

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Sprycel 70 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde:

Dasatinib (monohidrat) 70 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 94.5 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir tarafında "BMS" ve diğer tarafında da "524" basılı olan beyaz-beyazımsı, bikonveks, yuvarlak tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Sprycel,

- İmatinib tedavisi altında 3.ayda objektif hematolojik kriterlerle hastalığı ilerleme gösteren kronik faz KML (kronik miyeloid lösemili) yetişkin hastaların tedavisinde,
- İmatinib tedavisi altında 6.ayda tam hematolojik yanıt alınamayan ya da hiçbir sitogenetik yanıt alınamayan kronik faz KML (kronik miyeloid lösemili) yetişkin hastaların tedavisinde,
- İmatinib tedavisi altında 12.ayda kısmi sitogenetik yanıt alınamayan (Ph+  $\geq$  % 35) kronik faz KML (kronik miyeloid lösemili) yetişkin hastaların tedavisinde,
- İmatinib tedavisi altında ciddi (Grade 3/4 hepatik, cilt veya hematolojik) toksisite gösteren kronik, akselere veya blastik faz KML (kronik miyeloid lösemili) yetişkin hastaların tedavisinde,
- İmatinib tedavisi altında akselere faza giren KML (kronik miyeloid lösemili) yetişkin hastaların tedavisinde,
- İmatinib tedavisi altında blastik faza giren KML (kronik miyeloid lösemili) yetişkin hastaların tedavisinde,
- İmatinib tedavisi altında ek sitogenetik anomaliler geliştiren KML (kronik miyeloid lösemili) yetişkin hastaların tedavisinde,
- İmatinib tedavisi altında tam hematolojik ya da tam sitogenetik yanıtın kaybı veya mutasyon (T315I hariç) gelişimi olan KML (kronik miyeloid lösemili) yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.
- 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).

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). 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.

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:**

Tabletler ezilmemeli, kesilmemeli, bütün olarak yutulmalıdır. SPRYCEL yemekle birlikte ya da aç karnına alınabilir.

### **Doz artırımı:**

Yetişkin kronik faz KML 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)	MNS < 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 MNS ≥ 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 MNS reküransı görülürse, 1. aşama tekrarlanır ve tedavi günde bir kere 80 mg olarak düşük bir dozla yeniden başlatılır (ikinci episod) ya da tedavi kesilir (üçüncü episod)</li> </ol>
Akselere ve Blastik Faz KML ve Ph+ ALL (başlangıç dozu: günde iki kere 70 mg BID)	MNS < 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 MNS ≥ 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>

MNS: 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/Karaciğer yetmezliği:** Sprycel ile böbrek fonksiyonları azalmış olan hastalarda hiç bir klinik çalışma yapılmamıştır (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.

Sprycel ile karaciğer fonksiyonları azalmış olan hastalarda hiç bir klinik çalışma yapılmamıştır (ALT ve/veya AST'ları normal aralığın üst sınırının >2.5 katı olan ve/veya total bilirubini normal aralığın üst sınırının >2 katı olan hastalar çalışmalara alınmamıştır). Dasatinib

çoğunlukla karaciğerden metabolize olduğu için, karaciğer fonksiyonu zayıflamışsa dasatinib alımının artması beklenir. Sprycel orta derece ilâ ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz bölüm 4.4 ve bölüm 4.8).

**Pediyatrik popülasyon:** Güvenlilik ve etkililik verileri olmadığından, Sprycel'in 18 yaşından küçük çocuklarda ve adolesanlarda kullanılması önerilmez (bkz bölüm 5.1).

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

### 4.3 Kontrendikasyonlar

Dasatinib monohidrata veya diğer bileşenlerine karşı alerjisi olanlarda kontrendikedir.

İçeriğinde bulunan laktoz nedeniyle, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

#### **Klinik önemi olan etkileşmeler:**

Dasatinib CYP3A4'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*) 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 terapötik ajanların 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, pimoizid, 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 H<sub>2</sub> blokerin (örn., famotidin), bir proton pompası inhibitörünün (örn., omeprazol) ya da alüminyum hidroksit/magnezyum hidroksit eşzamanlı kullanımı dasatinib düzeyini azaltabilir. Dolayısıyla H<sub>2</sub> blokerleri ile proton pompası inhibitörleri önerilmez. Alüminyum hidroksit/magnezyum hidroksit ürünleri ise dasatinibden 2 saat önce veya 2 saat sonra uygulanmalıdır (bkz bölüm 4.5).

#### **Özel gruplar:**

Sprycel ile yapılan klinik çalışmalarda halen orta derece ile ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara dair herhangi bir veri elde edilmemiştir. Orta derece ile ciddi

karaciğer yetmezliği olan hastalara Sprycel uygularken dikkat edilmesi önerilir (bkz bölüm 4.2).

### **Önemli advers 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 Laboratuvar Test Anormallikleri, Hematoloji). Ciddi (grad 3 veya 4) anemi ve trombositopeni vakaları transfüzyon ile tedavi edilmiştir. 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 grad 3 ya da 4 myelosupresyon bildirilmiştir; sıvı retansiyonu da günde iki kere tedavi uygulanan hastalarda günde bir kere tedavi uygulananlara göre daha sık bildirilmiştir (bkz bölüm 4.8).

Bu nedenle kronik faz KML'li hastalar için önerilen başlangıç dozu günde bir kere 100 mg'dır.

**Kanamama:** Bütün klinik çalışmalarda hastaların < %1'inde ciddi santral sinir sistemi (SSS) kanaması görülmüştür. Sekiz vaka fatal olmuş ve bunlardan 5'i CTC (Common Toxicity Criteria) grad 4 trombositopeni ile ilişkilendirilmiştir. Hastaların % 4'ünde ciddi gastrointestinal kanama görülmüş ve genellikle ilacın kesilmesi ve transfüzyon gerekmiştir. Hastaların %2'sinde başka ciddi kanamalar ortaya çıkmıştır. Kanamaya bağlı olayların çoğu tipik olarak ciddi trombositopeni ile ilişkilidir (bkz bölüm 4.8).

Trombosit fonksiyonlarını inhibe eden tıbbi ürünler veya antikoagülanlar alan hastalar Sprycel klinik çalışmalarına dahil edilmemiştir. Bazı çalışmalarda, eğer hastanın trombosit sayısı > 50.000 mm<sup>3</sup> ise antikoagülanların, asetilsalisilik asit ve non steroidal 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. Bütün klinik çalışmalarda sırası ile hastaların %6'sında ve %1'inde bildirilen ciddi plevral ve perikardiyal efüzyon dahil, hastaların % 9'unda şiddetli seyreden sıvı retansiyonu ile bağlantılı bulunmuştur. Hastaların < %1'inde karında ciddi sıvı toplanması ve genel ödem rapor edilmiştir. Hastaların < %1'inde ciddi non-kardiyojenik 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 (bkz bölüm 4.8). Faz III doz optimizasyon çalışmalarında günde bir kere doz uygulamasında (kronik faz KML'de günde bir kere 100 mg ve ileri faz KML ya da Ph+ ALL'de günde bir kere 140 mg) günde iki kere 70 mg doz uygulamasına oranla daha düşük sıklıkta sıvı retansiyonu rapor edilmiştir (bkz bölüm 4.8). SPRYCEL'in yaşlılardaki güvenilirlik profili gençlerdeki benzer olmakla birlikte, 65 yaş ve üstü hastalarda sıvı retansiyonunun görülme olasılığı daha yüksek olduğundan, bu hastalar yakından izlenmelidir.

**QT Uzatması:** *in vitro* veriler dasatinibin kardiyak ventriküler repolarizasyonu (QT aralığı) uzatma potansiyeli olduğunu göstermektedir (bkz bölüm 5.3). 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). Faz II/III klinik çalışmalarda Sprycel alan 2182 hastadan onsekizinde advers olay olarak QTc uzaması bildirilmiştir. Onyedisi (< %1) > 500 milisaniye QTcF geliştirmiştir. QTc uzaması olan veya bunu geliştirebilecek durumdaki hastalarda Sprycel dikkatli uygulanmalıdır. Hipokalemi veya hipomagnesemi, 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.

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

**Laktoz:** Bu tıbbi ürünün 100 mg'lık günlük dozu 135 mg ve 140 mg'lık günlük dozu 189 mg laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon 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 tıbbî 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 tıbbî ürünler ile olan etkileşimini değerlendirmek için hiç 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*) metabolizmayı arttırarak dasatinibin plazma konsantrasyonlarını düşürebilirler. Dolayısıyla, güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile Sprycel'in eşzamanlı kullanımı tavsiye edilmez. Rifampisin ya da başka CYP3A4 indükleyicisinin endike olduğu hastalarda, enzim indüksiyonu daha az olan alternatif ajanlar 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 vakalarda yapılan bir tek doz çalışmasında tek doz Sprycel'den 10 saat önce famotidin uygulandığı zaman dasatinib alımı %61 azalmıştır. 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 vakalarda alüminyum/magnezyum hidroksidin Sprycel ile eşzamanlı kullanımı sonucu tek doz Sprycel'in EAA'ı %55 ve C<sub>max</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 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 birbirini takip eden kullanımı CYP3A4 substratı kan düzeyini arttırabilir. Sağlıklı vakalarda yapılan bir çalışmada 100 mg'lık tek bir Sprycel dozu bir CYP3A4 substratı olduğu bilinen simvastatinin EAA ve C<sub>max</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):**

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

Sprycel, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

**Gebelik dönemi:**

Sprycel kesinlikle gerekli olmadıkça gebelikte 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. Dasatinib monohidratın süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle 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**

Farmakodinamik özelliklere, bildirilen advers etkilerin ve/veya ilgili hedef popülasyon üzerinde gerçekleşen ve 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**

Aşağıda tanımlanan veriler klinik çalışmalarda SPRYCEL alan 2,182 hastayı yansıtmaktadır (başlangıç dozajı günde bir kere 100 mg, günde bir kere 140 mg, günde iki kere 50 mg ya da günde iki kere 70 mg). Tedavi edilen 2,182 hastanın %25'i 65 yaş ve daha büyük, %5'i 75 yaş ve daha büyüktü. Medyan tedavi süresi 11 aydı (aralık 0.03-31 ay)

Sprycel ile tedavi edilen hastaların çoğunluğu zaman zaman advers reaksiyon geliştirmiştir. Reaksiyonların çođu hafif ilâ orta şiddette seyretmiş, fakat istenmeyen etkiler nedeni ile kronik faz KML hastalarının %11'inde, akselere faz KML hastalarının %12'sinde, myeloid blastik faz KML hastalarının %15'inde ve lenfoid blastik faz KML ya da Ph+ ALL hastalarının %8'inde tedavi kesilmiştir. Kronik faz KML hastalarında yapılan Faz III doz optimizasyon çalışmasında advers ilaç reaksiyonu nedeniyle tedavi kesme oranı günde iki kere 70 mg ile tedavi edilen hastalarda %11 iken günde bir kere 100 mg ile tedavi edilen hastalarda %3 olmak üzere daha dūřüktür.

İmatinibi tolere edemeyen kronik faz KML hastalarının çoğu dasatinib tedavisini tolere edebilmiştir. Kronik evre KML'de faz II tek kol çalışmasında imatinib'i tolere edemeyen 99 hastanın 3'ü daha önceki imatinib deneyiminde olduğu gibi SPRYCEL ile birlikte aynı evre 3 ya da 4 non-hematolojik toksisite göstermiştir; 3 hasta da doz azaltılarak SPRYCEL'e devam etmiştir.

En sık rapor edilen istenmeyen etkiler sıvı tutulması (plevral efüzyon dahil), diyare, deri döküntüleri, baş ağrısı, kanama, yorgunluk, bulantı, dispne, kas - iskelet ağrısı, enfeksiyon, kusma, öksürük, karın ağrısı ve pireksi olmuştur (Tablo 3). Hastaların %5'inde ilaca bağlı febril nötropeni bildirilmiştir.

Örneğin plevral efüzyon, karında sıvı toplanması (asit), pulmoner ödem ve yüzeysel ödem ile birlikte ya da tek başına seyreden perikardiyal efüzyon gibi karışık istenmeyen etkiler genel olarak "sıvı retansiyonu" diye tanımlanabilir. Dasatinib kullanımı hastaların %9'unda ciddi olabilen sıvı retansiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Hastaların sırasıyla %-6 ve %1'inde ciddi plevral ve perikardiyal efüzyon bildirilmiştir. Karında ciddi sıvı toplanması ve genel ödem %1'in altında rapor edilmiştir. Hastaların yüzde biri kardiyojenik olmayan pulmoner ödem geliştirmiştir. Sıvı tutulması olayları tipik olarak diüretik veya kısa steroid kürleri dahil destekleyici önlemler ile tedavi edilmiştir. Yaşlılardaki güvenlilik profili gençlerdekine benzer olmakla birlikte, 65 yaş ve üstü hastalarda sıvı retansiyonunun görölme olasılığı daha yüksek olduğundan, bu hastalar yakından izlenmelidir(bkz bölüm 4.4).

Sprycel alan hastalarda peteşi ve burun kanamasından ciddi gastrointestinal kanama ve SSS kanamasına kadar giden ilaca bağlı kanama olayları rapor edilmiştir (bkz bölüm 4.4). Hastaların < %1'inde ciddi CNS kanaması görölmüştür; 8 vaka fatal olmuş ve bunlardan 5'i CTC grad 4 trombositopeni ile ilişkilendirilmiştir. Hastaların %4'ünde ciddi gastrointestinal kanama görölmüş ve genellikle tedavinin kesilmesini ve transfüzyon yapılmasını gerektirmiştir. Hastaların %2'sinde başka kanamalar görölmüştür. Kanamaya bağlı olayların çoğu tipik olarak ciddi trombositopeni ile ilişkilendirilmiştir. SPRYCEL tedavisi anemi, nötropeni ve trombositopeni ile ilişkilidir. Bunların görölme sıklıkları ileri evre KML ya da Ph+ ALL hastalarında kronik evre KML'ye göre yüksektir (bkz bölüm 4.4).

Kronik faz KML hastalarında bir Faz III doz optimizasyon çalıřmasında (medyan tedavi süresi yaklaşık 8 ay) plevral efüzyon ve konjestif kalp yetmezliđi/kardiyak fonksiyon bozukluđu insidansı günde bir kere 100 mg SPRYCEL ile tedavi edilen hastalarda günde iki kere 70 mg ile tedavi edilen hastalardan daha dūřük bulunmuřtur (Tablo 2a). Myelosupresyon da günde bir kere 100 mg ile daha dūřük sıklıkta rapor edilmiřtir (bkz Laboratuvar test anormallikleri).



Tablo 2a:

**Faz III Doz Optimizasyon Çalışmasında Bildirilen Seçilmiş  
Advers İlaç Reaksiyonları: Kronik Faz KML**

	Günde bir kere 100 mg n= 166		Günde bir kere 140 mg n = 163		Günde iki kere 50 mg n = 166		Günde iki kere 70 mg n = 167	
	Tüm Gradlar	Grad 3/4	Tüm Gradlar	Grad 3/4	Tüm Gradlar	Grad 3/4	Tüm Gradlar	Grad 3/4
<b>Tercih Edilen Terim</b>	<b>Hastaların Yüzdesi (%)</b>							
<b>Diyare</b>	24	1	23	2	24	2	22	4
<b>Sıvı Retansiyonu</b>	21	1	26	4	22	2	28	4
Yüzeysel ödem	14	0	12	1	13	0	14	0
Plevral efüzyon	7	1	15	3	11	2	16	1
Genel ödem	2	0	2	0	1	0	1	0
Konjestif kalp yetmezliği/ Kardiyak fonksiyon bozukluğu	0	0	1	1	1	1	3	2
Perikardiyal efüzyon	1	0	3	1	1	1	1	1
Pulmoner ödem	0	0	1	0	1	0	1	1
Pulmoner hipertansiyon	0	0	0	0	0	0	1	1
<b>Hemoraji</b>								
Gastrointestinal kanama	1	1	1	0	4	2	4	2

İleri faz KML ve Ph+ ALL hastalarındaki Faz III doz optimizasyon çalışmasında günde bir kere 140 mg SPRYCEL ile tedavi edilen hastalarda günde iki kere 70 mg ile tedavi edilenlerden daha düşük sıklıkta sıvı retansiyonu (plevral efüzyon ve perikardiyal efüzyon) bildirilmiştir (Tablo 2b).

Tablo 2b:

**Faz III Doz Optimizasyon Çalışmasında Bildirilen Seçilmiş Advers İlaç Reaksiyonları: İleri Faz KML ve Ph+ ALL**

	Günde bir kere 140 mg n = 304		Günde iki kere 70 mg n = 305	
	Tüm Gradlar	Grad 3/4	Tüm Gradlar	Grad 3/4
<b>Tercih Edilen Terim</b>	<b>Hastaların Yüzdesi (%)</b>			
<b>Diyare</b>	27	3	27	3
<b>Sıvı retansiyonu</b>	26	5	34	9
Yüzeysel ödem	12	<1	16	1
Plevral efüzyon	16	4	23	6
Genel ödem	1	0	2	1
Konjestif Kalp Yetmezliği/ Kardiyak fonksiyon bozukluğu	1	0	2	1
Perikardiyal efüzyon	1	0	4	1
Pulmoner ödem	1	1	3	1
Karında su toplanması (asit)	0	0	1	0
Pulmoner hipertansiyon	0	0	1	<1
<b>Hemoraji</b>				
Gastrointestinal kanama	7	6	12	6

Klinik çalışmalarda Sprycel tedavisine başlamadan en az 7 gün önce imatinib tedavisinin kesilmesi önerilmiştir.

**İstenmeyen etkiler:**

Sprycel klinik çalışmalarında 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  $< 1/1,000$ ). Her bir sıklık gruplamasında, istenmeyen etkiler azalan şiddete göre gösterilmiştir.

Laboratuvar anormallikleri hariç, Sprycel klinik çalışmalarında hastaların  $\geq 5\%$ 'inde rapor edilen istenmeyen ilaç etkileri Tablo 3'de gösterilmiştir:

**Tablo 3 Klinik çalışmalarda  $\geq$  %5 olarak rapor edilen İstenmeyen İlaç Etkileri (ADR)**

	Tüm Hastalar (n=2,182) Hastaların Yüzdesi (%)	
	Tüm Gradlar	Grad 3/4
<b>Kan ve lenf sistemi bozuklukları</b>		
<i>Yaygın:</i> febril nötropeni	5	5
<b>Sinir sistemi bozuklukları</b>		
<i>Çok yaygın:</i> baş ağrısı	25	1
<i>Yaygın:</i> nöropati (periferik nöropati dahil)	6	<1
<b>Solunum, toraks ve mediasten bozuklukları</b>		
<i>Çok yaygın:</i> plevral efüzyon, dispne	25	6
öksürük	21	4
	10	<1
<b>Gastrointestinal bozukluklar</b>		
<i>Çok yaygın:</i> diyare, bulantı, kusma	32	4
karın ağrısı	22	1
<i>Yaygın:</i> gastrointestinal kanama, mukoza enflamasyonu (mukozit/stomatit dahil), dispepsi,	13	1
karında gerginlik	10	1
	8	4
	7	<1
	5	0
	5	0
<b>Deri ve deri altı doku bozuklukları</b>		
<i>Çok yaygın:</i> deri döküntüsü <sup>a</sup>	22	1
<i>Yaygın:</i> prurit	7	<1
<b>Kas - iskelet ve bağ doku bozuklukları</b>		
<i>Çok yaygın:</i> kas ve iskelet ağrısı	14	1
<i>Yaygın:</i> artralji	8	1
Miyalji	8	<1
<b>Metabolizma ve beslenme bozuklukları</b>		
<i>Yaygın:</i> anoreksi	9	<1
<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>		
<b>Yaygın:</b> enfeksiyon (bakteriyel, viral, fungal, spesifik olmayan)	10	3
<b>Vasküler bozukluklar</b>		
<i>Çok yaygın:</i> hemoraji <sup>b</sup>	15	2
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar</b>		
<i>Çok yaygın:</i> yüzeysel ödem <sup>c</sup>	21	<1
yorgunluk	21	2
pireksi	13	1
<i>Sık:</i> ağrı, asteni	7	<1
göğüs ağrısı	9	1
	5	1

<sup>a</sup> İlaç erüpsiyonu, eritem, eritema multiforme, eritrozis, eksfoliyatif döküntü, 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 irritasyo ve vezikülöz ürtiker dahil.

<sup>b</sup> Gastrointestinal kanama ve MSS kanaması hariçtir; bu istenmeyen yan etkiler sırasıyla gastrointestinal bozukluklar ve sinir sistemi bozuklukları sistem organ sınıfı altında bildirilmiştir.

<sup>c</sup> Kulak şişmesi, konjunktival ödem, göz ödemi, gözde şişme, göz kapağı ödemi, yüz ödemi, gravitasyonel ödem, dudak ödemi, lokalize ödem, maküler ödem, genital ödem, ağız ödemi, periferik ödem, orbital ödem, penis ödemi, periorbital ödem, çukurlaşan ödem, skrotal ödem ve yüzde şişkinlik ve dilde ödem dahil.

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları Sprycel klinik çalışmalarında hastalarda < %5 sıklıkla bildirilmiştir:

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

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

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

Yaygın olmayan: tümör lizis sendromu

### **Kan ve lenf sistemi bozuklukları**

Yaygın: pansitopeni

Seyrek: saf kırmızı hücre aplazisi

### **Bağışıklık sistemi bozuklukları**

Yaygın olmayan: hipersensitivite (eritema nodosum dahil)

### **Metabolizma ve beslenme bozuklukları**

Yaygın: iştah rahatsızlıkları

Yaygın olmayan: hiperürisemi

### **Psikiyatrik bozukluklar**

Yaygın: depresyon, insomnia

Yaygın olmayan: anksiyete, konfüzyon, labil duygulanım, libido azalması

### **Sinir sistemi bozuklukları**

Yaygın: sersemlik, tat alma bozukluğu, somnolans

Yaygın olmayan: MSS kanaması, senkop, tremor, amnezi

Seyrek: serebrovasküler kaza, geçici iskemik atak, konvülsiyon

### **Göz bozuklukları**

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

Yaygın olmayan: konjunktivit,

### **Kulak ve iç kulak bozuklukları**

Yaygın: tinitus

Yaygın olmayan: vertigo

### **Kardiyak bozuklukları**

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

Yaygın olmayan: miyokard enfarktüsü, perikardit, ventriküler aritmi (ventriküler taşikardi dahil), anjina pektoris, kardiyomegali

Seyrek: kor pulmonale, miyokardit, akut koroner sendrom

### **Vasküler bozukluklar**

Yaygın: hipertansiyon, ateş basması

Yaygın olmayan: hipotansiyon, tromboflebit

Seyrek: livedo retikularis

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

Yaygın: pulmoner ödem, akciğer infiltrasyonu, pnömoni

Yaygın olmayan: bronkospazm, pulmoner hipertansiyon, astım

Seyrek: akut sıkıntılı solunum sendromu

### **Gastrointestinal bozukluklar**

Yaygın: kolit (nötropenik kolit dahil), gastrit, konstipasyon, karında gerginlik, oral yumuşak doku bozukluğu

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

### **Hepato-biliyer bozukluklar**

Yaygın olmayan: hepatit, kolestaz

Seyrek: kolesistit

### **Deri ve deri altı doku bozuklukları**

Yaygın: alopesi, dermatit (egzema dahil), 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**

Yaygın: kas enflamasyonu, kas zayıflığı

Yaygın olmayan: rabdomiyoliz, kas ve iskelet katılığı,

Seyrek: tendonit

### **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**

Yaygın: genel ödem, titremeler

Yaygın olmayan: malez

Seyrek: sıcağa dayanıksızlık

### **Araştırmalar**

Yaygın: ağırlık azalması, ağırlık artışı

Yaygın olmayan: kan kreatin fosfokinazda artış

### **Yaralanma ve zehirlenme**

Yaygın: ezik/çürük

### **Laboratuvar test anormallikleri:**

#### ***Hematoloji:***

KML'de sitopeniler (trombositopeni, nötropeni ve anemi) tutarlı bulgular olmuştur. Ancak, sitopeniler kesinlikle hastalığın evresine de bağlı olmuştur.

Grad 3 veya 4 hematolojik anormalliklerin sıklığı Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4 : Klinik Çalışmalarda CTC Evreleri 3/4 Hematolojik Laboratuvar Anormallikleri**

	Kronik Evre <sup>a</sup> (n=1150)	Hızlandırılmış Evre (n= 502)	Myeloid Blast Evre (n= 280)	Lenfoid Blast Evresi ve Ph+ ALL (n= 250)
	Hastaların %'si			
<b>Hematoloji parametreleri</b>				
Nötropeni	46	68	80	78
Trombositopeni	41	71	81	78
Anemi	19	55	75	45

<sup>a</sup> Kronik Evre verileri herhangi bir dozda SPRYCEL ile tedavi edilen hastaları içerir.

CTC evreleri: Nötropeni ( Evre 3  $\geq 0.5-1.0 \times 10^9/l$ , Evre 4  $< 0.5 \times 10^9/l$ ); Trombositopeni ( Evre 3  $\geq 10-50 \times 10^9/l$ , Evre 4  $< 10 \times 10^9/l$ ); Anemi (hemoglobin Evre 3  $\geq 65-80$  g/l, Evre 4  $< 65$  g/l).

Lenfoid blastik faz KML ve Ph+ ALL'de grad 3 ve 4 nötropeni ve trombositopeni akselere ve myeloid blastik faz KML'dekine benzer bir sıklıkta rapor edilmiştir (%78 nötropeni ve %77 trombositopeni). Grad 3 veya 4 anemi akselere ve myeloid blastik faz KML'de olduğundan daha az bildirilmiştir (%45).

Kronik faz KML hastalarında yapılan Faz III doz optimizasyon çalışmasında nötropeni, trombositopeni ve anemi sıklığı günde bir kere 100 mg SPRYCEL grubunda günde iki defa 70 mg SPRYCEL grubunda olduğundan daha düşüktür.

Ciddi miyelosupresyon geliştiren hastalar genellikle doza kısa bir süreliğine ara verildikten ve/veya azaltıldıktan sonra iyileşmiş olup hastaların %1'inde tedavi kalıcı olarak bırakılmıştır. Hastaların çoğu daha fazla miyelosupresyon belirtisi görülmeden tedavilerine devam etmişlerdir.

#### *Biyokimya:*

Kronik veya akselere faz KML hastalarının  $< \%5$ 'inde grad 3 veya 4 transaminaz ya da bilirubin artışları rapor edilmiştir. Fakat myeloid ya da lenfoid blastik KML ve Ph+ ALL hastalarında %4 ilâ 7 sıklığında artışlar bildirilmiştir. Genelde doz azaltılarak veya kesilerek tedavi edilmiştir.

Faz III doz optimizasyon çalışmalarında, kronik faz KML hastalarının  $\leq \%1$ 'inde, dört tedavi grubunda da benzer şekilde düşük insidanslı grad 3 veya 4 transaminaz ya da bilirubin artışları bildirilmiştir. Artışlar, ileri faz KML ve Ph+ ALL hastalarının %1 ilâ %4'ünde rapor edilmiştir.

Dasatinib ile tedavi edilen ve başlangıç düzeyleri normal olan vakaların yaklaşık %5'i çalışma süresince herhangi bir zamanda geçici hipokalsemi geliştirmiştir. Genellikle azalmış kalsiyum ile klinik semptomlar arasında bir bağlantı yoktu. Grad 3 veya 4 hipokalsemi geliştiren hastalar sıklıkla tamamlayıcı oral tedavi ile iyileşmiştir. KML'nin bütün fazlarındaki hastalarda grad 3 ve 4 hipokalsemi ve hipofosfatemi bildirilmiş, fakat myeloid ya da lenfoid blastik faz KML ve PH+ ALL hastalarında artan sıklıkta rapor edilmiştir.

#### *Elektrokardiyogram:*

Lösemi hastaları ile yapılan 5 Faz II klinik çalışmasında günde iki kere 70 mg Sprycel alan 865 hastanın başlangıçtaki ve tedavi sırasındaki tekrarlanan EKG'leri önceden belirlenmiş olan zamanlarda çekilmiş ve merkezî olarak okunmuştur. QT aralığı Fridericia's metodu ile

nabza göre düzeltilmiştir. 8. günün bütün doz sonrası zaman noktalarında QTcF aralığında başlangıçtan itibaren olan ortalama değişiklikler 4-6 milisaniye, ilgili üst %95 güven aralıkları ise < 7 milisaniye olmuştur. Klinik çalışmalarda Sprycel alan 2,182 hastadan, onsekiz hastada advers olay olarak QTc uzaması bildirilmiştir. Onyediyedi hasta (< %1) >500 milisaniye QTcF geliştirmiştir. (bkz bölüm 4.4).

#### 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

SPRYCEL doz aşımı deneyimi klinik çalışmalardaki izole vakalar ile sınırlıdır. Alındığı rapor edilen en yüksek dozaj ilişkili hiç bir klinik semptom olmadan bir hafta boyunca günde 280 mg'dır. SPRYCEL ciddi 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.

İmatinib duyarlı ve dirençli hastalık değişkenleri olan lösemi hücresi hatlarında dasatinib *in vitro* olarak aktiftir. Bu klinik olmayan çalışmalar dasatinibin aşırı BCR-ABL ekspresyonundan, BCR-ABL kinaz parça mutasyonlarından, SRC ailesi kinazlarını (LYN, HCK) tutan 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 türetilmiş KML hücresi hatlarını taşıyan farelerde sağkalımı uzatmıştır.

#### *Klinik çalışmalar:*

Faz I çalışmasında KML'nin bütün fazlarında ve Ph+ ALL'de tedavi edilip 27 aya kadar izlenen ilk 84 hastada hematolojik ve sitogenetik yanıtlar gözlenmiştir. KML'nin ve Ph+ ALL'nin bütün fazlarında yanıtlar kalıcı olmuştur.

Klinik çalışmalarda toplam 2,182 hasta değerlendirildi ve bunların %25'i ≥ 65 yaşında, % 5'i ≥ 75 yaşındaydı. Sprycel'in güvenliliği ve etkililiği pediatrik hastalarda incelenmemiştir.

#### KML'de Faz II klinik çalışmalar:

İmatinibe direnci veya intoleransı olan kronik, akselere, veya myeloid blastik faz KML hastalarında Sprycel'in güvenilirliğini ve etkinliğini belirlemek için dört tek kollu, kontrolsüz, açık etiketli Faz II klinik çalışma yürütülmüştür. 400 veya 600 mg imatinib ile başlangıç tedavisi başarısız olan kronik faz hastalarında bir randomize, karşılaştırmaz çalışmada

yürütülmüştür. Sprycel'in başlangıç dozu günde iki kere 70 mg'dı. Aktiviteyi iyileştirmek veya toksisiteyi tedavi etmek için doz modifikasyonlarına izin verilmiştir (bkz kısım 4.2).

Sprycel'in etkililiği hematolojik ve sitojenik yanıt oranlarına dayanmaktadır. Yanıtın sürekliliği ve tahmini sağ kalım oranları Sprycel'in klinik yararına ek bulgu sağlamaktadır.

#### Kronik Faz KML:

İmatinibe direnci 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, 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. Hastaların hastalığın ilerlediğine dair kanıt veya doz ayarlaması ile tedavi edilemeyen intolerans göstermeleri halinde alternatif tedavi koluna çapraz geçişe izin verilmiştir. Primer sonlandırma kriteri 12 haftada MCyR olmuştur. 150 hastanın sonuçları alınmıştır: 101'i Sprycel'e ve 49'u imatinibine randomize edilmiştir (hepsi imatinibe dirençli). Teşhisten randomizasyona kadar geçen ortalama süre dasatinib grubunda 64 ay, imatinib grubunda ise 52 aydır. Bütün vakalara yaygın olarak ön tedavi uygulanmıştır. Genel hasta popülasyonunun %91'i önceden imatinibe tam hematolojik yanıt (CHR) vermiştir. Sırasıyla dasatinib ve imatinib kollarındaki hastalarının %28'inde ve %29'unda önceden imatinibe MCyR görülmüştür.

Medyan tedavi süresi dasatinibde 23 ay (hastaların %44'ü bugüne kadar >24 ay tedavi edilmiştir) ve imatinibde 3 aydır (bugüne kadar hastaların %10'u >24 ay tedavi edilmiştir). Dasatinib kolunda hastaların %93'ü çapraz geçişten önce CHR göstermiştir, imatinib kolunda hastaların %82'si çapraz geçişten önce CHR elde etmiştir.

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.)



Çaprazlama öncesi majör moleküler yanıt hızı (periferik kan örneklerinde RQ-PCR ile BCR-ABL/kontrol transkriptleri  $\leq$  %0.1 olarak tanımlanmaktadır) SPRYCEL için %29 ve imatinib için %12'ydi.

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. Hastaların çoğu (% 53) 3 yıldan daha fazla imatinib tedavisi almıştı. 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. Etkililik sonuçları Tablo 5'te gösterilmiştir. 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= 288) %55'i dasatinib ile MCyR'ye ulaşmıştır. Bu çalışmaya kaydedilen hastaların %38'inde 45 farklı BCR-ABL mutasyonu mevcuttur. T315I dışında imatinib direnci ile ilişkili BCR-ABL mutasyonlarının bir türünü barındıran hastalarda tam hematolojik yanıt ya da MCyR'ye ulaşılmıştır. 2.yılda MCyR oranları herhangi bir baz çizgisi BCR-ABL mutasyonu, P-kulbu 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.

24 ayda majör moleküler yanıt oranı %45 (imatinibe dirençli hastalar için %35 ve imatinib intolerans hastalar için %74) olmuştur.

#### Akselere Faz KML:

İmatinibe intoleransı veya direnci olan hastalarda açık etiketli, tek kollu, çok merkezli bir çalışma yapılmıştır. Toplam 174 hasta (imatinib dirençli: 161, intoleransı: 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. Etkililik sonuçları Tablo 5'te verilmiştir.

#### 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. Etkinlik sonuçları Tablo 5'te verilmiştir.

### Lenfoid Blastik Faz KML ve Ph+ ALL'de klinik çalışmalar:

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. 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. Etkililik sonuçları Tablo 5'te gösterilmiştir. Majör hematolojik yanıtların (MaHR) çabuk gelmiş olması dikkate değer (lenfoid blastik KML hastalarında ilk dasatinib uygulamasından itibaren 35 gün, Ph+ ALL hastalarında ise 55 gün içinde).

**Tablo 5 Tek kollu Faz II SPRYCEL klinik çalışmalarında etkililik<sup>a</sup>**

	<b>Kronik (n = 387)</b>	<b>Akselere (n = 174)</b>	<b>Myeloid Blastik (n = 109)<sup>a</sup></b>	<b>Lenfoid Blastik (n = 48)<sup>a</sup></b>	<b>Ph+ ALL (n = 46)<sup>a</sup></b>
<b>Hematolojik Yanıt Oranı<sup>b</sup> (%)</b>					
MaHR (%95 GA)	geçerli değil	<b>% 64 (57-72)</b>	<b>% 33 (24-43)</b>	<b>% 35 (22-51)</b>	<b>% 41 (27-57)</b>
CHR (%95 GA)	<b>% 91 (88-94)</b>	% 50 (42-58)	% 26 (18-35)	% 29 (17-44)	% 35 (21-50)
NEL (%95 GA)	geçerli değil	% 14 (10-21)	% 7 (3-14)	% 6 (1-17)	% 7 (1-18)
<b>MaHR süresince (%; Kaplan-Meier'in tahminleri)</b>					
1 Yıl	geçerli değil	%79 (71-87)	%71 (55-87)	%29 (3-56)	%32 (8-56)
2 Yıl	geçerli değil	% 60 (50-70)	%41 (21-60)	%10 (0-28)	%24 (2-47)
<b>Sitogenetik Yanıt<sup>c</sup> (%)</b>					
MCyR (%95 GA)	<b>% 62 (57 - 67)</b>	% 40 (33 - 48)	% 34 (25 - 44)	% 52 (37 - 67)	%57 (41 - 71)
CCyR (%95 GA)	% 54 (48 - 59)	% 33 (26 - 41)	% 27 (19 - 36)	% 46 (31 - 61)	%54 (39 - 69)
<b>Sağ kalım (%; Kaplan-Meier'in tahminleri)</b>					
<b>İlerlemeyen</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>Toplam</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)

<sup>a</sup> Kalın yazılmış rakamlar primer sonlandırma kriterlerinin sonuçlarıdır.  
<sup>b</sup> **Hematolojik yanıt kriterleri** (bütün yanıtlar 4 hafta sonra konfirme edilir)  
Genel hematolojik yanıt: komple hematolojik yanıt (CHR), lösemi kanıtı yok (NEL), ve minör hematolojik yanıt (MiHR).  
Majör hematolojik yanıt: (MaHR) = CHR + NEL  
CHR (kronik KML): beyaz kan hücreleri (WBC) ≤ institusyonel NÜS, trombositler < 450,000/mm<sup>3</sup>, periferal kanda blast ya da promyelosit yok, periferal kanda < %5 myelosit artı metamyelosit, periferal kanda < %20 bazofil ≤ institusyonel ULN, ve hiç bir ekstremitelerde tutulum yok.  
CHR (ileri KML/Ph+ ALL): WBC ≤ institusyonel NÜS, ANC ≥ 1000/mm<sup>3</sup>, trombositler ≥ 100,000/mm<sup>3</sup>, periferal

kanda blast ya da promyelosit yok, kemik iliği blastları  $\leq$  %5, periferel kanda  $<$  %5 myelosit artı metamyelosit, periferel kanda  $<$  %20 bazofil  $\leq$  kurum üst sınırı ve hiç bir ekstramedüller tutulum yok.  
NEL: CHR ile aynı kriterler, fakat ANC  $\geq$  500/mm<sup>3</sup> ve  $<$  1000/mm<sup>3</sup>, ve/veya trombositler  $\geq$  20,000/mm<sup>3</sup> ve  $\leq$  100,000/mm<sup>3</sup>.

<sup>c</sup> **Sitogenetik yanıt kriterleri:** tam (%0 Ph+ metafaz) ya da parsiyel ( $>$  %0-%35). Majör sitogenetik yanıt (MCyR) (%0-%35) hem komple hem de parsiyel yanıtların bir kombinasyonudur.

GA: güven aralığı NÜS: Normal Aralığın Üst Sınırı

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

### 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:

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. Diğer sekonder sonlandırma kriterleri MCyR süresi, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımdır. 498'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 yaklaşık 8 ay olmuştur (aralık  $<$ 1-15 ay).

Yanıt oranları Tablo 6'da sunulmuştur. Tüm Sprycel tedavi gruplarında etkinlik elde edilmiştir ve primer sonlanım noktasında günde tek doz uygulaması günde iki kere uygulamaya göre (MCyR farkı %2.8; %95 güven aralığı [-%6 - %11.6]) kıyaslanabilir bir etkinlik (daha az olmayan) göstermiştir. Çalışmanın başlıca sekonder sonlandırma kriteri de 100 mg toplam günlük doz ve 140 mg toplam günlük doz arasında karşılaştırılabilir (daha az olmayan) etkinlik göstermiştir (MCyR farkı -%0.8; %95 güven aralığı [-%9.6 - %8.0]).

MCyR süreleri, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım dört tedavi grubunda benzer olmuştur. Dört tedavi grubunun hiç birinde medyan genel sağkalıma ulaşılmamıştır.

**Tablo 6: Faz III Doz Optimizasyon Çalışmasında SPRYCEL'in Etkinliği: Kronik Faz KML**

	<b>Günde bir kere 100 mg N = 167</b>	<b>Günde iki kere 50 mg N = 168</b>	<b>Günde bir kere 140 mg N = 167</b>	<b>Günde iki kere 70 mg N = 168</b>
	<b>Hastaların Yüzdesi (%)</b>			
<b>Hematolojik Yanıt Oranı<sup>a</sup> (%)</b>				
CHR	90	92	86	87
<b>Sitogenetik Yanıt<sup>b</sup> (%)</b>				
MCyR				
Bütün hastalar (%95 GA)	59 (51-66)	54 (46-61)	56 (48-63)	55 (48-63)
Imatinibe dirençli hastalar (n/N)	53 (66/124)	47 (58/124)	50 (62/123)	51 (65/127)
CCyR				
Bütün hastalar	41	42	44	45
Imatinibe dirençli hastalar (n/N)	34 (42/124)	35 (43/124)	36 (44/123)	39 (50/127)

<sup>a</sup>**Hematolojik yanıt kriterleri** (bütün yanıtlar 4 hafta sonra konfirme edilir):

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

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

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 <1-16 ay).

Primer etkinlik sonlanım kriterine göre, günde bir kere uygulaması, günde iki kere uygulaması ile karşılaştırılabilir (daha az olmayan) bir etkinlik göstermiştir (MaHR farkı %0.2; %95 güven aralığı [-%7.8-%8.1]). Ancak, 6 aylık takip süresince, yanıtın devam etme süresi, özellikle lenfoid transformasyon fazlarında olmak üzere, ilerlemiş hastalığın farklı fazlarında günde iki kere uygulaması avantajlı görünmektedir. Dolayısıyla, imatinibe dirençli ya da intoleran ileri faz KML ve Ph+ ALL hastalarında günde iki kere 70 mg tavsiye edilen doz olarak kalmıştır.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

Dasatinibin farmakokinetiği 229 yetişkin sağlıklı gönüllülerde ve 84 hastada değerlendirilmiştir.

### Genel özellikler

Sprycel (dasatinib) çoklu tirozin kinaz inhibitörüdür ve antineoplastik bir ajandır.

Dasatinib beyazdan kirli beyaz renkli tozudur. Suda çözünmez, etanol ve metanolde az çözünür.

### Emilim:

Oral uygulamayı takiben hastalar dasatinibi hızla absorbe ederler, pik konsantrasyonlar 0.5-3 saatte görülür. Oral uygulamayı takiben, ortalama alımdaki artış (EAA<sub>T</sub>) günde iki kere 25 mg ilâ 120 mg BID aralığındaki dozlarda doz artışına yaklaşık olarak orantılıdır. Dasatinibin genel ortalama terminal yarı ömrü hastalarda yaklaşık 5-6 saattir.

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

### Dağılım:

Hastalarda dasatinibin belirgin 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 yaratılmasında görev alan multipl enzimler ile yaygın olarak metabolize edilir. 100 mg [<sup>14</sup>C] etiketli dasatinib uygulanan sağlıklı vakalarda plazmada dolaşan radyoaktivitenin %29'u değişmemiş dasatinib olmuştur. Plazma konsantrasyonu ve ölçülen *in vitro* aktivite dasatinibin metabolitlerinin ürünün gözlenen farmakolojisinde majör bir rol oynama olasılıklarının düşük olduğunu göstermektedir. CYP3A4 dasatinibin metabolizmasından sorumlu bir majör enzimdir.

### Eliminasyon:

Eliminasyon başlıca feçeste, çoğunlukla metabolitler halinde gerçekleşir. Tek doz [<sup>14</sup>C] etiketli dasatinibi takiben, dozun yaklaşık %89'u 10 gün içinde atılmış, radyoaktivitenin %4'ü ve %85'i sırasıyla idrarda ve 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 hiç 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.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan hastalarda hiç bir klinik çalışma yapılmamıştır. Dasatinib çoğunlukla karaciğerden metabolize olduğu için, karaciğer fonksiyonu zayıflamışsa dasatinib alımının artması beklenir. Sprycel orta derece ile ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

### Organ fonksiyonunda zayıflama:

Dasatinib ve metabolitleri böbreklerden minimal olarak atılır. Eğer karaciğer fonksiyonu zayıflamışsa, dasatinib alımının artması beklenebilir.

## **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 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 ilâ hafif düşüslere 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 düşüsler 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 değişiklikler 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) mutajen olmamış ve bir *in vivo* sıçan mikronükleus çalışmasında genotoksik olmamıştır. Bölünen Çin hamsteri over hücrelerinde 60 µg/ml konsantrasyonlara kadar metabolik aktivasyon ile veya tek başına *in vitro* klastojen olmuştur.

Embriyofetal gelişim çalışmalarında dasatinib embriyoletaliteyi sıçanlarda yavruların boylarındaki düşüş ve hem sıçanlarda hem de tavşanlarda fetusun iskeletindeki farklılıklar ile indüklemiştir. Gerek sıçanlarda ve gerekse tavşanlardaki bu etkiler maternal toksisiteye yol açmayan dozlarda ortaya çıkmıştır. Dasatinibin erkek ve dişi fertilitesi üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

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 fototoksosite tayininde fototoksik potansiyel göstermiştir.

Dasatinib ile hiç bir karsinogenez çalışması yapılmamıştır.

## **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**

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

## **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

60 film kaplı tablet içeren çocukların aamayacağı polipropilen kapaklı yüksek dansiteli polietilen (HDPE) ŐiŐe.  
Her kartonda bir ŐiŐe vardır.

## **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler**

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

KullanılmamıŐ 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 Őubesi  
Maslak, İstanbul  
Tel: 0 212 335 8900  
Fax: 0 212 286 2496 - 97  
e-mail: ruhsat@bmsilac.com.tr

## **8. RUHSAT NUMARASI**

123/88

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

İlk ruhsat tarihi: 28.12.2007

Ruhsat yenileme tarihi: 28.12.2012

## **10. KÜB’N YENİLEME TARİHİ**