

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SPRYCEL 100 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde:

Dasatinib (monohidrat) 100 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 135 mg

Kroskarmeloz sodyum 16 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir tarafında "BMS" ve diğer tarafında da "852" basılı olan beyaz-beyazımsı, bikonveks, oval 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 intolere 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 mielosupresyon 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. Sitogenetik veya moleküler yanıt [tam sitogenetik yanıt (CCyR), majör moleküler yanıt (MMR) ve MR4.5 gibi] alındıktan sonra tedaviyi kesmenin uzun vadede hastalığın sonucu üzerindeki etkisi araştırılmamıştır.

Önerilen dozu elde etmek amacıyla, SPRYCEL 20 mg, 50 mg, 70 mg ve 100 mg film kaplı tabletler halinde bulunmaktadır. Hastanın yanıtı ve tolerabilitesine göre dozun azaltılması veya arttırılması önerilir.

#### **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.

<b>Tablo 1 Nötropenide ve Trombositopenide Doz Ayarları</b>		
Kronik Faz KML (başlangıç dozu: günde bir kere 100 mg)	ANS < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l ve/veya Trombositler < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 ANS ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l ve trombositler ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l olana kadar tedavi kesilir</li> <li>2 Orijinal başlangıç dozu ile tedaviye kaldığı yerden devam edilir.</li> <li>3 Eğer 7 günden daha uzun bir süre trombositler &lt; 25 x 10<sup>9</sup>/l olur ve/veya &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/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).</li> </ol>
Akselere ve Blastik Faz KML ve Ph+ ALL (başlangıç dozu: günde iki kere 70 mg)	ANS < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l ve/veya Trombositler < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Sitopeninin lösemiye bağlı olup olmadığı kontrol edilir (ilik aspirasyonu veya biyopsi).</li> <li>2 Sitopeni lösemiye bağlı değilse, tedavi ANS ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l ve trombositler ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l olana dek kesilip orijinal başlangıç dozu ile tekrar başlatılır.</li> <li>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.</li> </ol>

ANS: mutlak nötrofil sayımı

*Hematolojik olmayan istenmeyen etkiler:*

Eğer SPRYCEL ile orta şiddetli, grade 2 hematolojik olmayan advers reaksiyon gelişirse, olay düzelene veya başlangıç noktasına dönülene kadar tedaviye ara verilmelidir. Eğer bu ilk defa meydana geliyorsa tedaviye aynı dozda, tekrarlayan bir olaya doz azaltılarak devam edilir. Eğer dasatinib ile şiddetli, grade 3 veya 4 hematolojik olmayan advers reaksiyon gelişirse, olay düzelene kadar tedavi durdurulmalıdır. Bundan sonra, olayın başlangıçtaki şiddetine bağlı olarak tedaviye uygun şekilde azaltılmış bir dozla devam edilebilir. Günde 100 mg almış olan kronik faz KML hastalarında, dozun günde bir kez 80 mg'a azaltılması ve gerektiğinde daha sonra günde 80 mg'dan günde 50 mg'a yeniden azaltılması önerilir. Günde 140 mg almış olan

ileri faz KML veya Ph+ ALL hastalarında, dozun günde bir kez 100 mg'a azaltılması ve gerektiğinde daha sonra günde 100 mg'dan günde 50 mg'a yeniden azaltılması önerilir.

*Plevral efüzyon:* Eğer plevral efüzyon teşhis edilirse, hastanın semptomları kaybolana veya başlangıca dönene kadar dasatinib tedavisine ara verilir. Eğer epizod yaklaşık bir hafta içerisinde düzelmezse, diüretikler veya kortikosteroidler veya her ikisinin de eşzamanlı olarak uygulandığı bir kür düşünülebilir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). İlk epizodun iyileşmesinden sonra, dasatinibin aynı doz düzeyinde tekrar tedaviye alınması göz önünde bulundurulur. Daha sonra meydana gelen bir epizodun iyileşmesinin ardından dasatinib, bir doz düzeyi kadar azaltılmak suretiyle tekrar tedaviye dahil edilir. Şiddetli (grade 3 veya 4) bir epizodun düzelmesini takiben, olayın başlangıçtaki şiddetine bağlı olarak tedaviye, uygun şekilde, azaltılmış bir dozla devam edilebilir.

### **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 adölesanlarda 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 etkileşmeler:*

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 veya maddeler (örn., ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, klaritromisin, ritonavir, telitromisin, greyfurt suyu) ile eşzamanlı kullanımı dasatinib etkinliğini artırabilir. 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 seçilmelidir (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(H<sub>2</sub>) blokörün (örn., famotidin), bir proton pompası inhibitörünün (örn., omeprazol) ya da alüminyum hidroksit ve magnezyum hidroksit eşzamanlı kullanımı dasatinib düzeyini azaltabilir. Dolayısıyla H<sub>2</sub> 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 ilişkilidir. Bu belirtiler, ileri faz KML veya Ph+ ALL hastalarında kronik faz KML hastalarında olduğundan daha erken ve 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. Kronik faz KML hastalarında, 12 hafta boyunca her 2 haftada bir ve bundan sonra her 3 ayda bir veya klinik olarak endike olduğu hallerde tam kan sayımı yapılmalıdır.

Myelosupresyon genellikle geri dönüşümlü olmuş ve SPRYCEL geçici olarak kesilerek ya da dozu azaltılarak tedavi edilmiştir (Bkz Bölüm 4.2 ve 4.8).

Kanama: Kronik faz KML hastalarındaki (n=548) dasatinib alan 5 hasta (%1) grade 3 veya 4 kanama geliştirmiştir. SPRYCEL'in önerilen dozunu almakta olan ileri faz KML hastaları (n=304) ile yapılan klinik çalışmalarda hastaların %1'inde ciddi merkezi sinir sistemi (MSS) kanaması görülmüştür. Bir vaka fatal olmuş ve CTC (Common Toxicity Criteria) grade 4 trombositopeni ile ilişkilendirilmiştir. İleri faz KML hastalarının % 6'sında grade 3 veya 4 gastrointestinal kanama görülmüş ve genellikle ilacın kesilmesi ve transfüzyon gerekmiştir. İleri faz KML hastalarının %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.

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, minimum 60 aylık bir takip sonucunda dasatinib tedavi grubundaki 13 hastada (%5) ve imatinib tedavi grubundaki 2 hastada (%1) grade 3 veya 4 sıvı retansiyonu bildirilmiştir (Bkz Bölüm 4.8). Önerilen dozda SPRYCEL almakta olan kronik faz KML hastalarından (n=548) 32 hastada (%6) ciddi sıvı retansiyonu görülmüştür. Önerilen dozda SPRYCEL almakta olan ileri faz KML hastalarında (n=304) yapılan klinik çalışmalarda sırası ile hastaların % 7'sinde ve %1'inde bildirilen grade 3 veya 4 plevral ve perikardiyal efüzyon dahil, hastaların % 8'inde grade 3 veya 4 sıvı retansiyonu

bildirilmiştir. Bu hastalarda grade 3 veya 4 pulmoner ödem ve pulmoner hipertansiyon her biri %1 oranında bildirilmiştir.

Dispne ya da kuru öksürük gibi plevral efüzyonu düşündüreren semptomlar geliştiren hastalar göğüs röntgeni ile değerlendirilmelidir. Grade 3 veya 4 plevral efüzyon torasentez ve oksijen tedavisi gerektirebilir. Sıvı retansiyonu olayları tipik olarak diüretik ve kısa steroid kürleri dahil destekleyici tedavi önlemleri ile iyileştirilmiştir. 65 yaş ve üstü hastalarda plevral efüzyon, dispne, öksürük, perikardiyal efüzyon ve konjestif kalp yetmezliği görülme olasılığı genç hastalardan daha yüksek olduğundan, bu hastalar yakından izlenmelidir.

**Pulmoner arter hipertansiyonu (PAH):**

Dasatinib tedavisi ile bağlantılı olarak sağ kalp kateterizasyonu ile konfirme edilen pre-kapiler pulmoner arter hipertansiyonu (PAH) bildirilmiştir (Bkz Bölüm 4.8). 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 etiyolojiler açısından değerlendirilmelidir. Hemotoloji – dışı advers reaksiyonların tedavisi önerilerine göre (Bkz Bölüm 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.

**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, minimum 60 aylık takip sonrasında, 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 Bölüm 4.8).

Önceki imatinib tedavisine dirençli veya intoleran hastalarda yapılan klinik çalışmalarda SPRYCEL alan 2182 hastadan onbeşinde (%1) 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 hipomagnezemili, 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 hipomagnezemi 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, perikardiyal efüzyon, aritmi, çarpıntı, QT uzaması ve miyokard infarktüsü (fatal dahil) 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 (ör. hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet) veya hikayesi (ör. Geçmişte perkütan koroner girişim, belgelendirilmiş koroner arter hastalığı olan hastalar göğüs ağrısı, nefes darlığı ve aşırı terleme gibi kardiyak disfonksiyon bulgu ve semptomları açısından dikkatlice izlenmeli ve uygun şekilde değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir.

Eğer bu klinik belirti ve semptomlar gelişirse hekimlerin dasatinib uygulamasına ara vermeleri önerilmektedir. Düzelme sonrasında, dasatinib ile tedaviye devam edilmeden önce işlevsel bir değerlendirme yapılmalıdır. Hafif/orta şiddetli olaylarda (Grade  $\leq 2$ ) dasatinibe başlangıç dozunda devam edilebilir ve şiddetli olaylarda (Grade  $\geq 3$ ) doz düzeyi azaltılarak (Bkz. Bölüm 4.2) devam edilebilir. Tedaviye devam eden hastalar periyodik olarak izlenmelidir.

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

#### *Hepatit B reaktivasyonu*

Hepatit B virüsü (HBV) kronik taşıyıcısı olan hastalarda, BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi sonrası, Hepatit B reaktivasyonu ortaya çıkmıştır. Bazı vakalar, karaciğer nakli veya ölüme sebep olan akut karaciğer yetmezliği veya fulminan hepatit ile sonuçlanmıştır. SPRYCEL tedavisine başlanmadan önce, hastalar HBV enfeksiyonu açısından test edilmelidir. Pozitif HBV serolojisine sahip (aktif hastalığı olanlar dahil) ve tedavi sırasında HBV enfeksiyonu için pozitif test sonucu veren hastalarda, tedavi başlatılmadan önce karaciğer hastalığı ve HBV tedavisi konusunda uzman hekimlere danışılmalıdır. SPRYCEL ile tedaviye ihtiyaç duyan HBV taşıyıcıları, tedavi boyunca ve tedavi sonlandırıldıktan sonra birkaç ay boyunca aktif HBV enfeksiyonu bulgu ve belirtileri için yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

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

*Kroskarmeloz sodyum:* Bu tıbbi ürün her “doz”unda 16 mg kroskarmeloz sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **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 tıbbî ürünlerin veya maddelerin (örn., ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, klaritromisin, ritonavir, telitromisin, greyfurt suyu) 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 tıbbî 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. Rifampisinin 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 H<sub>2</sub> antagonistleri ya da proton pompası inhibitörleri (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. 14 sağlıklı gönüllü üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada denge durumunda 4 günlük 40 mg omeprazol dozunun ardından tek bir 100 mg'lik SPRYCEL dozunun uygulanması dasatinibin EAA'sını %43, C<sub>maks</sub> değerini ise %42 azaltmıştır. SPRYCEL tedavisi alan hastalarda H<sub>2</sub> antagonistleri ya da proton pompası inhibitörleri yerine antasit kullanımı düşünülmelidir (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<sub>maks</sub>'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 erken 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<sub>maks</sub> alımını sırasıyla %20 ve %37 arttırmıştır. Bu etkinin multipl dasatinib dozlarından sonra daha fazla olduğu görülmüştür. 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):**

Çocuk doğurma potansiyeli olan cinsel olarak aktif erkek ya da kadın hastalar SPRYCEL ile tedavi görürken yeterli kontrasepsiyon kullanılmalıdır.

### **Gebelik dönemi:**

İnsan deneyimlerine dayanarak, dasatinibin hamilelik esnasında kullanıldığında nöral tüp defektleri ve fetüs üzerinde zararlı farmakolojik etkileride dahil olmak üzere konjenital



malformasyonlara sebep olduğundan şüphelenilmektedir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (Bkz Bölüm 5.3). Kadının klinik durumu dasatinib ile tedavisini gerektirmedikçe SPRYCEL, gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Eğer SPRYCEL gebelikte kullanılacak ise fetüsün karşı karşıya bulunduğu potansiyel risk hastaya bildirilmelidir. Dasatinib hamile bir kadına uygulandığında fetüse zarar verebilir. Hamilelikleri sırasında SPRYCEL almış olan kadınlarda pazarlama sonrası spontan düşük ve yanı sıra fetüs ve bebekte anomali bildirimleri yapılmıştır.5

#### **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 / Fertilité:**

Dasatinib monohidratın sperm sayısı, fonksiyonu ve fertilité 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**

Aşağıda açıklanan veriler klinik çalışmalarda, 324 yeni tanı almış kronik faz KML ve 2388 imatinibe dirençli veya tolere edemeyen KML veya Ph+ ALL hastasından oluşan 2712 hastanın SPRYCEL'e maruziyetini yansıtmaktadır. SPRYCEL ile tedavi edilen 2712 hastanın medyan tedavi süresi 19.2 ay (0-93.2 ay aralığında) olmuştur.

Yeni tanı almış kronik faz KML hastalarında yapılan en az 5 yıllık izlem içeren Faz III çalışmada, hem SPRYCEL (0,03-72,7 ay aralığı) hem de imatinib (0.3-74.6 ay aralığı) için medyan tedavi süresi yaklaşık 60 ay olmuştur. 1.618 kronik faz KML hastasının medyan tedavi süresi 29 ay (0-92,9 ay aralığında) olmuştur. 1.094 ileri faz KML veya Ph+ ALL hastasında, hastaların medyan tedavi süresi 6,2 ay (0-9,32 ay aralığında) olmuştur.

Tedavi edilen 2712 hastanın % 18'i 65 yaş ve üstünde, % 5'i ise 75 yaş ve üstündedir.

SPRYCEL ile tedavi edilen hastaların çoğunluğu bir noktada advers reaksiyon yaşamıştır. SPRYCEL ile tedavi edilen 2712 hastadan oluşan genel popülasyonda, 520 (%19) hasta advers reaksiyon yaşamış ve bunun sonucunda tedavileri kesilmiştir. Reaksiyonları çoğu hafif ila orta şiddette olmuştur.

Yeni tanı almış kronik faz KML hastalarında yapılan Faz III çalışmada, en az 12 aylık izlemde, SPRYCEL ile tedavi edilen hastaların %5'inde ve imatinib ile tedavi edilen hastaların %4'ünde

tedavi kesilmiştir. En az 60 aylık bir izlem sonrasında, kümülatif kesilme oranları sırasıyla %14 ve %7 olmuştur. Dasatinib ile tedavi edilen 1618 kronik faz KML hastasından 329 hastada (%20,3) tedavinin kesilmesine yol açan advers reaksiyonlar bildirilmiş olup, dasatinib ile tedavi edilen ileri faz hastalığı olan 1094 hastadan 191 hastada (%17,5) tedavinin kesilmesine yol açan advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

İmatinibe toleransı olmayan kronik faz KML hastalarının çoğunluğu SPRYCEL tedavisini tolere edebilmiştir. Kronik faz KML’de 24 aylık izleme yapılan klinik çalışmalarda, imatinibe toleransı olmayan 215 hastanın 10’unda SPRYCEL ile, daha önceki imatinib ile aynı grade 3 veya 4 hematolojik olmayan toksisite oluşmuştur; bu 10 hastanın 8’inde doz azaltılarak kontrol sağlanmış ve bu hastalar SPRYCEL tedavisine devam edebilmişlerdir.

Minimum 12 aylık izleme dayanarak, SPRYCEL ile tedavi edilen hastalarda en sık olarak bildirilen advers reaksiyonlar, sıvı retansiyonu (plevral efüzyon dahil) (%19), diyare (%17), baş ağrısı (%12), döküntü (%11), kas-iskelet ağrısı (%11), bulantı (%8), yorgunluk (%8), miyalji (%6), kusma (%5) ve kas iltihabı (%4) olmuştur. En az 60 aylık izlem sonrasında, döküntü (%14), kas-iskelet ağrısı (%14), baş ağrısı (%13), yorgunluk (%11), bulantı (%10), miyalji (%7), kusma (%5) ve kas iltihabı veya spazmlar (%5) için kümülatif oranlar %3 oranında artmıştır. Sıvı retansiyonu ve diyare için kümülatif oranlar sırasıyla %39 ve %22 olmuştur. Daha önceki imatinib tedavisine direnç gösteren veya tedaviyi tolere edemeyen SPRYCEL ile tedavi edilen hastalarda en sık olarak bildirilen advers reaksiyonlar sıvı retansiyonu (plevral efüzyon dahil), diyare, baş ağrısı, bulantı, deri döküntüsü, dispne, hemoraji, yorgunluk, kas-iskelet ağrısı, enfeksiyon, kusma, öksürük, abdominal ağrı ve pireksi olmuştur. SPRYCEL ile tedavi edilen hastaların %5’inde, daha önceki imatinib tedavisine direnç veya toleranssızlık ile birlikte ilaca bağlı febril nütropeni bildirilmiştir.

Daha önceki imatinib tedavisine direnç veya toleranssızlık gösteren hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, SPRYCEL ile tedaviye başlamadan en az 7 gün önce imatinib tedavisinin kesilmesi önerilmiştir.

#### 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),

Bilinmeyen: Hepatit B reaktivasyonu

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok Yaygın: Miyelosupresyon (anemi, nütropeni, trombositopeni dahil)

Yaygın: Febril nütropeni

Yaygın olmayan: Lenfadenopati, lenfopeni

Seyrek: Saf kırmızı hücre aplazisi

### **Başıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hipersensitivite (eritema nodosum dahil)

### **Endokrin hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hipotiroidizm

Seyrek: Hipertiroidizm, tiroidit

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: İştah rahatsızlıkları<sup>a</sup>, hiperürisemi

Yaygın olmayan: Tümör lizis sendromu, dehidratasyon, hipoalbuminemi, hiperkolesterolemi

Seyrek: Diabetes mellitus

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: İnsomnia, depresyon

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

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Baş ağrısı

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

Yaygın olmayan: MSS kanaması<sup>b</sup>, senkop, tremor, amnezi, denge bozukluğu

Seyrek: Serebrovasküler olay, geçici iskemik atak, konvülsiyon, optik nevrit, VII. sinir felci, demans, ataksi

### **Göz hastalıkları**

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

Yaygın olmayan: Görme kusuru, konjunktivit, fotofobi, gözyaşında artış

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın: Tinnitus

Yaygın olmayan: İşitme kaybı, vertigo

### **Kardiyak hastalıkları**

Yaygın: Konjestif kalp yetmezliği/kardiyak fonksiyon bozukluğu<sup>c</sup>, perikardiyal efüzyon, aritmi (taşikardi dahil), palpasyonlar

Yaygın olmayan: Miyokard enfarktüsü (sonucu fatal olanlar dahil), elektrokardiyogramda QT uzaması, perikardit, ventriküler aritmi (ventriküler taşikardi dahil), anjina pektoris, kardiyomegali, elektrokardiyogramda T dalgası anomalisi, troponin artışı

Seyrek: Kor pulmonale, miyokardit, akut koroner sendrom, kardiyak arrest, elektrokardiyogramda PR uzaması, koroner arter hastalığı, plöroperikardit

Bilinmiyor: Atriyal fibrilasyon/atriyal flutter

### **Vasküler hastalıklar**

Çok yaygın: Hemoraji<sup>d</sup>

Yaygın: Hipertansiyon, ateş basması

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, tromboflebit

Seyrek: Derin ven trombozu, emboli, livedo retikularis

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Çok yaygın: Plevral efüzyon, dispne

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

Yaygın olmayan: Pulmoner arter hipertansiyonu\*, bronkospazm, astım

Seyrek: Pulmoner emboli, akut solunum sıkıntısı sendromu

Bilinmiyor: İntersitisyel akciğer hastalığı

### **Gastrointestinal hastalıklar**

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 (akut pankreatit dahil), üst gastrointestinal ülser, özofajit, karında sıvı toplanması (asit), anal fissür, disfaji, *gastroözofageal* reflü hastalığı

Seyrek : Protein kaybettiren gastroenteropati, ileus, anal fistül

Bilinmiyor: Fatal gastrointestinal hemoraji

### **Hepato-biliyer hastalıklar**

Yaygın olmayan: Hepatit, kolesistit, kolestaz

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Çok yaygın : Deri döküntüsü<sup>e</sup>

Yaygın: Alopesi, dermatit (egzema dahil), pirürit, akne, deride kuruluk, ürtiker, hiperhidrozis

Yaygın olmayan: Nötrofilik dermatoz, fotosensitivite, pigmentasyon bozukluğu, pannikülit, deri ülseri, büllöz durumlar, tırnak bozukluğu, palmar-plantar eritrodizestezi sendromu, saç hastalığı

Seyrek: Lökositoklastik vaskülit, deri fibrozu

Bilinmiyor: Stevens-Johnson Sendromu<sup>f</sup>

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Çok yaygın: Kas-iskelet ağrısı

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

Yaygın olmayan: Rabdomiyoliz, osteonekroz, tendonit, kas enflamasyonu, artrit

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın olmayan: Böbrek bozukluğu (böbrek yetmezliği dahil), sık idrara çıkma, proteinüri

### **Gebelik, puerperium ve perinatal rahatsızlıklar**

Seyrek: Düşük

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Jinekomasti, menstrüel bozukluk

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın : Periferik ödem<sup>g</sup>, yorgunluk, , pireksi, yüzde ödem<sup>h</sup>

Yaygın: asteni, Ağrı, göğüs ağrısı, genel ödem<sup>i</sup>, titremeler

Yaygın olmayan: Halsizlik, sıcağa dayanıksızlık, diğer yüzeysel ödemler<sup>j</sup>

Seyrek: Yürüme bozukluğu

### **Araştırmalar**

Yaygın: Ağırlık azalması, ağırlık artışı

Yaygın olmayan: Kan kreatin fosfokinazda artış, gama-glutamiltransferaz artışı

### **Yaralanma, zehirlenme**

Yaygın: Ezik/çürük

<sup>a</sup> İştah azalması, erken doyma, iştah artışı dahil

- <sup>b</sup> Merkezi sinir sistemi hemorajisi, serebral hematoma, serebral hermoaji, ekstradural hematoma, intrakraniyal hemoraji, hemorajik inme, subaraknoid hemoraji, subdural hematoma ve subdural hemoraji dahil
- <sup>c</sup> Beyin natriüretik peptidinde artış, ventriküler disfonksiyon, sol ventriküler disfonksiyon, sağ ventriküler disfonksiyon, kardiyak yetmezlik, akut kardiyak yetmezlik, kronik kardiyak yetmezlik, konjestif kardiyak yetmezlik, kardiyomiyopati, konjestif kardiyomiyopati, diyastolik disfonksiyon, ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve ventriküler yetmezlik, sol ventriküler yetmezlik, sağ ventriküler yetmezlik, ventriküler hipokinezi dahil.
- <sup>d</sup> Gastrointestinal kanama ve MSS kanaması hariçtir; bu istenmeyen yan etkiler sırasıyla gastrointestinal bozukluklar ve sinir sistemi bozuklukları sistem organ sınıfı altında bildirilmiştir.
- <sup>e</sup> İlaç erüpsiyonu, eritem, eritema multiforme, eritrozis, eksfoliyatif döküntü, yaygın eritem, fungal döküntü, yaygın eritem, genital döküntü, sıcak döküntü, milia, miliyer, püstüler psoriyazis, döküntü, eritematöz döküntü, foliküler döküntü, genel döküntü, maküler döküntü, makulo-papüler döküntü, papüler döküntü, pruritik döküntü, püstüler döküntü, veziküler döküntü, deride eksfoliyasyon, toksik deri erüpsiyonu, deride irritasyon, vezikülöz ürtiker ve vaskülitik döküntü dahil.
- <sup>f</sup> Pazarlama sonrası dönemde, bazı Stevens-Johnson sendromu vakaları bildirilmiştir. Bu mukokütanöz advers reaksiyonların SPRYCEL veya eşzamanlı ilaçlar ile doğrudan ilgili olup olmadığı belirlenmemiştir.
- <sup>g</sup> gravitasyonel ödem, lokalize ödem, periferik ödem
- <sup>h</sup> Konjunktival ödem, ağız ödemi, göz ödemi, gözde şişme, göz kapağı ödemi, yüz ödemi, dudak ödemi, maküler ödem, orbital ödem, periorbital ödem, , yüzde şişkinlik dahil.
- <sup>i</sup> aşırı sıvı yüklemesi, sıvı retansiyonu, gastrointestinal ödem, jeneralize ödem, ödem, kardiyak hastalığa bağlı ödem, perinefrik efüzyon, işlem sonrası ödem, iç organlarda ödem, genital şişlik, yara yeri ödemi, genital ödem, penis ödemi, peniste şişlik, skrotal ödem, deride şişlik, testislerde şişlik, vulvovajinal şişlik.

\* Pulmoner arter hipertansiyonu (PAH):

Dasatinibe maruz kalımla ilişkili olarak PAH (sağ kalp kateterizasyonu ile doğrulanmış kapiller öncesi pulmoner arteriyel hipertansiyon) bildirilmiştir. Vakalarda PAH dasatinib tedavisine başlanmasından sonra, bir yılı aşan tedavi süreleri de dahil olacak şekilde bildirilmiştir. Dasatinib tedavisi alırken PAH bildirilen hastalar sıklıkla konkomitant ilaçlar almaktaydı veya alta yatan malign hastalığın yanı sıra komorbiditeleri de vardı. PAH tanısı alan bazı hastalarda, dasatinib tedavisi kesildikten sonra, hemodinamik ve klinik parametrelerde iyileşmeler olduğu görülmüştür.

Seçili advers reaksiyonların tanımlanması:

Hepatit B reaktivasyonu

BCR-ABL TKI'larla ilişkili olarak hepatit B reaktivasyonu bildirilmiştir. Bazı vakalarda karaciğer nakliyle veya ölümle sonuçlanan akut karaciğer yetmezliği veya fulminan hepatit ortaya çıkmıştır (Bkz. Bölüm 4.4).

Biyokimya:

Yeni tanı almış kronik faz KML çalışmasında, 12 aylık izlem sonrasında SPRYCEL ile tedavi edilen hastaların %4'ünde grade 3 veya 4 hipofosfatemi ile  $\leq$  %1'inde transaminazlar, kreatinin ve bilirubin'de grade 3 veya 4 artışlar bildirilmiştir. En az 60 aylık izlem sonrasında, grade 3 veya 4 hipofosfatemi için kümülatif oran %7, grade 3 veya 4 kreatinin ve bilirubin artışları %1 olmuş ve grade 3 veya 4 transaminaz artışları %1 olarak kalmıştır. Hiçbir durumda bu biyokimyasal laboratuvar parametrelerinden dolayı SPRYCEL tedavisinin kesilmesine gerek olmamıştır.

2 yıllık izlem

Kronik faz KML hastalarında (imatinebe dirençli veya tolere edemeyen) transaminazlarda veya bilirubinde grade 3 veya 4 artışlar bildirilmiştir; ancak artışlar, ileri faz KML ve Ph+ ALL hastalarının %1 ila %7'sinde artmış bir sıklıkla bildirilmiştir. Bu durum genellikle doz azaltma veya ilaca ara verilmesiyle kontrol altına alınmıştır. Kronik faz KML'de Faz III doz optimizasyonu çalışmasında, dört tedavi grubunda benzer düşük insidansa sahip hastaların  $\leq$  %1'inde transaminazlar veya bilirubinde grade 3 veya 4 yükselmeler bildirilmiştir. İlerlemiş faz

KML ve Ph+ALL'de Faz III doz optimizasyonu çalışmasında, tedavi gruplarındaki hastaların %1 ila %5'inde transaminazlar veya bilirubinde grade 3 veya 4 yükselmeler bildirilmiştir. SPRYCEL ile tedavi edilen ve normal başlangıç düzeylerine sahip hastaların yaklaşık %5'i çalışma süresince bir noktada grade 3 veya 4 geçici hipokalsemi yaşamıştır. Genelde kalsiyumdaki azalmanın klinik semptomlarla ilişkisi olmamıştır. Grade 3 veya 4 hipokalsemi geliştiren hastalar genellikle oral kalsiyum takviyesiyle iyileşmişlerdir. Her fazda KML hastalarında grade 3 veya 4 hipokalsemi, hipokalemi ve hipofosfatemi bildirilmiştir ancak miyeloid veya lenfoid blast faz KML ve Ph+ ALL hastalarında artan sıklıkta bildirilmiştir. Kronik faz KML hastalarının < %1'inde grade 3 veya 4 kreatinin artışları bildirilmiştir ve ileri faz KML hastalarının %1 ila %4'ünde artmış bir sıklıkla bildirilmiştir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

SPRYCEL'in yaşlılardaki güvenilirlik profili daha genç popülasyonunkine benzer olmakla birlikte, 65 yaşında ve daha yaşlı hastaların yorgunluk, plevral efüzyon, dispne, öksürük, alt gastrointestinal hemoraji ve iştah bozukluğu gibi yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonları ve abdominal distansiyon, sersemlik, perikardiyal efüzyon, konjestif kalp yetmezliği ve kilo kaybı gibi daha az sıklıkta bildirilen advers reaksiyonları yaşama olasılıkları daha fazla olduğundan yakından izlenmeleri gerekir (Bkz Bölüm 4.4).

#### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

SPRYCEL doz aşımı deneyimi klinik çalışmalardaki 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 bulunduğu (Bkz Bölüm 4.4), önerilen dozajdan fazlasını almış olan 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 etkililik ve güvenlilik**

Faz I çalışmada, tedavi edilen ve 27 ay takip edilen ilk 84 hastada KML'nin tüm fazlarında ve Ph+ ALL'de hematolojik ve sitogenetik yanıtlar gözlenmiştir. Yanıtlar KML ve Ph+ ALL'nin tüm fazlarında sürekli olmuştur.

İmatinibe dirençli olan veya tolere edemeyen kronik, hızlanmış veya miyeloid blastik evredeki KML'li hastalarda dasatinibin güvenlilik ve etkililiğini değerlendirmek üzere dört tek kollu, kontrolsüz, açık Faz II klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. Başlangıçta 400 veya 600 mg imatinib tedavisi başarısız olan kronik fazdaki hastalarda bir randomize, karşılaştırmalı olmayan çalışma yürütülmüştür. Başlangıç dozu günde iki kez 70 mg dasatinib idi. Etkinliğin iyileştirilmesi veya toksisitelerin yönetimi için doz değişikliklerine izin verilmiştir (Bkz. Bölüm 4.2).

Günde iki kez uygulanan dasatinibe kıyasla günde bir kez uygulanan dasatinibin etkililiğini değerlendirmek üzere iki randomize, açık etiketli Faz III çalışma yürütülmüştür. Buna ek olarak, yeni kronik faz KML tanısı konmuş yetişkin hastalarda bir açık etiketli, randomize, karşılaştırmalı Faz III çalışma yapılmıştır.

Dasatinibin etkililiği, hematolojik ve sitogenetik yanıt oranlarına dayalıdır.

Yanıt sürekliliği ve tahmini sağkalım oranları, dasatinibin klinik yararı açısından ilave kanıt sağlamaktadır.

Klinik çalışmalarda toplam 2712 hasta değerlendirilmiş olup, bunların %23'ü  $\geq 65$  yaş ve %5'i  $\geq 75$  yaşındaydı.

### **Kronik faz KML – Yeni tanı konmuş**

Yeni kronik faz KML tanısı konmuş yetişkin hastalarda bir uluslararası, açık etiketli, çok merkezli, randomize, karşılaştırmalı Faz III çalışma yapılmıştır. Hastalar günde bir kez SPRYCEL 100 mg veya günde bir kez imatinib 400 mg almak üzere randomize edilmiştir. Primer sonlanma noktası 12 ay içindeki doğrulanmış tam sitogenetik yanıt oranı (cCCyR) idi. Sekonder sonlanma noktaları cCCyR'de geçen süre (yanıt sürekliliğinin ölçümü), cCCyR'ye kadar geçen süre, majör moleküler yanıt (MMR) oranı, MMR'ye kadar geçen süre, progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalımdı (OS). Diğer ilişkili etkililik sonuçları CCyR ve tam moleküler yanıt (CMR) oranlarını içermiştir. Çalışma devam etmektedir.

Toplam 519 hasta bir tedavi grubuna randomize edilmiştir: 259'u SPRYCEL ve 260'ı imatinib grubuna. Başlangıç özellikleri yaş (medyan yaş SPRYCEL grubunda 46 ve imatinib grubunda 49 olup hastaların sırasıyla %10 ve %11'i 65 yaş veya üzerindedir), cinsiyet (sırasıyla %44 ve %37'si kadın) ve ırk (sırasıyla Beyaz %51 ve %55; Asyalı %42 ve %37) açısından iki tedavi grubu arasında iyi şekilde dengelenmiştir. Başlangıçta, Hasford Skorlarının dağılımı SPRYCEL

ve imatinib tedavi gruplarında benzerdi (sırasıyla düşük risk: %33 ve %34; orta risk %48 ve %47; yüksek risk: %19 ve %19).

En az 12 aylık takiple, SPRYCEL grubuna randomize olan hastaların %85'i ve imatinib grubuna randomize olan hastaların %81'i halen birinci basamak tedavi almaktaydı. Hastalık progresyonundan dolayı 12 ay içinde tedaviyi kesme oranı SPRYCEL grubunda %3 ve imatinib grubunda %5 idi.

En az 60 aylık takiple, SPRYCEL grubuna randomize olan hastaların %60'ı ve imatinib grubuna randomize olan hastaların %63'ü halen birinci basamak tedavi almaktaydı. Hastalık progresyonundan dolayı 60 ay içinde tedaviyi kesme oranı SPRYCEL grubunda %11 ve imatinib grubunda %14 idi.

Etkililik sonuçları Tablo 2'de sunulmuştur. Tedavinin ilk 12 ayında imatinib grubuna kıyasla SPRYCEL grubundaki hastaların istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bir bölümünde cCCyR elde edilmiştir. SPRYCEL'in etkililiği, yaş, cinsiyet ve başlangıç Hasford skorları dahil farklı alt gruplarda tutarlı şekilde gösterilmiştir.

**Tablo 2 :Yeni Tanı Konmuş Kronik Faz KML Hastalarında Yapılan bir Faz 3 Çalışmadan Alınan Etkililik Sonuçları**

	SPRYCEL n=259	İmatinib n=260	p-değeri
Yanıt oranı (%95 GA)			
<b>Sitogenetik Yanıt</b>			
<b>12 Ayda</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	%76,8 (71,2-81,8)	%66,2 (60,1-71,9)	p<0,007*
CCyR <sup>b</sup>	%85,3 (80,4-89,4)	%73,5 (67,7-78,7)	-
<b>24 Ayda</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	% 80,3	%74,2	-
CCyR <sup>b</sup>	% 87,3	% 82,3	-
<b>36 Ayda</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	% 82,6	%77,3	-
CCyR <sup>b</sup>	% 88,0	%83,5	-
<b>48 Ayda</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	% 82,6	% 78,5	-
CCyR <sup>b</sup>	% 87,6	% 83,8	-
<b>60 Ayda</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	%83.0	%78.5	—
CCyR <sup>b</sup>	%88.0	%83.8	—
<b>Majör Moleküler Yanıt<sup>c</sup></b>			
<b>12 aylık</b>	% 52,1(45,9-58,3)	%33,8 (28,1-39,9)	p<0,00003*
<b>24 aylık</b>	% 64,5(58,3-70,3)	%50(43,8-56,2)	-



<b>36 aylık</b>	%69,1(63,1-74,7)	%56,2(49,9-62,3)	-
<b>48 aylık</b>	%75,7(70,0-80,8)	%62,7(56,5-68,6)	-
<b>60 aylık</b>	%76.4 (70.8-81.5)	%64.2% (58.1-70.1)	p=0.0021

	<b>Risk Oranı (% 99,99GA)(12 aylık)</b>	
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*
	<b>Risk Oranı (%95 GA)(24 aylık)</b>	
cCCyR'a kadar geçen süre	1,49 (1,22-1,82)	-
MMR'a kadar geçen süre	1,69 (1,34-2,12)	-
cCCyR süresi	0,77 (0,55-1,10)	-
	<b>Risk Oranı (%95 GA)(36 aylık)</b>	
cCCyR'a kadar geçen süre	1,48 (1,22-1,80)	-
MMR'a kadar geçen süre	1,59 (1,28-1,99)	-
cCCyR süresi	0,77 (0,53-1,11)	-
	<b>Risk Oranı (%95 GA)(48 aylık)</b>	
cCCyR'a kadar geçen süre	1,45 (1,20-1,77)	-
MMR'a kadar geçen süre	1,55 (1,26-1,91)	-
cCCyR süresi	0,81 (0,56-1,17)	-
	<b>Risk Oranı (%95 GA)(60 aylık)</b>	
cCCyR'a kadar geçen süre	1.46 (1.20-1.77)	p=0.0001
MMR'a kadar geçen süre	1.54 (1.25-1.89)	p<0.0001
cCCyR süresi	0.79 (0.55-1.13)	p=0.1983

<sup>a</sup>Konfirme tam sitogenetik yanıt (cCCyR) birbirini izleyen iki ölçümde alınan yanıt olarak tanımlanır (en az 28 gün arayla).

<sup>b</sup>Tam Sitogenetik yanıt (CCyR) tek bir sitogenetik kemik iliği değerlendirmesine dayanır.

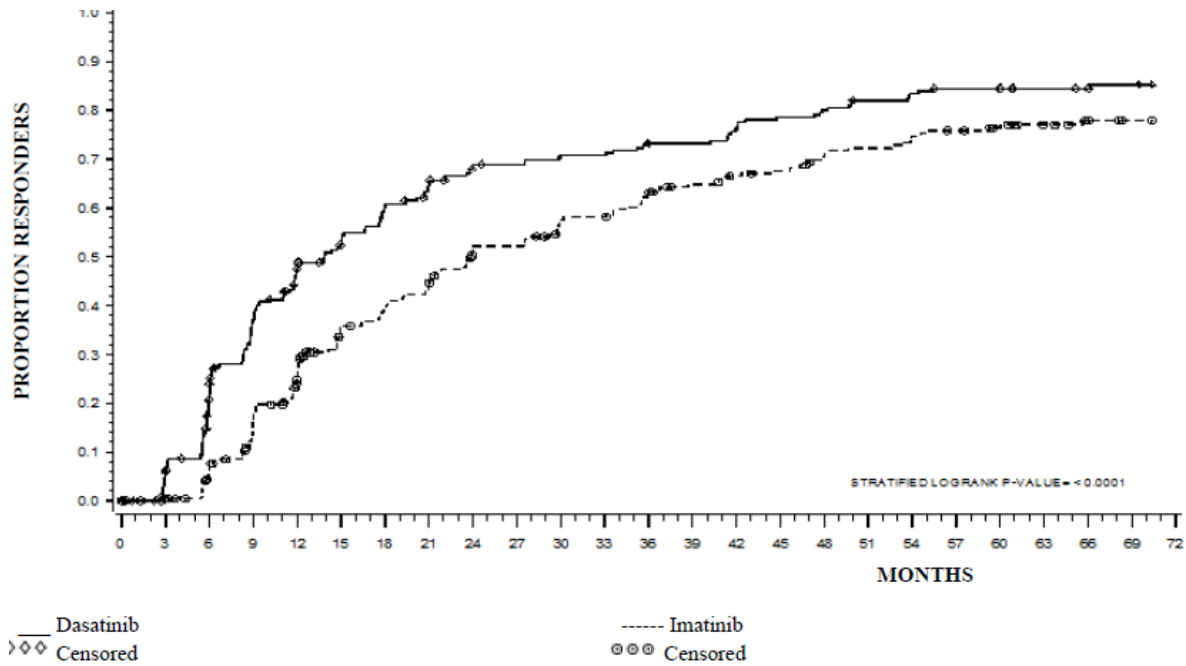
<sup>c</sup>Majör moleküler yanıt (herhangi bir zamanda) uluslararası skalaya göre standartize edilmiş periferik kan örneklerinde RQ-PCR ile BCR-ABL oranlarının  $\leq$  %0,1 olması şeklinde tanımlanmıştır.

\*Hasford Skoru'na göre ayarlanmış ve istatistiksel önemi önceden belirlenmiş nominal bir önem düzeyine göre gösterilmiştir. GA = güven aralığı

60 aylık takipten sonra, doğrulanmış CCyR ile cCCyR'ye ulaşmak için gereken medyan süre SPRYCEL grubunda 3,1 ay ve imatinib grubunda 5,8 ay olmuştur. 60 aylık takipten sonra, bir MMR olan hastalarda MMR'ye ulaşmak için gereken medyan süre SPRYCEL grubunda 9,3 ay ve imatinib grubunda 15,0 ay olmuştur. Bu sonuçlar 12, 24 ve 36. aylarda gözlenen sonuçlarla uyumludur.

MMR'ye kadar geçen süre Şekil 1'de grafik olarak gösterilmektedir. MMR'ye kadar geçen süre dasatinib ile tedavi edilen hastalarda, imatinib ile tedavi edilen hastalara kıyasla tutarlı şekilde daha kısa olmuştur.

**Şekil 1. Majör moleküler yanıt (MMR) kadar geçen sürenin Kaplan-Meier kestirimi**

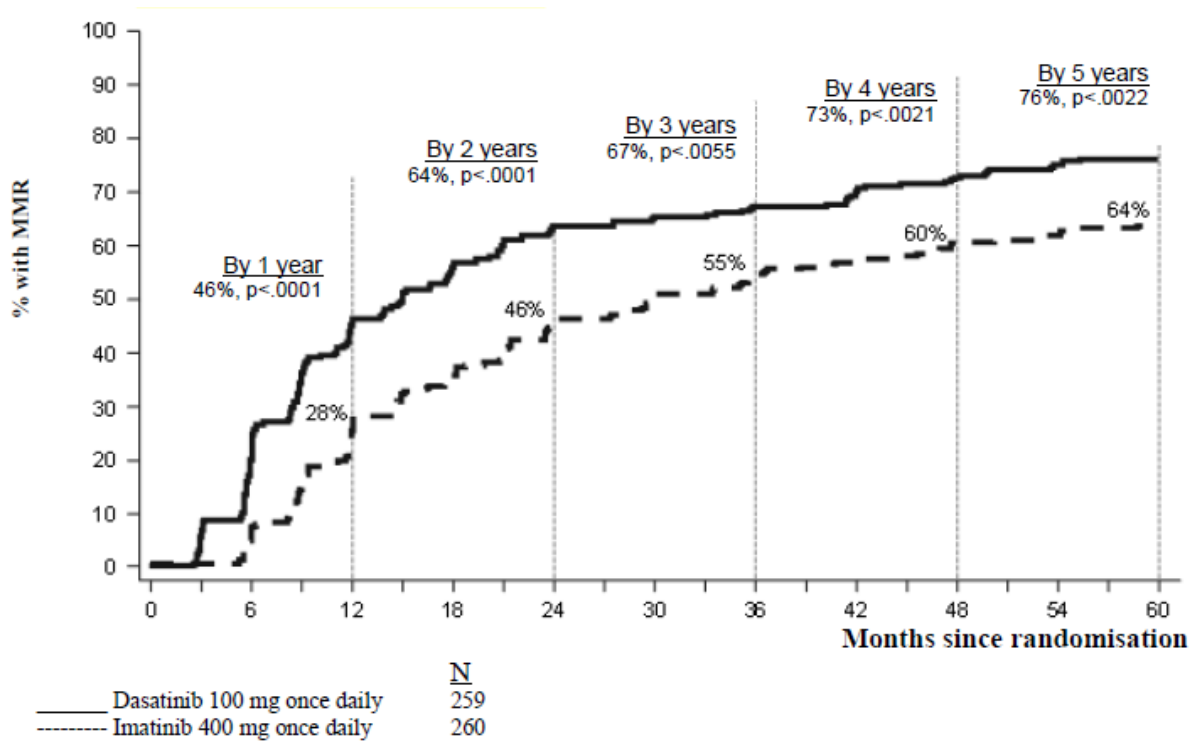


GRUP	# YANIT VERENLER / # RANDOMİZE EDİLENLER	RİSK ORANI (%95 GA)
Dasatinib	198/259	
İmatinib	167/260	
İmatinib karşısında dasatinib		1,54 (1,25 – 1,89)

SPRYCEL ve imatinib tedavi gruplarında sırasıyla 3 ay (%54 ve %30), 6 ay (%70 ve %56), 9 ay (%75 ve %63), 24 ay (%80 ve %74), 36 ay (%83 ve %77), 48 ay (%83 ve %79) ve 60 ay (%83 ve %79) içindeki cCCyR oranları primer sonlanma noktası ile uyumluydu. SPRYCEL ve imatinib tedavi gruplarında sırasıyla 3 ay (%8 ve %0,4), 6 ay (%27 ve %8), 9 ay (%39 ve %18), 12 ay (%46 ve %28), 24 ay (%64 ve %46), 36 ay (%67 ve %55), 48 ay (%73 ve %60) ve 60 ay (%76 ve %64) içindeki MMR oranları da primer sonlanma noktası ile uyumluydu.

Spesifik zaman noktalarındaki MMR oranları Şekil 2'de grafik olarak gösterilmektedir. MMR oranları dasatinib ile tedavi edilen hastalarda, imatinib ile tedavi edilen hastalara kıyasla tutarlı şekilde daha yüksek olmuştur.

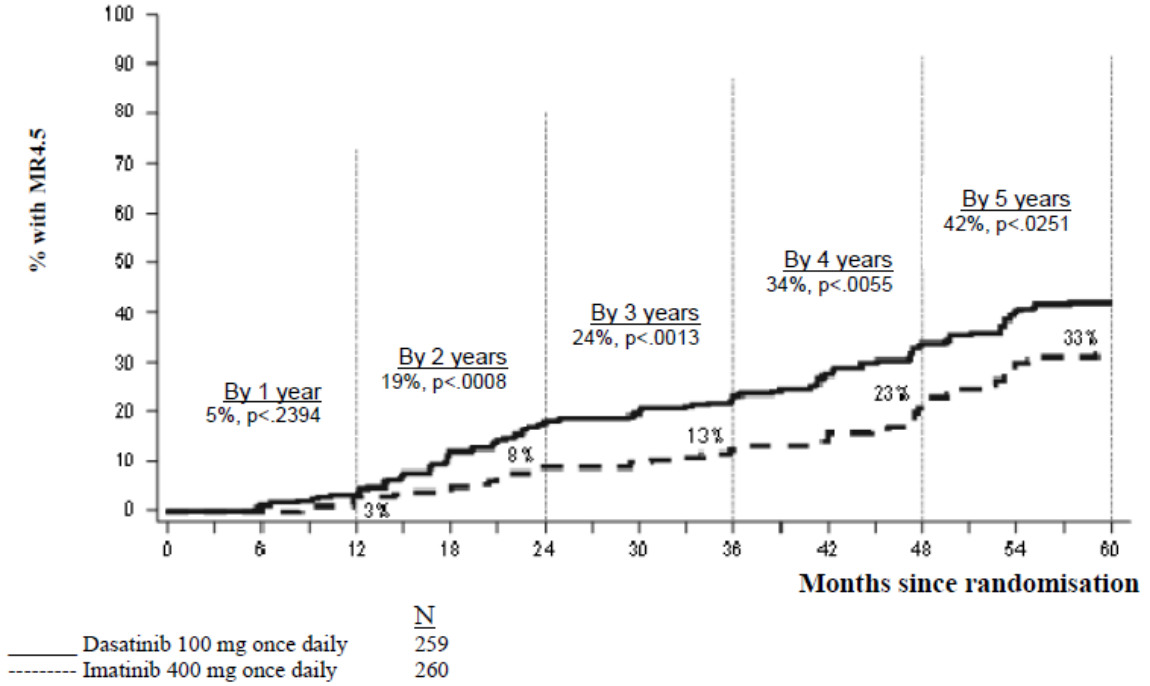
**Şekil 2. Zaman içindeki MMR oranları – yeni kronik faz KML tanısı konmuş hastalarda yapılan faz 3 çalışmaya randomize edilen tüm hastalar**



Herhangi bir zamanda BCR-ABL oranı  $\leq$  %0,01 (4-log azalma) olan hastaların oranı SPRYCEL grubunda, imatinib grubuna kıyasla daha yüksekti (%54,1 karşısında %45). Herhangi bir zamanda BCR-ABL oranı  $\leq$  %0,0032 (4,5-log azalma) olan hastaların oranı SPRYCEL grubunda, imatinib grubuna kıyasla daha yüksekti (%44 karşısında %34).

Zaman içindeki MR 4.5 oranları Şekil 3'te grafik olarak gösterilmektedir. MR 4.5 oranları dasatinib ile tedavi edilen hastalarda, imatinib ile tedavi edilen hastalara kıyasla tutarlı şekilde daha yüksek olmuştur.

**Şekil 3. Zaman içindeki MR 4,5 oranları–yeni kronik faz KML tanısı konmuş hastalarda yapılan faz 3 çalışmaya randomize edilen tüm hastalar**



Hasford skoru ile belirlenen her bir risk grubunda herhangi bir zamandaki MMR oranı imatinib grubuna kıyasla SPRYCEL grubunda daha yüksekti (sırasıyla düşük risk: %90 ve %69; orta risk: %71 ve %65; yüksek risk: %67 ve %54)

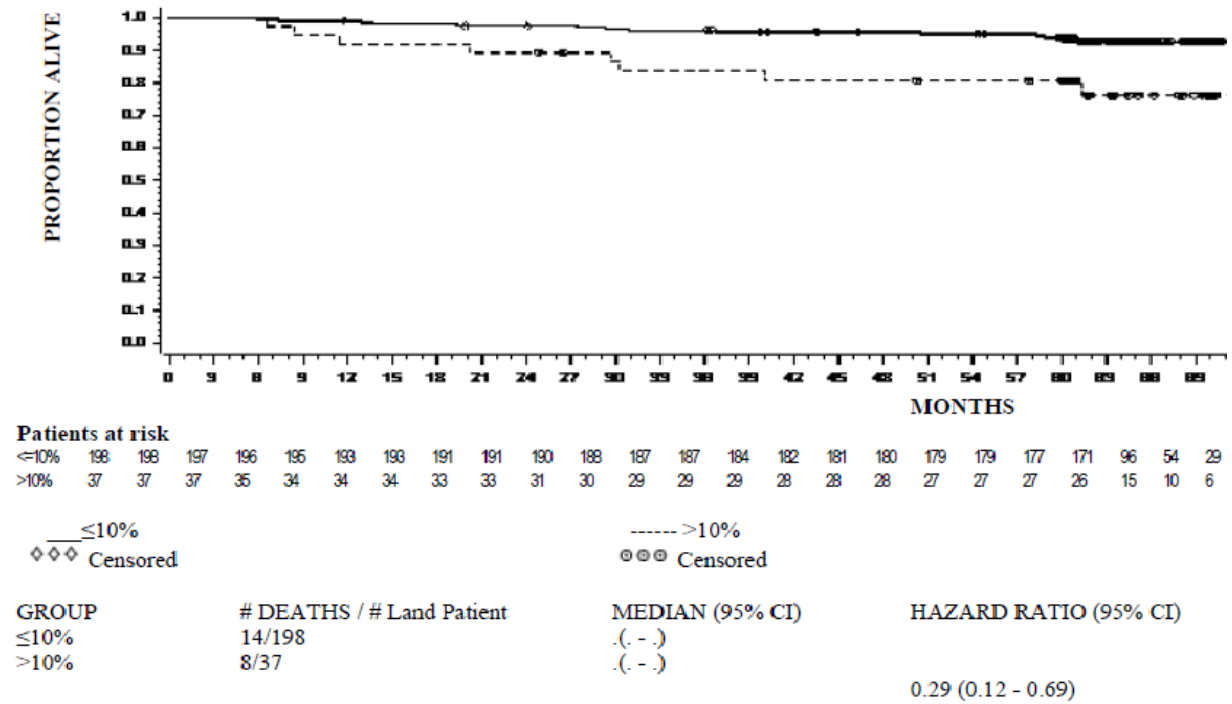
Bir ek araştırma analizinde imatinib tedavisi uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında (%64) dasatinible tedavi uygulanan daha fazla sayıda hastada (%84) erken moleküler yanıt (3 aylık BCR-ABL seviyelerinin  $\leq$  %10 olması şeklinde tanımlanmıştır) elde edildiği görülmüştür. Tablo 3’de görüldüğü gibi, erken moleküler yanıt elde edilen hastalarda transformasyon riski daha düşük, progresyonsuz sağ kalım (PFS) oranı ile genel sağ kalım (OS) oranı daha yüksekti.

**Tablo 3: 3 Aylık BCR-ABL düzeyleri  $\leq$ %10 ve  $>$ %10 olan Dasatinib Hastaları**

Dasatinib N = 235	3 Aylık BCR-ABL Seviyeleri	
	$\leq$ %10 Olan Hastalar	Seviyeleri ABL $>$ %10 Olan Hastalar
Hasta Sayısı (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
60. Ayda transformasyon, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
60. Ayda PFS Oranı (%95 GA)	%92.0 (89,6, 95.2)	%73.8 (52.0, 86.8)
60. Ayda OS Oranı (%95 GA)	%93.8 (89.3, 96.4%)	%80.6 (63.5, 90.2)

Spesifik zaman noktasıyla OS oranı Şekil 4’te grafikte gösterilmektedir. Dasatinible tedavi uygulanan ve 3 ayda  $\leq$  %10 şeklinde bir BCR-ABL düzeyine ulaşan hastalarda OS oranının ulaşmayanlara kıyasla tutarlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür.

**Şekil 4. Yeni kronik KML tanısı konmuş olan hastalarda yapılan bir faz 3 çalışmada 3. ayda BCR-ABL düzeyine göre ( $\leq$  %10 veya  $>$  %10) genel sağkalım için sınır noktası grafiği**



Hastalık ilerlemesi uygun terapötik idareye karşın akyuvar hücrelerinde artış, CHR, kısmi CyR veya CCyR kaybı, hızlanmış evreye veya blast evresine ilerleme ya da ölüm şeklinde tanımlanmıştır. Tahmin edilen 60 aylık PFS oranı dasatinib ve imatinib tedavi grubunun her ikisi içinde % 88,9dur (GA: %84 - %92,4). 60 ayda, akselere ya da blast faza geçiş dasatinib (n = 8; %3) ile tedavi edilen hastalarda imatinib ile tedavi edilen hastalardan (n = 15; %5) daha seyrek olarak gerçekleşmiştir. Dasatinib ve imatinib ile tedavi edilen vakalardaki tahmini 60 aylık sağkalım oranları sırasıyla %90,9 (GA: %86,6 - %93,8) ve %89,6 (GA: %85,2 - %92,8) olmuştur. Dasatinib and imatinib arasında OS (Risk Oranı 1.01, %95 GA: 0.58-1.73, p= 0.9800) ve PFS (Risk Oranı 1.00, %95 GA: 0.58-1.72, p = 0.9998) açısından herhangi bir fark tespit edilmemiştir.

Yeni kronik faz KML 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. İmatinib grubunda farklı bir mutasyon spektrumu saptanmamıştır. In vitro verilere göre, dasatinib, T315I mutasyonuna karşı aktif görünmemektedir.

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):

## Çalışma 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.

Tüm hastalar önceden yoğun tedavi görmüştür. Genel hasta popülasyonunun %93'ünde imatinib'e önceden tam hematolojik yanıt (CHR) elde edilmiştir. Dasatinib ve imatinib kollarının sırasıyla %28 ve %29'unda imatinib'e karşı bir MCyR elde edilmiştir.

Medyan tedavi süresi dasatinib için 23 ay (hastaların %44'ü günümüze dek > 24 ay tedavi edilmiştir) ve imatinib için 3 ay (hastaların %10'u günümüze dek > 24 ay tedavi edilmiştir) olmuştur.

Çapraz geçişten önce dasatinib kolundaki hastaların %93'ü ve imatinib kolundaki hastaların %82'sinde bir CHR elde edilmiştir.

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]) için %90 (%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.)

Çapraz geçiş öncesi majör moleküler yanıt oranları (periferik kan örneklerinde BCR-ABL/kontrol transkriplerinin RQ-PCR ile <% 0,1 olması ile tanımlanır) dasatinib için %29 ve imatinib için %12 olmuştur.

## Çalışma 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 % 38'inin 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).

**Tablo 4: Faz II SPRYCEL tek kollu klinik çalışmalarında etkililik<sup>a</sup>**

	<b>Kronik (N=387)</b>	<b>Hızlanmış (n=174)</b>	<b>Myeloidblast (n=109)</b>	<b>Lenfoid blast (n=48)</b>	<b>Ph+ALL (n=46)</b>
<b>Hematolojik yanıt oranı<sup>b</sup>(%)</b>					
MaHR (%95 CI)	n/a	<b>%64 (57-72)</b>	<b>%33 (24-43)</b>	<b>%35 (22-51)</b>	<b>%41 (27-57)</b>
CHR (%95 CI)	%91 (88-94)	%50 (42-58)	%26 (18-35)	%29 (17-44)	%35 (21-50)
NEL (%95 CI)	n/a	%14 (10-21)	%7 (3-14)	%6 (1-17)	%7 (1-18)
<b>MaHR süresi (%; Kaplan-Meier kestirimleri)</b>					
1 year	n/a	%79 (71-87)	%71 (55-87)	%29 (3-56)	%32 (8-56)
2 year	n/a	%60 (50-70)	%41 (21-60)	%10 (0-28)	%24 (2-47)
<b>Sitogenetik yanıt<sup>c</sup> (%)</b>					
MCyR (%95 CI)	%62 (57-67)	%40 (33-48)	%34 (25-44)	%52 (37-67)	%57 (41-71)
CCyR (%95 CI)	%54 (48-59)	%33 (26-41)	%27 (19-36)	%46 (31-61)	%54 (39-69)
<b>Sağkalım (%; Kaplan-Meier kestirimleri)</b>					
<b>Progresyonsuz Sağkalım</b>					
1 yıl	%91 (88-94)	%64 (57-72)	%35 (25-45)	%14 (3-25)	%21 (9-34)
2 yıl	%80 (75-84)	%46 (38-54)	%20 (11-29)	%5 (0-13)	%12 (2-23)
<b>Genel</b>					
1 yıl	%97 (95-99)	%83 (77-89)	%48 (38-59)	%30 (14-47)	%35 (20-51)
2 yıl	%94 (91-97)	%72 (64-79)	%38 (27-50)	%26 (10-42)	%31 (16-47)

Bu tabloda açıklanan veriler günde iki kez 70 mg'lık başlangıç dozu kullanılan çalışmalardan alınmıştır. Önerilen başlangıç dozu için bölüm 4.2'ye bakınız.

<sup>a</sup> Koyu renkli karakterlerle verilen rakamlar primer sonlanma noktası sonuçlarıdır.

<sup>b</sup> Hematolojik yanıt kriterleri (tüm yanıtlar 4 hafta sonra doğrulanmıştır): Majör hematolojik yanıt (MaHR) = tam hematolojik yanıt (CHR) + lösemi kanıtı yok(NEL).

CHR (kronik KML): WBC < kurumsal ULN, trombosit < 450,000 W, periferik kanda blast veya promyelositler yok, periferik kanda < %5 miyelositler + metamiyelositler, periferik kanda <%20 bazofiller ve ekstramedüller tutulum yok.

CHR (ileri evre KML/Ph+ ALL): WBC < kurumsal ULN, ANC>1,000 W, trombosit > 1.000 W, periferik kanda blast veya promyelositler yok, periferik kanda < %5 kemik iliği blastı, <%5 miyelositler + metamiyelositler, periferik kanda <%20 bazofiller ve ekstramedüller tutulum yok.

NEL: CHR ile aynı kriterler ancak ANC > 500W ve < 1,000/mm3 veya trombosit > 20,000/mm3 ve <100,000W.

<sup>c</sup> Sitogenetik yanıt kriterleri: tam (0% Ph+ metafazlar) veya kısmi (> %0-%35). MCyR (%0-%35) tam tam hem de kısmi yanıtı birleştirir.

n/a = geçerli değil; GA = güven aralığı; ULN = normal aralığın üst sınırı.

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 2 yıllık ve 7 yıllık takiplere dayanmaktadır.



## Çalışma 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. Tüm hastalar için 7 yıllık takipte medyan tedavi süresi 29,8 ay olmuştur (aralık <1-92.9 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. Ancak, günde bir kez 100 mg'lık rejimde güvenilirlik ve tolerabilitede artış gözlenmiştir. Etkililik sonuçları Tablo 5 ve 6'de açıklanmaktadır.

**Tablo 5: Faz III Doz Optimizasyon Çalışmasında SPRYCEL'in Etkinliği: İmatinibe Dirençli veya İntolerant Kronik Faz KML (2 yıllık sonuçlar)<sup>a</sup>**

Tüm Hastalar	n=167
İmatinibe dirençli hastalar	n=124
Hematolojik Yanıt Oranı <sup>ab</sup> (%95 GA)	
CHR	%92 (86-95)
Sitogenetik Yanıt <sup>c</sup> (%) (%95 GA)	
MCyR	
Tüm hastalar	%63 (56-71)
İmatinibe Dirençli Hastalar	%59 (50-68)
CCyR	
Bütün hastalar	%50 (42-58)
İmatinibe Dirençli Hastalar	%44 (35-53)

### CCyR Elde Edilen Hastalarda Majör Moleküler Yanıt<sup>d</sup> (%) (%95 GA)

Bütün Hastalar	%69 (58-79)
İmatinibe Dirençli Hastalar	%72 (58-83)

<sup>a</sup> Önerilen başlangıç dozu olan günde bir kez 100 mg için bildirilen sonuçlar

<sup>b</sup> Hematolojik yanıt kriterleri (bütün yanıtlar 4 haftadan sonra konfirme edilir.):

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

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

<sup>d</sup> Majör moleküler yanıt kriterleri: Periferik kan örneklerinde RQ-PZR ile BCR-ABL/kontrol transkriptin  $\leq 0,1$  olmasıyla tanımlanır. GA = güven aralığı ULN = Normal Aralığın Üst Sınırı.

**Tablo 6: SPRYCEL'in Faz III Doz Optimizasyonu Çalışmasındaki Uzun Dönemli Etkinliği: İmatinibe Dirençli veya İntolerant Kronik Faz KML Hastaları <sup>a</sup>**

	Minimum Takip Süresi			
	1 yıl	2 yıl	5 yıl	7 yıl
<b>Majör Moleküler Yanıt</b>				
Tüm hastalar	Geçerli değil	% 37(57/154)	% 44 (71/160)	% 46 (73/160)
İmatinibe dirençli hastalar	Geçerli değil	% 35 (41/117)	% 42 (50/120)	% 43 (51/120)
İmatinibe intoleran hastalar	Geçerli değil	% 43 (16/37)	% 53 (21/40)	% 55 (22/40)
<b>Progresyonsuz Sağkalım (PFS)<sup>b</sup></b>				
Tüm hastalar	% 90 (86, 95)	% 80 (73, 87)	% 51 (41, 60)	% 42 (33, 51)
İmatinibe dirençli hastalar	% 88 (82, 94)	% 77 (68, 85)	% 49 (39, 59)	% 39 (29, 49)
İmatinibe intoleran hastalar	% 97 (92, 100)	% 87 (76, 99)	% 56 (37, 76)	% 51(32, 67)
<b>Genel Sağkalım</b>				
Tüm hastalar	% 96 (93, 99)	% 91 (86, 96)	% 78 (72, 85)	% 65 (56, 72)
İmatinibe dirençli hastalar	% 94 (90, 98)	% 89 (84, 95)	% 77 (69, 85)	% 63 (53, 71)
İmatinibe intoleran hastalar	% 100 (100, 100)	% 95 (88, 100)	% 82 (70, 94)	%70 (52, 82)

<sup>a</sup> Önerilen başlangıç dozu olan günde bir kez 100 mg için bildirilen sonuçlar.

<sup>b</sup> Progresyon, lökosit artışı, CHR veya MCyR kaybı, Ph+ metafazlarda  $\geq$ %30 artış, konfirme edilmiş AP/BP hastalığı veya ölüm olarak tanımlanmıştır. PFS, tedavi amaçlı prensibe dayanarak analiz edilmiş ve hastalar, daha sonraki tedavi gibi olaylara kadar takip edilmiştir.

Çalışma 2İleri 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 7'da belirtilmektedir.

**Tablo 7: SPRYCEL'in Faz III Doz Optimizasyonu Çalışmasındaki Etkinliği: İleri Faz KML ve Ph+ ALL (2 yıllık sonuçlar)**

	Günde bir kez 140 mg <sup>a</sup>				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)
<b>MaHY<sup>a</sup></b> (%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 <sup>a</sup> (%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 <sup>a</sup> (%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)
<b>MSY<sup>b</sup></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)

<sup>a</sup> SPRYCEL'in ileri faz KML ve Ph+ALL için önerilen başlangıç dozu değildir. (Bkz. Bölüm 4.2)

<sup>b</sup> 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/mm<sup>3</sup>, trombosit  $\geq$  100,000/mm<sup>3</sup>, 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/mm<sup>3</sup> ve  $<$  1,000/mm<sup>3</sup>, ya da trombosit  $\geq$  20,000/mm<sup>3</sup> ve  $\leq$  100,000/mm<sup>3</sup>

<sup>c</sup>MSY hem tam (%0 Ph+ metafaz) hem de kısmi ( $>$ %0-%35) yanıt kombinasyonudur.

GA = güvenlik aralığı ULN = Normal Aralığın Üst Sınırı

Günde bir defa 140 mg rejimi ile tedavi uygulanan hızlanmış faz CML hastalarında medyan MaHR süresi ve medyan genel sağkalıma ulaşılmamıştır ve medyan PFS'nin 25 ay olduğu tespit edilmiştir.

Günde bir defa 140 mg rejimi ile tedavi uygulanan miyeloid blast fazı CML hastalarında medyan MaHR süresinin 8 ay, medyan PFS'nin 4 ay, medyan genel sağkalımın ise 8 ay olduğu tespit edilmiştir. Günde bir defa 140 mg rejimi ile tedavi uygulanan lenfoid blast fazı CML hastalarında medyan MaHR süresinin 5 ay, medyan PFS'nin 5 ay, medyan genel sağkalımın ise 11 ay olduğu tespit edilmiştir.

Günde bir defa 140 mg rejimi ile tedavi uygulanan Ph+ ALL hastalarında medyan MaHR süresinin 5 ay, medyan PFS'nin 4 ay, medyan genel sağkalımın ise 7 ay olduğu tespit edilmiştir.

## 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<sub>T</sub>) 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'ını %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 [<sup>14</sup>C] 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 [<sup>14</sup>C] 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-doz 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<sub>maks</sub> 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  $C_{maks}$  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 ve farelerde, sıçanlarda, maymunlarda ve tavşanlarda yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmada değerlendirilmiştir.

Primer toksisiteler 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 düşüşlere 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  $\geq 15$  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 yürütölen bir *in vitro* nötral kırmızı uptake fototoksisite 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.

İki yıllık bir karsinogenesis çalışmasında, sıçanlara günlük 0,3, 1 ve 3 mg/kg dozlarında oral dasatinib uygulanmıştır. En yüksek doz genellikle günlük 100 mg ila 140 mg arasında değişen önerilen başlangıç dozunda insanlarda gözlenen maruziyetle eşdeğer bir plazma maruziyet (EAA) düzeyi ile sonuçlanmıştır. Yüksek doz uygulanan dişilerde uterus ve rahimde skuamöz hücreli karsinomalar ve papillomaların birleşik insidansında ve düşük doz uygulanan erkeklerde prostat adenomalarının insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir artış kaydedilmiştir. Sıçanlarda karsinogenesis çalışmalarından elde edilen bu bulguların insanlar için önemi bilinmemektedir.

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**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

30 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 diğere 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  
Sarıyer, İstanbul  
Tel: 0 212 335 8900  
Fax: 0 212 286 2496 - 97  
e-mail: ruhsat@bmsilac.com.tr

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2017/521

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 20.07.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ**