermektedir. Bundan başka, dasatinib SRC ailesi kinazlarını subnanomolar konsantrasyonda inhibe eder.

In vivo, fare veya sıçan KML modellerinin kullanıldığı ayrı deneylerde dasatinib kronik KML'nin blastik faza progresyonunu engellemiş ve merkezi sinir sistemi dahil farklı yerlerde büyüyen, hastalardan elde edilmiş KML hücresi serilerini taşıyan farelerde sağkalımı uzatmıştır.

Klinik çalışmalar:

Klinik çalışmalarda toplam 2,440 hasta değerlendirilmiştir; bunların % 23'ü ≥ 65 yaşında ve % 5'i ≥ 75 yaşında idi.

Kronik Faz KML – Yeni Tanı

Kronik faz KML yeni tanı almış yetişkin hastalarda uluslararası açık etiketli, çok merkezli, randomize, karşılaştırmalı bir Faz III çalışma yapılmıştır.

259'u SPRYCEL'e ve 260'ı imatinibe olmak üzere toplam 519 hasta randomize edilmiştir. Başlangıç özellikleri, iki tedavi grubu arasında iyi dengelenmişti.

Minimum 12 aylık takip süresinde SPRYCEL grubuna randomize edilen hastaların % 85'i ve imatinib grubuna randomize edilen hastaların % 81'i ilk seçenek tedavilerini almaktaydı. Hastalık progresyonuna bağlı olarak tedaviyi bırakma oranları SPRYCEL ile tedavi edilen hastalarda % 3, imatinib ile tedavi edilen hastalarda % 5 olmuştur. Etkililik sonuçları Tablo 2'de verilmiştir. Tedavinin ilk 12 ayı içinde SPRYCEL grubunda cCCyR elde eden hasta oranı imatinib grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir.

SPRYCEL'in etkililiği yaş, cinsiyet ve başlangıç Hasford Skoru dahil farklı alt gruplarda devamlı olarak kanıtlanmıştır.

Tablo 2 :Yeni Teşhis Konmuş Kronik Faz KML Hastalarında Etkililik Sonuçları (12 aylık veriler)

	SPRYCEL n=259	İmatinib n=260	p-değeri
Yanıt oranı (95% GA)			
12 Ayda Sitogenetik Yanıt			
cCCyR ^a	76.8% (71.2-81.8)	66.2% (60.1-71.9)	p<0.007*
CCyR ^b	85.3% (80.4-89.4)	73.5% (67.7-78.7)	-
Majör Moleküler Yanıt^c	52.1% (45.9-58.3)	33.8% (28.1-39.9)	p<0.00003*
Risk Oranı (99.99% GA)			
cCCyR'a kadar geçen süre	1.55 (1.0-2.3)		p<0.0001*
MMR'a kadar geçen süre	2.01 (1.2-3.4)		p<0.0001*
cCCyR süresi	0.7 (0.4-1.4)		p<0.035*

^aKonfirme tam sitogenetik yanıt (cCCyR) birbirini izleyen iki ölçümde alınan yanıt olarak tanımlanır (en az 28 gün arayla).

^bTam Sitogenetik yanıt (CCyR) tek bir sitogenetik kemik iliği değerlendirmesine dayanır.

^cMajör moleküler yanıt (herhangi bir zamanda) uluslararası skalaya göre standartize edilmiş periferik kan örneklerinde RQ-PCR ile BCR-ABL oranlarının ≤0.1% olması şeklinde tanımlanmıştır.

*Hasford Skoru'na göre ayarlanmış ve istatistiksel önemi önceden belirlenmiş nominal bir önem düzeyine göre gösterilmiştir.

GA = güven aralığı

CCyR'ları konfirme olan hastalarda cCCyR'a kadar geçen medyan süre SPRYCEL grubunda 3.1 ay, imatinib grubunda 5.6 ay olmuştur. MMR veren hastalarda MMR'a kadar geçen medyan süre SPRYCEL grubunda 6.3 ay, imatinib grubunda 9.2 ay olmuştur. SPRYCEL ve imatinib gruplarında MMR oranları sırasıyla 3 ayda 8% ve 0.4%, 6 ayda 27% ve 8%, 9 ayda 39% ve 18% ve 12 ayda 46% ve 28% olup bunlar da primer sonlandırma kriterine uygundur.

Tahmin edilen 12 aylık PFS oranı dasatinib grubunda 96.4% (GA 94.1% - 98.7%), imatinib grubunda 96.7%dir (GA 94.4% -99.0%). Akselere ya da blast faza geçiş dasatinib (n = 5; 1.9%) ile tedavi edilen hastalarda imatinib ile tedavi edilen hastalardan (n = 9; 3.5%) daha seyrek olarak gerçekleşmiştir. Dasatinib ve imatinib ile tedavi edilen vakalardaki tahmini 12 aylık sağkalım oranları sırasıyla 97.2% (GA: 95.2% - 99.3%) ve 98.8 (GA: 97.4% - 100%) olmuştur.

Yeni kronik faz CML tanısı konmuş hastalarla yürütülen faz III çalışmasında, dasatinib veya imatinib tedavileri kesilen hastalardan alınan kan örneklerinde BCR-ABL sekansı yapılmıştır. Dasatinib alan hastalarda T315I, F317I/L ve V299L mutasyonları saptanmıştır. In vitro verilere göre, dasatinib, imatinib ve nilotinib T315I mutasyonuna karşı aktif görünmemektedir.

SPRYCEL ile tedavi edilen hastaların çoğunluğu zaman zaman advers reaksiyon geliştirmiştir. Reaksiyonların çoğu hafif ilâ orta şiddette seyretmiştir.

Yeni tanı almış kronik faz KML hastaları ile yapılan Faz III çalışmada SPRYCEL ile tedavi edilen hastaların 5%'i ve imatinib ile tedavi edilen hastaların 4%'ü advers reaksiyonlar nedeni ile tedaviyi bırakmıştır. Önceki imatinib tedavisine direnç ya da intolerans geliştiren hastalarda advers reaksiyon nedeni ile tedaviyi bırakma oranları şöyledir: kronik faz KML hastalarının

%15'inde, akselere faz KML hastalarının %16'sında, myeloid blastik faz KML hastalarının %15'inde ve lenfoid blastik faz KML ya da Ph+ ALL hastalarının %8'inde tedavi kesilmiştir.

İmatinibi tolere edemeyen kronik faz KML hastalarının çoğu SPRYCEL tedavisini tolere edebilmiştir. Kronik faz KML'de yürütülen klinik çalışmalarda imatinib'i tolere edemeyen 215 hastanın 10'u daha önceki imatinib deneyiminde olduğu gibi SPRYCEL ile birlikte aynı grade 3 ya da 4 non-hematolojik toksisite göstermiştir; 10 hastanın 8'i doz azaltılması ile SPRYCEL tedavilerine devam edebilmişlerdir.

Yeni tanı almış kronik faz KML hastalarının en az 10%'unda rapor edilen advers reaksiyonların (laboratuvar anomalileri hariç) karşılaştırmalı sıklıkları sunulmuştur.

Kronik faz KML teşhisi yeni konan, SPRYCEL tedavisi uygulanan ve grade 3 ya da 4 myelosupresyon geliştiren hastalar genellikle doza verilen kısa süreli araları takiben iyileşmiş, hastaların 1.6%'sı tedaviyi azaltmış ve/veya tamamen bırakmıştır.

Kronik faz KML – Önceki İmatinib Tedavisine Direnç ya da İntolerans

İmatinibe dirençli ya da intoleransı olan hastalarda iki klinik çalışma yürütülmüştür; bu çalışmalardaki primer etkinlik sonlandırma kriteri Majör Sitogenetik Yanıtı (MCyR):

1- 400 ya da 600 mg imatinib ile başlangıç tedavileri başarısız olan hastalarda açık etiketli, randomize, karşılaştırmalı olmayan çok merkezli bir çalışma yürütülmüştür. Hastalara randomize olarak (2:1) ya dasatinib (günde iki kere 70 mg) ya da imatinib (günde iki kere 400 mg) verilmiştir. Genel hasta popülasyonunun %93'ü önceden imatinibe tam hematolojik yanıt (CHR) vermiştir. Sırasıyla dasatinib ve imatinib kollarındaki hastalarının %28'inde ve %29'unda önceden imatinibe MCyR görülmüştür.

3 aylık takipte dasatinib kolunda (%36) imatinib kolundakinden (%29) daha sık MCyR görülmüştür. Dasatinib kolundaki hastaların %22'sinde tam sitogenetik yanıt (CCyR) rapor edilmiş ancak imatinib kolunda bu oran yalnızca %8 olarak bildirilmiştir. Daha uzun süreli tedavi ve takiple (medyan 24 ay), çaprazlama öncesi SPRYCEL ile tedavi edilen hastaların %53'ü (%44'ünde CCyR), imatinib ile tedavi edilenlerin %33'ünde (%18'inde CCyR) MCyR'ye ulaşılmıştır. Çalışmaya girmeden önce 400 mg imatinib almış olan hastalar arasında SPRYCEL kolunda hastaların %61'inde, imatinib kolunda hastaların %50'sinde MCyR'ye ulaşılmıştır.

Kaplan-Meier'in tahminlerine dayanarak, 1 yıl MCyR devam ettiren hastaların oranı SPRYCEL (CCyR %97, % 95 GA: [%92-%100]) için %92 (%95 GA: [%85-%100]) ve imatinib (CCyR %100) için %74 olmuştur (95% GA: [%49-%100]). MCyR'yi 18 ay boyunca devam ettiren hastaların oranı SPRYCEL (CCyR %94, %95 GA: [%87-%100]) %90 için (%95 GA: [%82-%98]) ve imatinib (CCyR 100%) için %74'tü (%95 GA: [%49-%100]).

Kaplan-Meier'in tahminlerine dayanarak, 1 yıl boyunca ilerleme olmadan hayatta kalan [progression-free survival (PFS)] hastaların oranı SPRYCEL için %91 (%95 GA: [%85-%97]) ve imatinib için %73 olmuştur (%95 GA: [%54-%91]). İkinci yılda PFS'ye sahip hastaların oranı SPRYCEL için %86 (%95 GA: [%78-%93]) ve imatinib için %65 (%95 GA: [%43-%87]) olmuştur.

Dasatinib kolundaki hastaların toplam %43'ünün ve imatinib kolundakilerin %82'sinin tedavileri başarısız olmuştur; yani, ya hastalıkları ilerlemiştir ya da diğer tedaviye çapraz geçiş yapmışlardır (yanıt alınmadığı, çalışma ilacı tolere edilmediği için vs.)

2- İmatinibe intolerans veya direnç geliştiren (yani, imatinib tedavisi sırasında tedaviye devam etmeyi olanaksız hale getiren önemli toksisite geliştiren hastalar) hastalarda açık etiketli, tek kollu, çok merkezli bir çalışma yürütülmüştür.

Toplam 387 hasta (288'i direnç, 99'u intolerans) günde iki kere 70 mg dasatinib almıştır. Teşhisten tedavinin başlangıcına kadar medyan süre 61 ay idi. Direnç geliştiren hastaların çoğu (%72) >600 mg imatinib almıştı. İmatinibe ilaveten, hastaların %35'i daha önce sitotoksik kemoterapi görmüştü, % 65'i daha önce interferon almıştı ve % 10'una önceden kök hücre transplantasyonu yapılmıştı. Başlangıçta hastaların yüzde otuz sekizinin imatinib direncini oluşturan mutasyonları vardı. SPRYCEL tedavisinin medyan süresi 24 ay olmuş, hastaların %51'i bugüne kadar > 24 ay tedavi edilmiştir. Majör sitogenetik yanıt (MCyR) imatinibe dirençli hastaların %55'inde, imatinib intolerans hastaların %82'sinde gelişmiştir. Minimum 24 ay takip süresinde önceden MCyR gösteren 240 hastanın 21'inde ilerleme olmuş ve medyan MCyR süresine ulaşılmamıştır.

Kaplan-Meier'in tahminlerine dayanarak, hastaların %95'i (%95 GA: [%92-%98]) MCyR'yi 1 yıl boyunca ve %88'i (%95 GA: [%83-%93]) 2 yıl boyunca sürdürmüşlerdir. CCyR'yi 1 yıl boyunca sürdüren hastaların oranı %97 (%95 GA: [%94-%99]) ve 2 yıl sürdüren hastaların %90 (%95 GA: [%86-%95]) olmuştur. Daha önce imatinibe karşı hiç MCyR'ye sahip olmayan imatinib dirençli hastaların (n= 188) % 42'si dasatinib ile MCyR'ye ulaşmıştır.

2.yılda MCyR oranları herhangi bir başlangıç (basal) BCR-ABL mutasyonu, P- bölgesi mutasyonu olan ya da hiç mutasyonu olmayan hastalar arasında benzerlik (sırasıyla %63, %61 ve %62) olmuştur.

İmatinibe dirençli hastalar arasında tahmin edilen PFS oranı 1 yılda %88 (%95 GA: [%84-%92]) ve 2 yılda %75'ti (%95 GA: [%69-%81]). İmatinibi tolere edemeyen hastalar arasında tahmin edilen PFS oranı 1 yılda %98 (%95 GA: [%95-%100]) ve 2 yılda %94 (%95 GA: [%88-%99]) olmuştur.

Akselere Faz KML

İmatinibe dirençli veya intoleran olan hastalarda açık etiketli, tek kollu, çok merkezli bir çalışma yapılmıştır. Toplam 174 hasta (imatinib dirençli: 161, intoleranslı: 13) günde iki kere 70 mg dasatinib almıştır. Teşhisten tedavi başlangıcına kadar geçen medyan süre 82 ay olmuştur. SPRYCEL tedavisinin medyan süresi 14 ay olmuş, hastaların %31'i bugüne kadar > 24 ay tedavi edilmiştir. 24 ayda majör moleküler yanıt oranı %46'dır (Tam sitogenetik yanıtı (CCyR) olan 41 hastada değerlendirilmiştir).

Myeloid Blastik Faz KML

İmatinibe intoleransı veya direnci olan hastalarda açık etiketli, tek kollu, çok merkezli bir çalışma yapılmıştır. Toplam 109 hasta (imatinib direnci: 99, intoleransı: 10) günde iki kere 70 mg dasatinib almıştır. Teşhisten tedavi başlangıcına kadar geçen medyan süre 48 ay olmuştur. SPRYCEL tedavisinin medyan süresi 3.5 ay olmuş, hastaların %12'ü bugüne kadar > 24 ay tedavi edilmiştir. 24 ayda majör moleküler yanıt oranı %68'dir (Tam sitogenetik yanıtı (CCyR) olan 19 hastada değerlendirilmiştir).

Lenfoid Blastik Faz KML ve Ph+ ALL

Daha önceki imatinib tedavisine direnç veya intolerans geliştiren lenfoid blastik faz KML veya Ph+ ALL hastalarında açık etiketli, tek kollu, çok merkezli bir çalışma yapılmıştır. Toplam 48 lenfoid blastik KML hastası (imatinib dirençli: 42, intoleranslı: 6) günde iki kere 70 mg dasatinib almıştır. Teşhisten tedavi başlangıcına kadar medyan 28 ay geçmiştir.

SPRYCEL tedavisinin medyan süresi 3 ay olmuş, bugüne kadar tedavisi > 24 ay süren hasta oranı %2 olmuştur. 24 ayda majör moleküler yanıt oranı %50'dir (Tam sitogenetik yanıtı (CCyR) olan 22 hastada). Ayrıca 46 Ph+ ALL hastası da günde iki kere 70 mg dasatinib almıştır (imatinibe dirençli: 44, intoleranslı: 2). Teşhisten tedavi başlangıcına kadar medyan 18 ay geçmiştir. SPRYCEL tedavisinin medyan süresi 3 ay olup bugüne kadar > 24 ay tedavi edilen hasta oranı %7 olmuştur. 24 ayda majör moleküler yanıt oranı %52'dir (Tam sitogenetik yanıtı (CCyR) olan 25 hastada). Majör hematolojik yanıtların (MaHR) çabuk elde edilmiş olması dikkate değerdir (lenfoid blastik KML hastalarında ilk dasatinib uygulamasından itibaren 35 gün, Ph+ ALL hastalarında ise 55 gün içinde).

SPRYCEL'den sonra kemik iliği transplantı yapılan hastaların sonuçları tam olarak değerlendirilmemiştir.

İmatinibe dirençli veya intoleran olan kronik, akselere ya da myeloid blast faz KML ve Ph+ALL hastalarında Faz III Klinik Çalışmalar

Günde bir kere uygulanan SPRYCEL ile günde iki kere uygulanan SPRYCEL'in etkinliğini değerlendirmek üzere randomize, açık-etiketli iki çalışma yürütülmüştür: Aşağıdaki sonuçlar dasatinib tedavisine başladıktan sonra minimum 24 aylık bir takibe dayanmaktadır.

1- Kronik faz KML çalışmasında, primer sonlandırma kriteri imatinibe dirençli hastalarda MCyR'tır. Başlıca sekonder sonlandırma kriteri imatinibe dirençli hastalarda toplam günlük dozda MCyR'tır. 497'i imatinibe dirençli olan toplam 670 hasta günde bir kere 100 mg, günde bir kere 140 mg, günde iki kere 50 mg ya da günde iki kere 70 mg SPRYCEL grubuna randomize edilmiştir. Medyan tedavi süresi 22 ay olmuştur (aralık <1- 31 ay).

Tüm SPRYCEL tedavi gruplarında etkinlik elde edilmiştir ve primer sonlanım noktasında günde tek doz uygulaması günde iki kere uygulamaya göre (MCyR farkı %1.9; %95 güven aralığı [-%6.8 - %10.6]) kıyaslanabilir bir etkinlik (daha az olmayan) göstermiştir. Etkililik sonuçları Tablo 3 'te açıklanmaktadır.

Tablo 3:**Faz III Doz Optimizasyon Çalışmasında SPRYCEL'in Etkinliği:
Kronik Faz KML**

Tüm Hastalar	Günde bir kere 100 mg n = 167	Günde iki kere 50 mg n = 168	Günde bir kere 140 mg n = 167	Günde iki kere 70 mg n = 168
	İmitabine dirençli hastalar	n=124	n=124	n=123
Hematolojik Yanıt Oranı^{ab} (%)	%95 GA			
CHR	%92 (86-95)	%92 (87-96)	%87 (81-92)	%88 (82-93)
Sitogenetik Yanıt^c (%)				
MCyR				
Bütün hastalar	%63 (56-71)	%61 (54-69)	%63(55-70)	%61 (54-69)
İmatinibe Dirençli Hastalar	%59 (50-68)	%56 (47-65)	%58 (49-67)	%57 (48-66)
CCyR				
Bütün hastalar	%50 (42-58)	%50 (42-58)	%50 (42-58)	%54 (46-61)
İmatinibe Dirençli Hastalar	%44 (35-53)	%42 (33-52)	%42 (33-52)	%48 (39-57)
Majör Moleküler Yanıt^d (%) (%95 GA)				
Bütün Hastalar	%69 (58-79)	%70 (59-80)	%72 (60-82)	%66 (54-76)
İmatinibe Dirençli Hastalar	%72 (58-83)	%69 (54-81)	%63 (48-76)	%64 (50-76)
Sağkalım (% [%95 GA]; Kaplan-Meier Hesaplamaları)				
Progresyonsuz Sağkalım				
1 Yıl				
Bütün Hastalar	%90 (86-95)	%86 (81-92)	%88 (82-93)	%87 (82-93)
İmatinibe Dirençli Hastalar	%88 (82-94)	%84 (77-91)	%86 (80-93)	%85 (78-91)
2 Yıl				
Bütün Hastalar	%80 (73-87)	%76 (68-83)	%75 (67-82)	%76 (68-83)
İmatinibe Dirençli Hastalar	%77 (68-85)	%73 (64-82)	%68 (59-78)	%72 (63-81)
Genel Sağkalım				
1 Yıl				
Bütün Hastalar	%96 (93-99)	%96 (93-99)	%96 (93-99)	%94 (90-98)
İmatinibe Dirençli Hastalar	%94 (90-98)	%95 (91-99)	%97 (93-100)	%92 (87-97)
2 Yıl				
Bütün Hastalar	%91 (86-96)	%90 (86-95)	%94 (90-97)	%88 (82-93)
İmatinibe Dirençli Hastalar	%89 (84-95)	%89 (83-94)	%94 (89-98)	%84 (78-91)

^a SPRYCEL'in ileri faz KML ve Ph+ALL için önerilen başlangıç dozu değildir.(Bkz. bölüm 4.2)

^b Hematolojik yanıt kriterleri (bütün yanıtlar 4 haftadan sonra konfirme edilir.):

THY (kronik KML): lökosit \leq kurum üst sınırı, trombositler $<450,000/mm^3$, periferel kanda blast ya da promyelosit yok, periferel kanda $<5\%$ myelosit artı metamyelosit, periferel kanda bazofil $<20\%$ ve hiç bir ekstramedülar tutulum yok.

^c Sitogenetik yanıt kriterleri: komple (0% Ph+ metafaz) ya da parsiyel ($>0\%$ - 35%). MCyR (0% - 35%) komple ve parsiyel yanıtları kombine eder.

^d Majör moleküler yanıt kriterleri: Periferik kan örneklerinde RQ-PZR ile BCR-ABL/kontrol transkriptin ≤ 0.1 olmasıyla tanımlanır. Moleküler yanıt değerlendirilen hastaların TSY olan alt grubunda değerlendirilmiştir.

GA = güvenlik aralığı ULN = Normal Aralığın Üst Sınırı.

Grade 3 veya 4 miyelosupresyon geliştiren hastalar genellikle doza kısa bir süreliğine ara verildikten ve/veya azaldıldıktan sonra iyileşmiş olup hastaların 5% 'inde tedavi kalıcı olarak bırakılmıştır. Hastaların çoğu daha fazla miyelosupresyon belirtisi görülmeden tedavilerine devam etmişlerdir.

2- İleri faz KML ve Ph+ ALL çalışmasının primer sonlandırma kriteri MaHR'tı. Toplam 611 hasta ya günde bir kere 140 mg ya da günde iki kere 70 mg SPRYCEL grubuna randomize edilmişti. Medyan tedavi süresi yaklaşık 6 aydı (aralık 0.03-31 ay).

Primer etkinlik sonlanım kriterine göre, günde bir kere uygulaması, günde iki kere uygulaması ile karşılaştırılabilir (daha az olmayan) bir etkinlik göstermiştir (MaHR farkı %0.8; %95 güven aralığı [-%7.1-%8.7]). Yanıt oranları Tablo 4'de belirtilmektedir.

Tablo 4: SPRYCEL'in Faz III Doz Optimizasyonu Çalışmasındaki Etkinliği: İleri Faz KML ve Ph+ ALL

	Günde bir kez 140 mg ^a				Günde iki kez 70 mg			
	Akselere (n= 158)	Miyeloid Blast (n= 75)	Lenfoid Blast (n= 33)	Ph+ALL (n= 40)	Akselere (n= 159)	Miyeloid Blast (n= 74)	Lenfoid Blast (n= 28)	Ph+ALL (n= 44)
MaHY^a (%95 GA)	%66 (59-74)	%28 (18-40)	%42 (26-61)	%38 (23-54)	%68 (60-75)	%28 (19-40)	%32 (16-52)	%32 (19-48)
THY^a (%95 GA)	%47 (40-56)	%17 (10-28)	%21 (9-39)	%33 (19-49)	%52 (44-60)	%18 (10-28)	%14 (4-33)	%25 (13-40)
NEL^a (%95 GA)	%19 (13-26)	%11 (5-20)	%21 (9-39)	%5 (1-17)	%16 (11-23)	%11 (5-20)	%18 (6-37)	%7 (1-19)
MSY^b (%95 GA)	%39 (31-47)	%28 (18-40)	%52 (34-69)	%70 (54-83)	%43 (35-51)	%30 (20-42)	%46 (28-66)	%52 (37-68)
TSY (%95 GA)	%32 (25-40)	%17 (10-28)	%39 (23-58)	%50 (34-66)	%33 (26-41)	%23 (14-34)	%43 (25-63)	%39 (24-55)

^a SPRYCEL'in ileri faz KML ve Ph+ALL için önerilen başlangıç dozu değildir.(Bkz. bölüm 4.2)

^b Hematolojik yanıt kriterleri (bütün yanıtlar 4 haftadan sonra teyid edilmiştir): Majör hematolojik yanıt (MaHY) = tam hematolojik yanıt + lösemi kanıtı olmaması (NEL).

THY: lökosit \leq kurumun ULN'si, ANC \geq 1,000/mm³, trombosit \geq 100,000/mm³, periferik kanda blast ya da promiyelosit yok, kemik iliğinde blast \leq %5, periferik kanda miyelosit artı metamiyelosit $<$ %5, periferik kanda bazofil $<$ %20 ve kemik iliği dışı tutulum yok.

NEL: THY ile aynı kriterler ama ANC \geq 500/mm³ ve $<$ 1,000/mm³, ya da trombosit \geq 20,000/mm³ ve \leq 100,000/mm³

^cMSY hem tam (%0 Ph+ metafaz) hem de kısmi (>%0-%35) yanıt kombinasyonudur.

GA = güvenlik aralığı ULN = Normal Aralığın Üst Sınırı

SPRYCEL ile tedavi edilen ve başlangıç düzeyleri normal olan vakaların yaklaşık %5'i çalışma süresince herhangi bir zamanda grade 3 veya 4 geçici hipokalsemi geliştirmiştir. Genellikle azalmış kalsiyum ile klinik semptomlar arasında bir bağlantı yoktu. Grade 3 veya 4 hipokalsemi geliştiren hastalar sıklıkla oral kalsiyum desteği ile iyileşmiştir. KML'nin bütün fazlarındaki hastalarda grade 3 ve 4 hipokalsemi, hipokalsemi ve hipofosfatemi bildirilmiş, fakat myeloid ya da lenfoid blastik faz KML ve PH+ ALL hastalarında artan sıklıkta rapor edilmiştir. Kronik faz KML hastalarının %1'inde kreatininde grade 3 veya 4 yükselme bildirilmiştir ve ileri faz KML hastalarında sıklığı artarak %1-4 oranında bildirilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Dasatinibin farmakokinetiği 229 yetişkin sağlıklı gönüllülerde ve 84 hastada değerlendirilmiştir.

Emilim:

Oral uygulamayı takiben hastalar dasatinibi hızla absorbe ederler, pik konsantrasyonlar 0.5-3 saatte görülür. Oral uygulamayı takiben, ortalama maruziyette ki artış (EAA_T) günde iki kere

25 mg - 120 mg aralığındaki dozlarda doz artışıyla yaklaşık olarak orantılıdır. Dasatinibin genel ortalama terminal yarılanma ömrü hastalarda yaklaşık 5-6 saattir.

Çok yağlı bir yemekten 30 dakika sonra 100 mg'lık tek bir dasatinib dozu uygulanan sağlıklı gönüllülerde alınan veriler dasatinibin ortalama EAA'ında %14 artış göstermiştir. Dasatinibden 30 dakika önce yenilen az yağlı bir yemek dasatinibin ortalama EAA'nını %21 arttırmıştır. Gıdaların gözlenen etkileri ilaç alımında klinik açıdan önem taşıyan değişikliklere yol açmamıştır.

Dağılım:

Hastalarda dasatinibin görünür dağılım hacmi yüksek olup (2,505 L) tıbbi ürünün ekstrasvasküler yerde yaygın olarak dağıldığını gösterir. *In vitro* deneyimlere göre, dasatinib klinik olarak önemli konsantrasyonlarda plazma proteinlerine yaklaşık %96 oranında bağlanmaktadır.

Biyotransformasyon:

Dasatinib insanlarda, metabolitlerin oluşumunda görev alan multipl enzimler ile yaygın olarak metabolize edilir. 100 mg [¹⁴C] işaretli dasatinib uygulanan sağlıklı gönüllülerde plazmada dolaşan radyoaktivitenin %29'u değişmemiş dasatinib olarak bulunmuştur. Plazma konsantrasyonu ve ölçülen *in vitro* aktivite dasatinibin metabolitlerinin ürünün gözlenen farmakolojisinde majör bir rol oynama olasılıklarının düşük olduğunu göstermektedir. CYP3A4 dasatinibin metabolizmasından sorumlu majör enzimdir.

Eliminasyon:

Eliminasyon başlıca feçeste, çoğunlukla metabolitler halinde gerçekleşir. Tek doz [¹⁴C] işaretli dasatinib verilmesini takiben, dozun yaklaşık %89'u 10 gün içinde atılmış, radyoaktivitenin %4'ü idrarda ve %85'i feçeste bulunmuştur. İdrardaki ve feçesteki değişmemiş dasatinib oranları sırasıyla dozun %0.1'i ve %19'u olmuş, dozun kalanı ise metabolit olmuştur.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Farmakokinetiği yaklaşık olarak doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılarda: Yaş, dasatinibin farmakokinetiğini etkilemez. Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Cinsiyet: Cinsiyet, dasatinibin farmakokinetiğini etkilemez. Cinsiyet baz alınarak doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik hastalar: Pediyatrik hastalarda dasatinibin farmakokinetiği çalışılmamıştır.

Güvenlilik ve etkililik verileri olmadığından, SPRYCEL'in 18 yaşından küçük çocuklarda ve adolesanlarda kullanılması önerilmez (bkz bölüm 5.1).

Böbrek yetmezliği: SPRYCEL ile böbrek fonksiyonları azalmış olan hastalarda herhangi bir klinik çalışma yapılmamıştır (serum kreatinin konsantrasyonu normal aralığın üst sınırının >1.5 katı olan hastalar çalışmalara alınmamıştır). Dasatinibin ve metabolitlerinin böbrek klerensi < %4 olduğu için, böbrek yetmezliği olan hastalarda total vücut klerensinde bir azalma beklenmez.

Dasatinib ve metabolitleri böbreklerden minimal düzeyde atılmaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin dasatinibin tek-doza farmakokinetiği üzerine etkileri, 50 mg uygulanan orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan 8 hastada ve 20 mg uygulanan şiddetli karaciğer yetmezliği olan 5 hastada, 70 mg uygulanan eşleştirilmiş sağlıklı gönüllülerle karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalar normal karaciğer fonksiyonu olanlarla karşılaştırıldığında dasatinibin 70 mg doza göre ayarlanmış ortalama C_{max} ve EAA değerleri sırasıyla %47 ve %8 oranında azalmıştır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar normal karaciğer fonksiyonu olan gönüllüler ile karşılaştırıldığında dasatinibin 70 mg doza göre ayarlanmış ortalama C_{max} ve EAA değerleri sırasıyla %43 ve %28 oranında azalmıştır. (bkz bölüm 4.2 ve 4.4)

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Dasatinibin klinik olmayan güvenlilik profili bir dizi *in vitro* ve farelerde, sıçanlarda, maymunlarda ve tavşanlarda yapılan *in vivo* çalışmada değerlendirilmiştir.

Primer toksisite gastrointestinal, hematopoietik ve lenfoid sistemlerde ortaya çıkmıştır. Bağırsak daima hedeflenen bir organ olduğu için, sıçanlarda ve maymunlarda gastrointestinal toksisite dozu sınırlamıştır. Sıçanlarda eritrosit parametrelerindeki minimal ve hafif düşümlere kemik iliğindeki değişiklikler eşlik etmiştir; maymunlarda benzer değişiklikler daha düşük bir insidans ile görülmüştür. Sıçanlarda lenfoid toksisite lenf nodüllerinde, dalakta ve timusta lenfoid azalması ve lenfoid organların ağırlıklarında düşüşler ile kendini göstermiştir. Tedavinin kesilmesini takiben gastrointestinal, hematopoietik ve lenfoid sistemlerdeki değişiklikler geri dönüşümlü olmuştur.

9 aya kadar tedavi edilen maymunlarda arka plan böbrek mineralizasyonunda artış ile sınırlı böbrek değişiklikleri gözlenmiştir. Maymunlarda ≥ 15 mg/kg akut tek dozun uygulandığı bir oral çalışmada kütanöz hemoraji gözlenmiş, fakat ne maymunlarda ne de sıçanlarda tekrarlanan dozların uygulandığı çalışmalarda görülmemiştir. Sıçanlarda dasatinib trombosit agregasyonunu *in vitro* olarak inhibe etmiş ve tırnak eti kanamasını *in vivo* olarak uzatmıştır. Ancak spontan kanama görülmemiştir.

hERG ve Purkinje lif tayinleri; *in vitro* dasatinib aktivitesinin kardiyak ventriküler repolarizasyonu (QT aralığı) uzatma potansiyeli olabileceğini göstermiştir. Ancak bilinci açık maymunlarda ölçümlenen bir *in vivo* tek doz çalışmasında QT aralığında veya EKG dalgası formunda bir değişiklik görülmemiştir.

Dasatinib *in vitro* bakteri hücresi tayinlerinde (Ames testi) mutajenik ve bir *in vivo* sıçan mikronükleus çalışmasında genotoksik bulunmamıştır. Bölünmekte olan Çin hamsteri over hücrelerinde *in vitro* klastojenik etki göstermiştir.

Sıçan fertilitesi ve erken embriyonik gelişimle ilgili konvansiyonel bir çalışmada dasatinib erkek veya dişilerin fertilitelerini etkilememiştir ancak insanlardaki klinikte kullanılan doz seviyelerinde embriyoletaliteyi indüklemiştir. Embriyofetal gelişim çalışmalarında dasatinib benzer şekilde, sıçanlarda yavruların boylarındaki düşüş ve hem sıçanlarda hem de tavşanlarda fetüsün iskeletinde farklılıklar ile birlikte olan embriyoletaliteyi indüklemiştir. Bu etkiler maternal toksisiteye yol açmayan dozlarda ortaya çıkmıştır; bu da dasatinibin implantasyondan organojenezin tamamlanmasına kadar geçen sürede selektif reproduktif toksik madde olduğunu göstermektedir.

Farelerde dasatinib doza bağlı olan ve doz azaltılarak ve/veya dozaj planı değiştirilerek etkinlikle tedavi edilen immunosupresyonu indüklemiştir. Dasatinib fare fibroblastlarında yürütülen bir *in vitro* nötral kırmızı uptake fototoksikite tayininde fototoksik potansiyel

göstermiştir. Dasatinibin dişi tüysüz farelere tek dozluk oral uygulama sonrası önerilen standard terapötik doz ile insan maruziyetinin 3 katına kadarki maruziyette (EAA'ya göre) in vivo olarak non-fototoksik olarak değerlendirilmiştir.

Dasatinib sıçanlarda klinikte gözlemlenene yakın düzeyde plazma dasatinib maruziyetinin görüldüğü 3 mg/kg/gün dozuna kadar karsinojen olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:
Laktoz monohidrat
Mikrokristalin selüloz
Kroskarmelos sodyum
Hidroksipropil sellüloz
Magnezyum stearat

Film kaplama:
Hipromelloz
Titanyum dioksit
Macrogol 400

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

60 film kaplı tablet içeren çocukların açamayacağı polipropilen kapaklı yüksek dansiteli polietilen (HDPE) şişe.
Her kartonda bir şişe vardır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

SPRYCEL tablet sağlık profesyonellerinin aktif ilaç maddesine maruz kalmalarını engelleyecek bir film kaplama ile çevrili bir çekirdek tablettten oluşur. Ancak, eğer tabletler ezilir veya kırılırsa, sağlık profesyonelleri tek kullanımlık kemoterapi eldivenleri giymelidirler.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrol Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik'lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bristol Myers Squibb İlaçları Inc. İstanbul Şubesi
Maslak, İstanbul
Tel: 0 212 335 8900
Fax: 0 212 286 2496 - 97
e-mail: ruhsat@bmsilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

123/91

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.12.2007

Ruhsat yenileme tarihi: 28.12.2012

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ