KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
DASIKAM® 80 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir tablet 80 mg dasatinibe eşdeğer 82,954 mg dasatinib monohidrat içerir.

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 105,046 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film kaplı tablet.
Beyaz ila beyazımsı, üçgen, köşeleri eğimli ve bir tarafı "80" baskılı film kaplı tablettir.

4. KLİNİK BİLGİLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DASIKAM® aşağıdaki koşullara sahip yetişkin hastaların tedavisinde endikedir:
- Yeni tanı konmuş Philadelphia kromozumu pozitif kronik evre kronik miyeloid lösemi (KML),
- İmatinib dahil önceki tedavilere dirençli veya intolere Philadelphia kromozomu pozitif kronik, hızlanmış veya blastik evre kronik miyeloid lösemi,
- Relaps/refrakter Philadelphia kromozomu pozitif (Ph+) ALL (akut lenfoblastik lösemili) yetişkin hastaların tedavisinde çoklu ajanlı kemoterapi şemaları ile birlikte remisyon indüksiyonu sağlamak amacıyla.

DASIKAM® aşağıdaki koşullara sahip pediyatrik hastaların tedavisinde endikedir:

- Yeni tanı konmuş Ph+ kronik evre KML (Ph+ KE-KML) veya imatinib dahil önceki tedavilere dirençli veya intolere Ph+ kronik evre KML.

- Kemoterapi ile kombinasyon halinde yeni tanı konmuş Ph+ ALL.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Lösemi tanı ve tedavisinde uzmanlaşmış hekim tarafından tedavi başlatılmalıdır.

Pozoloji:

Yetişkin hastalar
DASIKAM®'ın 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 dasatinib 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg ve 100 mg'lık film kaplı tabletler halinde satışa sunulmuştur (Bkz.

Belge Doğrulama Kodu: ZW5GQ3NRQUZW5GZW500HZ7XZ'XZ fix Belge Doğrulama Adresi: www.turkiye.gov.tr/saglik-titck (Bkz.
Belgedeki güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.1). Kronik faz KML hastalarında bir Faz III doz optimizasyon çalışmasında plevral efüzyon, konjestif kalp yetmezliği/ kardiyak fonksiyon bozukluğu ve miyelosupresyon insidansı günde bir kere 100 mg dasatinib 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.

DASIKAM®'ın 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:
Ph+ kronik faz KML, hızlanmış, miyeloid veya lenfoid blastik evredeki (ileri faz) KML veya Ph+ ALL'li yetişkin hastalarda ve Ph+ kronik faz KML'li pediyatrik hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, DASIKAM® 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.

Klinik çalışmalarda, Ph+ ALL'li pediyatrik hastalarda dasatinib tedavisi sürekli olarak uygulanmış ve maksimum iki yıl süreyle asıl ardışık kemoterapi bloklarına eklenmiştir. Daha sonra kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda, dasatinib transplantasyondan sonra ilave bir yıl süreyle uygulanabilir.

Önerilen dozu elde etmek amacıyla, DASIKAM® 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 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. DASIKAM® 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. Tabletleri bütün olarak alan hastalara kıyasla eritilmiş tablet alan hastalarda maruziyet daha düşük olduğundan film kaplı tabletler eritilmemelidir.

DASIKAM® aç veya tok karnına alınabilir ve düzenli olarak sabah veya akşam alınmalıdır. DASIKAM® greyfurt veya greyfurt suyu ile birlikte alınmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

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 (kronik faz KML) veya günde bir kere 180 mg'a (ileri faz KML veya Ph+

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

ALL) artırımına izin verilmiştir.
Güncel tedavi kılavuzlarına göre önerilen dönemde hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt vermeyen ve tedaviyi tolere eden Ph+ kronik faz KML'li pediyatrik hastalarda aşağıda Tablo1'de belirtilen doz artışları tavsiye edilmektedir.

Tablo 1: Ph+ Kronik faz KML'li pediyatrik hastalarda doz artışı

	Doz (günlük maksimum doz)	
Tablet	**Başlangıç dozu**	**Yükseltme**
	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Ph+ ALL'li pediyatrik hastalarda DASIKAM® kemoterapi ile birlikte uygulandığından bu hastalarda dozun artırılması önerilmez.

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.

Yetişkinlerde doz değişiklik kılavuzları Tablo 2'de ve Ph+ kronik faz KML'li pediyatrik hastalarda Tablo-3'te özetlenmektedir. Kemoterapi ile kombinasyon tedavisi uygulanan Ph+ ALL'li pediyatrik hastalara yönelik kılavuzlar tabloların arkasından ayrı bir paragrafta açıklanmaktadır.

Tablo 2 Yetişkinlerde nötropeni ve trombositopenide doz ayarlamaları		
Yetişkin Kronik Faz KML (başlangıç dozu: günde bir kere 100 mg	MNS < 0,5 x 10^9/L ve/veya Trombositler < 50 x 10^9/L	1 MNS ≥ 1 x 10^9/L ve trombositler ≥ 50 x 10^9/L olana kadar tedavi kesilir. 2 Orijinal başlangıç dozu ile tedaviye kaldığı yerden devam edilir. 3 Eğer 7 günden daha uzun bir süre trombositler < 25 x 10^9/L olur ve/veya < 0,5 x 10^9/L MNS reküransı görülürse, 1. aşama tekrarlanır ve tedavi günde bir kere 80 mg olarak düşük bir dozla yeniden başlatılır (ikinci

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX
Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

		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).
Yetişkin Akselere ve Blastik Faz KML ve Ph+ ALL (başlangıç dozu: günde iki kere 70 mg)	MNS < 0,5 x 10^9/L ve/veya Trombositler < 10 x 10^9/L	1 Sitopeninin lösemiye bağlı olup olmadığı kontrol edilir (ilik aspirasyonu veya biyopsi). 2 Sitopeni lösemiye bağlı değilse, tedavi MNS ≥ 1 x 10^9/Lve trombositler ≥ 20 x 10^9/L olana dek kesilip orijinal başlangıç dozu ile tekrar başlatılır. 3 Sitopeni nüksederse, 1. aşama tekrarlanır ve tedavi günde iki kere 50 mg (ikinci episod) ya da günde iki kere 40 mg (üçüncü episod) olan azaltılmış doz ile tekrar başlatılır. 4 Eğer sitopeni lösemi ile ilişkili ise, günde bir kez 180 mg'a doz artırımı değerlendirilir

MNS: mutlak nötrofil sayımı

Tablo 3: Ph+ Kronik Faz KML'li Pediyatrik hastalarda nötropeni ve trombositopenide doz ayarlamaları

1 Eğer sitopeni 3 haftadan daha uzun sürerse, sitopeninin lösemiye bağlı olup olmadığı kontrol edilir (kemik iliği aspirasyonu veya biyopsisi). 2 Sitopeni lösemi ile ilişkili değilse, tedavi MNS ≥ 1 x 10^9/L ve trombositler ≥ 75 x 10^9/L olana dek kesilip, tedavi orijinal başlangıç dozu veya azaltılmış doz ile tekrar başlatılır. 3 Sitopeni nüksederse, kemik iliği aspiratı/biyopsisi tekrarlanır ve tedavi azaltılmış doz ile tekrar başlatılır.	**Doz (günlük maksimum doz)**		
	Orijinal başlangıç dozu	**Bir düzeyli doz azaltma**	**İki düzeyli doz azaltma**
Tablet	40 mg	20 mg	*
	60 mg	40 mg	20 mg
	70 mg	60 mg	50 mg
	100 mg	80 mg	70 mg

MNS: mutlak nötrofil sayısı
* daha düşük tablet dozu mevcut değil

Ph+ kronik faz KML'li pediyatrik hastalar için, tam hematolojik yanıt sırasında Grade ≥3 nötropeni veya trombositopeni tekrarlarsa, DASKAM® tedavisine ara verilmelidir ve tedavi

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

daha sonra azaltılmış bir dozda tekrar başlatılabilir. Orta derece sitopeni meydana geldiğinde ve hastalık yanıtına göre gerektiği şekilde doz geçici olarak azaltılmalıdır.

Ph+ ALL'li pediyatrik hastalar için, hematolojik Grade 1 ila 4 toksisiteler için herhangi bir doz değişikliği önerilmez. Nötropeni ve/veya trombositopeni, bir sonraki tedavi bloğununun 14 günden daha fazla gecikmesine yol açarsa, DASIKAM® tedavisine ara verilmeli ve bir sonraki tedavi bloğu başlatıldığında aynı doz seviyesinde tedaviye yeniden başlanmalıdır. Nötropeni ve/veya trombositopeni devam ederse ve sonraki tedavi bloğu ilave 7 gün daha ertelenirse, blast sellülaritesi ve oranını değerlendirmek için bir kemik iliği değerlendirmesi yapılmalıdır. Kemik iliği sellülaritesi < %10 ise, DASIKAM® tedavisine MNS >500/µL (0,5 x 10^9/L) olana dek ara verilmelidir; belirtilen düzeye erişildiğinde tedaviye tam dozda yeniden başlanabilir. Kemik iliği sellülaritesi> %10 ise, DASIKAM® ile tedavinin yeniden başlatılması düşünülebilir.

Hematolojik olmayan istenmeyen etkiler:
Eğer DASIKAM® 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 olaysa 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.
Hematolojik olmayan advers reaksiyonlar yaşayan kronik faz KML'li pediyatrik hastalarda, yukarıda açıklanan hematolojik advers reaksiyonlara yönelik doz azaltma tavsiyeleri takip edilmelidir. Hematolojik olmayan advers reaksiyonlar yaşayan Ph+ ALL'li pediyatrik hastalarda, gerekirse, yukarıda açıklanan hematolojik advers reaksiyonlara yönelik doz azaltma tavsiyeleri uyarınca doz bir düzey azaltılmalıdır.

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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımına yönelik doz azaltma
Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin ve greyfurt suyunun DASIKAM® ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5). Mümkünse, enzim inhibisyon potansiyeli çok düşük olan veya olmayan veya alternatif bir ilaç tedavisi seçilmelidir. DASIKAM'ın güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ile kullanılması gerekirse, dozun aşağıdaki şekilde azaltılması düşünülmelidir:
• Günlük 140 mg DASIKAM® tablet alan hastalar için günde 40 mg.
• Günlük 100 mg DASIKAM® tablet alan hastalar için günde 20 mg.
• Günlük 70 mg DASIKAM® tablet alan hastalar için günde 20 mg.
Günlük 60 mg veya 40 mg DASIKAM® alan hastalar için, DASIKAM® dozuna CYP3A4 inhibitörü ile tedavi sonlandırılana kadar ara verilmesi düşünülmelidir. DASIKAM® tedavisine tekrar başlamadan önce inhibitör dozu durdurulduktan sonra yaklaşık 1 haftalık arınma dönemi bırakılmalıdır.

DASIKAM® için azaltılmış bu dozların, eğri altı alanı (EAA) CYP3A4 inhibitörleri olmadan gözlenen aralığa ayarlaması öngörülmektedir ancak, güçlü CYP3A4 inhibitörleri alan hastalarda bu doz azaltmaları ile klinik veriler mevcut değildir. DASIKAM®tedavisi doz azaltma sonrasında tolere edilmezse, güçlü CYP3A4 inhibitörü ile tedavi durdurulmalı veya inhibitör sonlandırılana kadar DASIKAM® tedavisine ara verilmelidir. İnhibitör sonlandırıldıktan sonra DASIKAM®dozu yükseltilmeden önce yaklaşık 1 hafta arınma dönemi bırakılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
DASIKAM® 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, DASIKAM® karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon *(Ph+ kronik faz KML ve Ph+ ALL)*
Çocuklar ve adölesanlarda dozaj vücut ağırlığına dayalıdır (Bkz. Tablo 1). Dasatinib, DASIKAM® film kaplı tablet formunda günde bir kez oral yoldan uygulanır. Doz, vücut ağırlığındaki değişikliğe dayanarak 3 ayda bir veya gerekirse daha sık tekrar hesaplanmalıdır. Tablet formunun 10 kg'dan düşük vücut ağırlığına sahip hastalarda

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

kullanılması önerilmez. Doz bireysel hasta yanıtına ve tolerabiliteye göre artırılmalı veya azaltılmalıdır. Bir yaşından küçük çocuklarda dasatinib kullanımı ile ilgili bir deneyim bulunmamaktadır.

Pediyatrik hastalarda DASIKAM® tabletlerin önerilen başlangıç dozu Tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 4: Ph+ kronik faz KML veya Ph+ ALL'li pediyatrik hastalar için DASIKAM® tablet dozu

Vücut ağırlığı (kg)[a]	Günlük doz (mg)
10 ila <20 kg	40 mg
20 ila <30 kg	60 mg
30 ila <45 kg	70 mg
En az 45 kg	100 mg

[a] Tabletin 10 kg'dan düşük vücut ağırlığına sahip hastalarda kullanılması önerilmez.

Küçük yaş gruplarında film tablet formunun yutma güçlüğü riski taşıdığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Geriyatrik 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. (Bkz. Bölüm 6.1).

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 arttırabilir. Bu yüzden, DASIKAM® alan hastalarda güçlü bir CYP3A4 inhibitörünün eşzamanlı uygulaması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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, DASIKAM® 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, DASIKAM®'ın 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_2) blokörün (örn., famotidin), bir proton pompası inhibitörünün (örn., omeprazol) ya da alüminyum hidroksitin ve magnezyum hidroksitin eşzamanlı kullanımı dasatinib düzeyini azaltabilir. Dolayısıyla H_2 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).

Özel popülasyonlar
Tek doz farmakokinetik çalışma bulgularına dayanarak, hafif, orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar önerilen başlangıç dozunu alabilir (Bkz. Bölüm 5.2). Bu klinik çalışmanın sınırlamalarından dolayı, karaciğer yetmezliği olan hastalara dasatinib uygulanırken dikkatli olunması önerilir.

Önemli istenmeyen ilaç reaksiyonları

Myelosupresyon: Dasatinib 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 dasatinib geçici olarak kesilerek ya da dozu azaltılarak tedavi edilmiştir. Kemoterapi ile kombinasyon halinde dasatinib alan Ph+ ALL'li pediyatrik hastalarda, her bir kemoterapi bloğunun başlangıcından önce ve klinik olarak endike olan şekilde tam kan sayımı gerçekleştirilmelidir. Kemoterapi bloklarının konsolidasyonu sırasında, iyileşme gözlenene kadar 2 günde bir tam kan sayımı yapılmalıdır (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. Dasatinibin 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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRakIUZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 dasatinib 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: Dasatinib 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 dasatinib almakta olan kronik faz KML hastalarından (n=548) 32 hastada (%6) ciddi sıvı retansiyonu görülmüştür. Önerilen dozda dasatinib 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 düşündüren 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. Plevral efüzyon ile başvuran hastalarda da şilotoraks vakaları bildirilmiştir. (Bkz. bölüm 4.8)

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. Tam kapsamlı için standart uygulama rehberine göre hareket etmelidir. Eğer

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Doğrulama Adresi: [illegible]

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: İn 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 milisaniye, buna karşın imatinib ile tedavi edilen hastalarda 8,2 milisaniye idi. Her iki tedavi grubundaki 1'er hastada (<%1) >500 milisaniye QTcF bildirilmiştir. Dasatinib 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 intoleranslı hastalarda yapılan klinik çalışmalarda dasatinib alan 2182 hastadan 15'inde (%1) advers olay olarak QTc uzaması bildirilmiştir. Yirmi bir hastada (%1) > 500 milisaniye QTcF bildirilmiştir.

QTc uzaması olan veya bunu geliştirebilecek durumdaki hastalarda DASIKAM® 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. Dasatinib 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 faktorü 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 ≤ 2) dasatinibe başlangıç dozunda devam edilebilir ve şiddetli olaylarda (Grade ≥ 3) doz düzeyi azaltılarak

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

(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.

Trombotik mikroanjiyopati (TMA)
BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri, dasatinib için bireysel olgu raporları dahil olmak üzere trombotik mikroanjiyopati (TMA) ile ilişkilendirilmiştir (Bkz. bölüm 4.8). Dasatinib alan bir hastada TMA ile ilişkili bir laboratuvar bulgusu veya klinik bulgu gelişirse, dasatinib tedavisi sonlandırılmalı ve ADAMTS13 aktivitesi ve anti-ADAMTS13-antikor tespiti dahil olmak üzere TMA için kapsamlı bir değerlendirme tamamlanmalıdır. Düşük ADAMTS13 aktivitesi ile bağlantılı olarak anti-ADAMTS13-antikoru yükselirse, dasatinib tedavisi tekrar başlatılmamalıdır.

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. DASIKAM 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. Dasatinib 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).

Pediyatrik hastalarda büyüme ve gelişim üzerinde etkiler
İmatinibe dirençli/tolere edemeyen Ph+ kronik faz KML'li pediyatrik hastalarda ve tedavi almamış Ph+ kronik faz KML'li pediyatrik hastalarda dasatinib ile yapılan pediyatrik çalışmalarda en az 2 yıllık tedaviden sonra, biri yüksek şiddette olmak üzere 6 hastada (%4,6) tedavi ile ilişkili kemik büyümesi ve gelişimle ilgili advers olaylar bildirilmiştir (Grade 3 Büyüme Geriliği). Bu 6 vaka epifiz füzyonunda gecikme, osteopeni, büyüme geriliği ve jinekomasti vakalarını içermiştir (Bkz. Bölüm 5.1). Bu bulguların KML gibi kronik hastalık bağlamında yorumlanması zordur ve uzun dönem takibi gerekmektedir.

Yeni tanı konan Ph+ ALL'li pediyatrik hastalarda kemoterapi ile kombinasyon halinde dasatinibin incelendiği çalışmalarda en az 2 yıllık tedaviden sonra, 1 hastada (%0,6) tedavi ile ilişkili kemik büyümesi ve gelişimle ilgili advers olaylar bildirilmiştir. Bu olgu bir Grade 1 osteopeniydi.

Klinik çalışmalarda dasatinib ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda büyüme geriliği gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Pediyatrik hastalarda kemik büyümesinin ve gelişiminin izlenmesi önerilir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Laktoz: Bu tıbbi ürünün 100 mg'lık günlük dozu 131,3 mg ve 140 mg'lık günlük dozu 187,6 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Dasatinibin plazma konsantrasyonlarını arttırabilen aktif maddeler:
In vitro çalışmalar dasatinibin bir CYP3A4 substratı olduğunu göstermektedir. Dasatinib ile CYP3A4'ü kuvvetle inhibe eden tıbbî ürünlerin veya maddelerin (örn., ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, klaritromisin, ritonavir, telitromisin, greyfurt suyu) eşzamanlı kullanımı dasatinib kan düzeyini arttırabilir. Dolayısıyla, DASIKAM® 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 rifampisinin 8 akşam üstüste 600 mg olarak uygulanmasından 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 hızlandırarak dasatinibin plazma konsantrasyonlarını düşürebilirler. Dolayısıyla, güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile DASIKAM®'ın eşzamanlı kullanımı tavsiye edilmez. Rifampisinin ya da başka CYP3A4 indükleyicisinin endike olduğu hastalarda, enzim indüksiyonu daha az olan tıbbi ürünler kullanılmalıdır. Zayıf bir CYP3A4 indükleyicisi olan deksametazonun dasatinib ile eşzamanlı kullanımına izin verilmektedir; EAA'sının deksametazonla birlikte kullanıldığında yaklaşık %25 azalması beklenmektedir ve bu düşüşün klinik olarak anlamlı olması olası değildir.

Histamin-2 antagonistleri ve proton pompası inhibitörleri:
Gastrik asit sekresyonunun H_2 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 dasatinibden 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 dasatinib dozunun uygulanması dasatinibin EAA'sını %43, C_{maks} değerini ise %42 azaltmıştır. Dasatinib tedavisi alan hastalarda H_2 antagonistleri ya da proton pompası inhibitörleri yerine antasit kullanımı düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Antasitler:
Nonklinik veriler dasatinibin solubilitesinin pH'a bağlı olduğunu kanıtlamaktadır. Sağlıklı gönüllülerde alüminyum/magnezyum hidroksidin dasatinib ile eşzamanlı kullanımı sonucu

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

tek doz dasatinibin EAA'ı %55 ve C_{maks}'ı %58 azalmıştır. Ancak antasitler tek doz dasatinibden 2 saat önce uygulandığı zaman dasatinibin konsantrasyonunda ya da alımında önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu durumda, antiasitler DASIKAM®'dan en erken 2 saat önce veya 2 saat sonra uygulanabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

DASIKAM®'ın 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 dasatinib dozu bir CYP3A4 substratı olduğu bilinen simvastatinin EAA ve C_{maks} alımını sırasıyla %20 ve %37 arttırmıştır. Bu etkinin multipl dasatinib dozlarından sonra daha fazla olduğu görülmüştür. Dolayısıyla, terapötik indekslerinin dar olduğu bilinen CYP3A4 substratları (örn., astemizol, terfenadin, sisaprid, pimozid, kinidin, bepridil veya ergot alkaloidleri (ergotamin, dihidroergotamin) DASIKAM® alan hastalarda dikkatli uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).
In vitro veriler örneğin glitazonlar gibi CYP2C8 substratları ile potansiyel etkileşme riski olduğunu göstermektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Pediyatrik popülasyon
Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerle gerçekleştirilmiştir.

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 DASIKAM® ile tedavi görürken yeterli kontrasepsiyon kullanmalıdır.

Gebelik dönemi:
İnsan deneyimlerine dayanarak, dasatinibin hamilelik esnasında kullanıldığında nöral tüp defektleri ve fetüs üzerinde zararlı farmakolojik etkileride dahil olmak üzere konjenital malformasyonlara sebep olabileceği beklenmektedir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Kadının klinik durumu dasatinib ile tedavisini gerektirmedikçe DASIKAM®, gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Eğer DASIKAM® gebelikte kullanılacak ise fetüsün karşı karşıya bulunduğu potansiyel risk hastaya bildirilmelidir.

Dasatinib hamile bir kadına uygulandığında fetüse zarar verebilir. Hamilelikleri sırasında dasatinib almış olan kadınlarda pazarlama sonrası spontan düşük ve yanı sıra fetüs ve bebekte anomali bildirimleri yapılmıştır.

Laktasyon dönemi:
Dasatinibin insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Bu nedenle memedeki çocuk için bir risk olduğu göz ardı edilemez.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Doğrulama Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

DASIKAM® ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:
Hayvanlarla yapılan çalışmalarda, erkek ve dişi sıçanların fertilitesi dasatinib tedavisinden etkilenmemiştir (Bkz. bölüm 5.3). Doktorlar ve diğer sağlık uzmanları uygun yaştaki erkek hastalara spermlerin saklanması hakkında tavsiyeyi de içeren, DASIKAM®'ın fertilite üzerindeki olası etkileri hakkında bilgi vermelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
DASIKAM®'ın araç ve makine kullanma becerisi üzerinde çok düşük etkisi vardır. 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 kronik veya ileri faz KML veya Ph+ ALL hastasını ve 188 pediyatrik hastayı içeren hastaların (N=2900) tek ajanlı tedavi olarak dasatinibe maruziyetini yansıtmaktadır.

Kronik faz KML, ileri faz KML veya Ph+ ALL hastalarını içeren 2712 hastada medyan tedavi süresi 19,2 ay (0-93,2 ay aralığında) olmuştur. Yeni tanı almış kronik faz KML hastalarında yapılan randomize çalışmada, medyan tedavi süresi yaklaşık 60 ay olmuştur. 1618 yetişkin kronik faz KML hastasının medyan tedavi süresi 29 ay (0-92,9 ay aralığında) olmuştur. 1094 yetişkin ileri faz KML veya Ph+ ALL hastasında, hastaların medyan tedavi süresi 6,2 ay (0-93,2 ay aralığında) idi. Pediyatrik çalışmalardaki 188 hastada tedavi süresi 26,3 ay olmuştur (0 ila 99,6 ay aralığında). Dasatinib ile tedavi edilen 130 kronik faz pediyatrik KML hastasını içeren alt grupta medyan tedavi süresi 42,3 ay (0,1-99,6 ay aralığında) olmuştur.

Dasatinib ile tedavi edilen hastaların çoğunluğu bazen advers reaksiyon yaşamıştır. Dasatinib ile tedavi edilen 2712 hastadan oluşan genel popülasyonda, 520 (%19) hasta advers reaksiyon yaşamış ve bunun sonucunda tedavileri kesilmiştir.

Pediyatrik Ph+ kronik faz KML popülasyonunda Dasatinibin genel güvenlilik profili, formülasyondan bağımsız şekilde yetişkin popülasyonda gözlenene benzer olmuştur; sadece pediyatrik popülasyonda perikardiyal efüzyon, plevral efüzyon, pulmoner ödem veya pulmoner hipertansiyon bildirilmemiştir. Dasatinib ile tedavi edilen kronik faz KML'li 130 pediyatrik hastanın 2'sinde (%1,5) tedavinin kesilmesine yol açan advers reaksiyonlar görülmüştür.

b. Advers reaksiyonların özeti
Laboratuvar anormallikleri hariç, klinik çalışmalarında ve pazarlama sonrası deneyimde tek ajanlı tedavi olarak DASIKAM® alan hastalarda aşağıdaki istenmeyen etkiler rapor edilmiştir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Bu reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve sıklığa göre bildirilmiştir. Sıklıklar şöyle tanımlanır: çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ilâ ≤ 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ilâ ≤ 1/100); seyrek (≥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 (sitomegalovirüs- CMV dahil), enterokolit enfeksiyonu, sepsis (yaygın olmayan fatal sonuç raporları dahil)
Bilinmeyen: Hepatit B reaktivasyonu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Miyelosupresyon (anemi, nötropeni, trombositopeni dahil)
Yaygın: Febril nötropeni
Yaygın olmayan: Lenfadenopati, lenfopeni
Seyrek: Saf kırmızı hücre aplazisi

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Hipersensitivite (eritema nodosum dahil)
Seyrek: Anafilaktik şok

Endokrin hastalıkları
Yaygın olmayan: Hipotiroidizm
Seyrek: Hipertiroidizm, tiroidit

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın: İştah rahatsızlıkları[a], hiperürisemi
Yaygın olmayan: Tümör lizis sendromu, dehidratasyon, hipoalbüminemi, hiperkolesterolemi
Seyrek: Diabetes mellitus

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: İnsomnia, depresyon
Yaygın olmayan: Anksiyete, konfüzyonal 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[b], senkop, tremor, amnezi, denge bozukluğu
Seyrek: Serebrovasküler olay, geçici iskemik atak, konvülsiyon, optik nevrit, VII. sinir felci, demans, ataksi

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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*[c], perikardiyal efüzyon*, aritmi (taşikardi dahil), palpitasyonlar
Yaygın olmayan: Miyokard enfarktüsü (sonucu fatal olanlar dahil)*, elektrokardiyogramda QT uzaması*, perikardit, ventriküler aritmi (ventriküler taşikardi dahil), anjina pektoris, kardiyomegali, elektrokardiyogramda T dalgası anomalisi, troponin artışı
Seyrek: Kor pulmanale, miyokardit, akut koroner sendrom, kardiyak arrest, elektrokardiyogramda PR uzaması, koroner arter hastalığı, plöroperikardit
Bilinmiyor: Atriyal fibrilasyon/atriyal flutter

Vasküler hastalıklar
Çok yaygın: Hemoraji*[d]
Yaygın: Hipertansiyon, ateş basması
Yaygın olmayan: Hipotansiyon, tromboflebit, tromboz
Seyrek: Derin ven trombozu, emboli, livedo retikülaris
Bilinmiyor: Trombotik mikroanjiyopati

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, şilotoraks*
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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Çok yaygın: Deri döküntüsü[e]
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[f]

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Çok yaygın: Kas-iskelet ağrısı[g]
Yaygın: Artralji, miyalji, kas zayıflığı, kas ve iskelet katılığı, kas spazmı
Yaygın olmayan: Rabdomiyoliz, osteonekroz, tendonit, kas enflamasyonu, artrit
Seyrek: Epifiz füzyonunda gecikme[h], büyüme geriliği[h]

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: Böbrek bozukluğu (böbrek yetmezliği dahil), sık idrara çıkma, proteinüri
Bilinmiyor: Nefrotik sendrom

Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıkları
Seyrek: Düşük (bebek)

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın olmayan: Jinekomasti, menstrüel bozukluk

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: Periferik ödem[i], yorgunluk, pireksi, yüzde ödem[j]
Yaygın: Asteni, ağrı, göğüs ağrısı, genel ödem*[k], titremeler
Yaygın olmayan: Halsizlik, sıcağa dayanıksızlık, diğer yüzeysel ödemler[l]
Seyrek: Yürüme bozukluğu

Araştırmalar
Yaygın: Ağırlık azalması, ağırlık artışı
Yaygın olmayan: Kan kreatin fosfokinazda artış, gama-glutamiltransferaz artışı

Yaralanma ve zehirlenme
Yaygın: Ezik/ çürük

[a] İştah azalması, erken doyma, iştah artışı dahil
[b] Merkezi sinir sistemi hemorajisi, serebral hematom, serebral hermoaji, ekstradural hematom, intrakraniyal hemoraji, hemorajik inme, subaraknoid hemoraji, subdural hematom ve subdural hemoraji dahil
[c] Beyin natriüretik peptidinde artış, ventriküler disfonksiyon, sol ventriküler disfonksiyon, sağ ventriküler disfonksiyon, kardiyak yetmezlik, akut kardiyak yetmezlik, kronik kardiyak

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

yetmezlik, konjestif kardiyak yetmezlik, kardiyomiyopati, konjestif kardiyomiyopati, diyastolik disfonksiyon, ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve ventriküler yetmezlik, sol ventriküler yetmezlik, sağ ventriküler yetmezlik, ventriküler hipokinezi dahil.

[d] Gastrointestinal kanama ve MSS kanaması hariçtir; bu istenmeyen yan etkiler sırasıyla gastrointestinal bozukluklar ve sinir sistemi bozuklukları sistem organ sınıfı altında bildirilmiştir.

[e] İlaç erüpsiyonu, eritem, eritema multiforme, eritrozis, eksfolyatif 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 eksfolyasyon, toksik deri erüpsiyonu, deride irritasyon,vezikülöz ürtiker ve vaskülitik döküntü dahil.

[f] Pazarlama sonrası dönemde, bazı Stevens-Johnson sendromu vakaları bildirilmiştir. Bu mukokütanöz advers reaksiyonların DASIKAM® veya eşzamanlı ilaçlar ile doğrudan ilgili olup olmadığı belirlenememiştir.

[g] Tedavi sırasında veya kesildikten sonra bildirilen kas-iskelet ağrısı

[h]Sıklık, pediyatrik çalışmalarda yaygın olarak bildirilmiştir.

[i] Gravitasyonel ödem, lokalize ödem, periferik ödem

[j] Konjunktival ödem, ağız ödemi, göz ödemi, gözde şişme, göz kapağı ödemi, yüz ödemi, dudak ödemi, maküler ödem, orbital ödem, periorbital ödem, yüzde şişkinlik dahil.

[k]Aşırı sıvı yüklemesi, sıvı retansiyonu, gastrointestinal ödem, jeneralize ödem, periferik şişlik, ödem, kardiyak hastalığa bağlı ödem, perinefrik efüzyon, işlem sonrası ödem, iç organlarda ödem.

l Genital şişlik, yara yeri ödemi, genital ödem, penis ödemi, peniste şişlik, skrotal ödem, deride şişlik, testislerde şişlik, vulvovajinal şişlik.

* Ayrıntılı bilgi için, “Seçili advers raksiyonların tanımlanması” bölümüne bakınız.

Seçili advers reaksiyonların tanımlanması:

Miyelosüpresyon

Dasatinib tedavisi anemi, nötropeni ve trombositopeni ile ilişkilidir. Bu belirtiler ileri faz KML veya Ph+ ALL hastalarında, kronik faz KML hastalarına kıyasla daha erken dönemde ve daha sık oluşmaktadır (Bkz. Bölüm 4.4).

Kanama

Dasatinib alan hastalarda peteşi ve epistaksisten grade 3 veya 4 gastrointestinal kanama ve MSS kanamasına kadar değişen ilaçla ilişkili advers kanama reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Sıvı tutulumu

Plevral efüzyon, assit, pulmoner ödem ve yüzeyel ödem ile birlikte veya birlikte olmayan perikardiyal efüzyon gibi çeşitli advers reaksiyonlar toplu şekilde “sıvı tutulumu” olarak tanımlanabilir. Yeni tanı konmuş kronik faz KML çalışmasında en az 60 aylık takipten sonra, dasatinib ile ilişkili sıvı tutulumu advers reaksiyonları plevral efüzyon (%28), yüzeyel ödem (%14), pulmoner hipertansiyon (%5), genel ödem (%4) ve perikardiyal efüzyonu (%4) içermiştir. Hastaların <%2’sinde konjestif kalp yetmezliği/kardiyak disfonksiyon ve pulmoner ödem bildirilmiştir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu:TZWSC1RRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Zaman içinde dasatinib ile ilişkili plevral efüzyonun kümülatif oranı (tüm grade'ler) 12 ayda %10, 24 ayda %14, 36 ayda %19, 48 ayda %24 ve 60 ayda %28 idi. Dasatinib tedavisi görmüş olan toplam 46 hastada rekürren plevral efüzyon meydana gelmiştir. 17 hastada 2 ayrı advers reaksiyon, 6 hastada 3 advers reaksiyon, 18 hastada 4 ila 8 advers reaksiyon ve 5 hastada > 8 plevral efüzyon episodu meydana gelmiştir.
İlk dasatinib ile ilişkili grade 1 veya 2 plevral efüzyona kadar geçen medyan süre 114 hafta idi (aralık: 4 ila 299 hafta). Plevral efüzyon yaşayan hastaların %10'undan azında, dasatinib ile ilişkili şiddetli (grade 3 veya 4) plevral efüzyonlar mevcuttur. Dasatinib ile ilişkili grade ≥ 3 plevral efüzyonun ilk kez oluşmasına kadar geçen medyan süre 175 haftadır (aralık: 114 ila 274 hafta). Dasatinib ile ilişkili plevral efüzyonun medyan süresi (tüm grade'ler) 283 gündür (~40 hafta).
Plevral efüzyon sıklıkla tersine çevrilebilir idi ve dasatinib tedavisine ara verilerek ve diüretikler veya diğer uygun destekleyici bakım önlemleri kullanılarak kontrol altına alınmıştır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4). İlaçla ilişkili plevral efüzyon yaşayan dasatinib tedavisi görmüş hastaların (n=73) 45'inde (%62) hastada doza ara verilmiş ve 30'unda (%41) doz azaltılmıştır. Ek olarak, 34 hasta (%47) diüretik, 23 hasta (%32) kortikosteroid ve 20'si (%27) hem kortikosteroid hem de diüretik tedavisi almıştır. Dokuz hastaya (%12) terapötik torasentez uygulanmıştır.
Dasatinib ile tedavi edilen hastaların %6'sında ilaçla ilişkili plevral efüzyon nedeniyle tedavi kesilmiştir.
Plevral efüzyon, hastaların bir yanıt elde etme kabiliyetini bozmamıştır. Plevral efüzyon yaşayan dasatinib ile tedavi edilen hastalar arasında, doza ara verilmesi veya doz ayarlamalarına rağmen %96'lık bir bölüm bir cCCyR, %82 bir MMR ve %50 bir MR4.5 elde etmiştir.
Kronik faz KML ve ileri faz KML veya Ph+ ALL hastaları ile ilgili ayrıntılı bilgi için Bölüm 4.4'e bakınız.
Plevral efüzyon ile başvuran hastalarda şilotoraks vakaları bildirilmiştir. Bazı şilotoraks vakaları; dasatinib'in kesilmesi, ara verilmesi veya doz azaltması ile çözülmüştür, ancak çoğu vaka da ise ek tedavi gerektirmektedir

Pulmoner arter hipertansiyonu (PAH)
Dasatinibe maruz kalımla ilişkili olarak PAH (sağ kalp kateterizasyonuyla doğrulanmış prekapiller 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 altta yatan malign hastalığın yanı sıra komorbiditeleri de vardı. PAH tanısı alan bazı hastalarda, dasatinib tedavisi kesildikten sonra, hemodinamik ve klinik parametrelerde iyileşmeler olduğu görülmüştür.

QT Uzaması
Yeni tanı konmuş kronik faz KML'li hastalarda yapılan Faz III çalışmada, dasatinib ile tedavi edilen bir hasta (< %1) en az 12 aylık takipten sonra bir QTcF > 500 milisaniye yaşamıştır (bk. bölüm 4.4). Başka hiçbir hastada en az 60 aylık takipten sonra QTcF > 500 milisaniye bildirilmemiştir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: TZSTSQ3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Önceki imatinib tedavisine dirençli veya tolere edemeyen hastalarda yapılan 5 adet Faz II çalışmasında, günde iki defa dasatinib 70 mg alan 865 hastada belirtilen zaman noktalarında başlangıçta ve tedavi sırasında tekrarlı EKG'ler çekilmiş ve merkezi olarak değerlendirilmiştir. QT aralığı, Fridericia yöntemi ile kalp hızı için düzeltilmiştir. Sekizinci günde tüm doz sonrası zaman noktalarında, QTcF aralığında başlangıca kıyasla ortalama değişiklikler 4 - 6 milisaniye ve ilişkili %95 üst güven aralığı < 7 milisaniye idi. Klinik çalışmalarda dasatinib alan önceki imatinib tedavisine dirençli veya tolere edemeyen 2182 hastadan 15'i (%1) advers reaksiyon olarak bildirilen QTc uzaması yaşamıştır. Yirmi bir hasta (%1) QTcF > 500 milisaniye yaşamıştır (Bkz. Bölüm 4.4).

Kardiyak advers reaksiyonlar

Kardiyak hastalıklar için risk faktörleri bulunan veya kardiyak hastalık öyküsü olan hastalar, kardiyak disfonksiyon işaret ve belirtileri için dikkatli şekilde izlenmeli ve uygun şekilde değerlendirilerek tedavi edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

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).

Önceki imatinib tedavisine dirençli veya tolere edemeyen kronik faz KML'li hastalarda yapılan Faz III doz optimizasyon çalışmasında (medyan tedavi süresi 30 ay), plevral efüzyon ve konjestif kalp yetmezliği/kardiyak disfonksiyon insidansı günde bir defa dasatinib 100 mg alan hastalarda, günde iki defa dasatinib 70 mg alan hastalara kıyasla daha düşüktü. Miyelosüpresyon da günde bir defa 100 mg tedavi grubunda daha düşük sıklıkla bildirilmiştir (Bkz. aşağıda laboratuvar test anormallikleri bölümü). Günde bir defa 100 mg grubunda medyan tedavi süresi 37 aydı (1-91 ay aralığında). Günde bir defa 100 mg önerilen başlangıç dozunda bildirilen seçili advers reaksiyonların kümülatif oranı Tablo 5a'da gösterilmektedir.

Tablo 5a: Faz 3 doz optimizasyon çalışmasında bildirilen seçili advers reaksiyonlar (imatinibe dirençli veya tolere edemeyen kronik faz KML)[a]

	En az 2 yıl takip		**En az 5 yıl takip**		**En az 7 yıl takip**	
	Tüm Grade'ler	**Grade 3/4**	**Tüm Grade'ler**	**Grade 3/4**	**Tüm Grade'ler**	**Grade 3/4**
Tercih edilen terim	**Hastaların oranı (%)**					
Diyare	27	2	28	2	28	2
Sıvı tutulumu	34	4	42	6	48	7
Yüzeyel ödem	18	0	21	0	22	0
Plevral efüzyon	18	2	24	4	28	5
Yaygın ödem	3	0	4	0	4	0

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Perikardiyal efüzyon	2	1	2	1	3	1
Pulmoner Hipertansiyon	0	0	0	0	2	1
Hemoraji	11	1	11	1	12	1
Gastrointestinal kanama	2	1	2	1	2	1

[a] Günde bir defa 100 mg (n=165) önerilen başlangıç dozu popülasyonunda bildirilen faz 3 doz optimizasyon çalışması sonuçları

İleri faz KML ve Ph+ ALL hastalarında yapılan Faz III doz optimizasyonu çalışmasında medyan tedavi süresi hızlanmış faz KML hastaları için 14 ay, miyeloid blast KML için 3 ay, lenfoid blast KML için 3 ay ve Ph+ ALL için 3 ay olmuştur. Tavsiye edilen başlangıç dozu olan günde bir defa 140 mg ile bildirilen seçili advers reaksiyonlar Tablo 5b'de gösterilmektedir. Günde iki kez 70 mg rejimi de çalışılmıştır. Günde bir defa 140 mg rejimi, günde iki kez 70 mg rejimi ile benzer bir etkililik profili ancak daha olumlu bir güvenlilik profili göstermiştir.

Tablo 5b: Faz III doz optimizasyon çalışmasında bildirilen advers olaylar: İleri faz KML ve Ph+ ALL[a]

	Günde bir kez 140 mg n = 304	
	Tüm grade'ler	**Grade 3/4**
Tercih edilen terim	**Hastaların oranı (%)**	
Diyare	28	3
Sıvı tutulumu	33	7
Yüzeyel ödem	15	< 1
Plevral efüzyon	20	6
Yaygın ödem	2	0
Konjestif kalp yetmezliği/ kardiyak disfonksiyon[b]	1	0
Perikardiyal efüzyon	2	1
Pulmoner ödem	1	1
Hemoraji	23	8
Gastrointestinal kanama	8	6

[a] İki yıllık çalışma takibinde günde bir defa 140 mg önerilen başlangıç dozu (n=304) popülasyonunda bildirilen Faz 3 doz optimizasyonu çalışması bulguları.

[b] Ventriküler disfonksiyon, kalp yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, konjestif kardiyomiyopati, diastolik disfonksiyon, azalan ejeksiyon fraksiyonu ve ventriküler yetmezliği içerir.

Ek olarak, dasatinibin kemoterapi ile kombinasyon halinde uygulandığı 161 pediyatrik Ph+ ALL hastasında iki çalışma yapılmıştır. Pivot çalışmada, 106 pediyatrik hasta sürekli doz

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: TZW56Q3NRaklUZW56ZW56akTUZmxXZmxX , Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

rejimi ile kemoterapi ile birlikte dasatinib almıştır. Destekleyici bir çalışmada, 55 pediatrik hastanın 35'i aralıklı doz rejimi ile kemoterapi ile birlikte dasatinib alırken (iki haftalık tedaviyi takiben bir ila iki haftalık ara) 20 hasta sürekli doz rejimi ile kemoterapi ile birlikte dasatinib almıştır. Sürekli doz rejimi ile dasatinib alan 126 pediyatrik Ph+ ALL hastasında, medyan tedavi süresi 23,6 aydır (1,4 ila 33 ay aralığında).

Sürekli doz rejimi alan 126 pediyatrik Ph+ ALL hastasından 2'i (%1,6) tedavinin kesilmesine yol açan advers reaksiyonlar yaşamıştır. Bu iki pediyatrik çalışmada sürekli doz rejimindeki hastaların ≥%10'unda bildirilen advers reaksiyonlar Tablo 6'da gösterilmektedir. Plevral efüzyon bu hastaların 7'sinde (%5,6) bildirildiğinden tabloya dahil edilmemiştir.

Tablo 6: Kemoterapi ile kombinasyon halinde sürekli doz rejiminde dasatinib alan pediyatrik Ph+ ALL hastalarının ≥ %10'unda bildirilen advers reaksiyonlar (N=126) [a]

	Hastaları oranı (%)	
Advers reaksiyon	**Tüm grade'ler**	**Grade 3/4**
Febril nötropeni	27	26,2
Bulantı	20,6	5,6
Kusma	20,6	4,8
Karın ağrısı	14,3	3,2
Diyare	12,7	4,8
Pireksi	12,7	5,6
Baş ağrısı	11,1	4,8
İştahsızlık	10,3	4,8
Yorgunluk	10,3	0

[a] Pivot çalışmada, toplam 106 hastadan 24'ü en az bir kez oral süspansyon hazırlamaya yönelik toz alırken bunların 8'i oral süspansyon hazırlamaya yönelik toz formülasyonunu özellikle almıştır.

Laboratuvar test anormallikleri

Hematoloji
Faz III yeni tanı konmuş kronik faz KML çalışmasında, dasatinib alan hastalarda en az 12 aylık takipten sonra aşağıdaki grade 3 veya 4 laboratuvar anormallikleri bildirilmiştir: nötropeni (%21), trombositopeni (%19) ve anemi (%10). En az 60 aylık takipten sonra, nötropeni, trombositopeni ve aneminin kümülatif oranı sırasıyla %29, %22 ve %13 idi.

Dasatinib ile tedavi edilen hastalarda grade 3 veya 4 miyelosüpresyon yaşayan yeni tanı konmuş kronik faz KML hastalarında doza kısa süre ara verilmesi veya dozun azaltılmasından sonra iyileşme görülmüş ve 12 aylık takipte hastaların sadece %1,6'sında dozun kalıcı olarak kesilmesi gerekmiştir. En az 60 aylıktan takipten sonra, grade 3 veya 4 miyelosüpresyon nedeni ile tedaviyi kalıcı olarak kesenlerin kümülatif oranı %2,3 idi.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Önceki imatinib tedavisine dirençli veya tolere edemeyen KML'li hastalarda sitopeniler (trombositopeni, nötropeni ve anemi) tutarlı bir bulguydu. Ancak, sitopeniler açık şekilde hastalık evresine bağlı olarak meydana gelmiştir. Grade 3 ve 4 hematolojik anormalliklerin sıklığı Tablo 7'de sunulmaktadır.

Tablo 7: Önceki imatinib tedavisine dirençli veya tolere edemeyen KML'li hastalarda yapılan klinik çalışmalarda CTC grade 3/4 hematolojik laboratuvar anormallikleri [a]

	Kronik faz (n= 165) [b]	**Hızlanmış faz (n= 157) [c]**	**Miyeloid Blastik fazı (n= 74) [c]**	**Lenfoid Blastik fazı ve Ph+ ALL (n= 168)[c]**
	Hastaları oranı (%)			
Hematoloji parametreleri				
Nötropeni	36	58	77	76
Trombositopeni	23	63	78	74
Anemi	13	47	74	44

[a] İki yıllık çalışma takibinde bildirilen faz 3 doz optimizasyon sonuçları
[b] Önerilen günde bir defa 100 mg'lık başlangıç dozunda bildirilen CA180-034 çalışma sonuçları.
[c] Önerilen günde bir defa 140 mg'lık başlangıç dozunda bildirilen CA180-035 çalışma sonuçları.
CTC grade'leri: nötropeni (Grade 3 ≥ 0,5– < 1 × 10^9/L, Grade 4 < 0,5 × 10^9/L); trombositopeni (Grade 3 ≥ 25 – < 50 × 10^9/L, Grade 4 < 25 × 10^9/L); anemi (hemoglobin Grade 3 ≥ 65 – < 80 g/L, Grade 4 < 65 g/L).

Günde bir defa 100 mg ile tedavi edilen hastalar arasında grade 3 veya 4 sitopenilerin kümülatif oranı aşağıdakileri içerecek şekilde 2 ve 5. yıllarda benzer olmuştur: nötropeni (%35 karşısında %36), trombositopeni (%24 karşısında %24) ve anemi (%13 karşısında %13).
Grade 3 veya 4 miyelosüpresyon yaşayan hastalarda, doza kısa süre ara verilmesi veya dozun azaltılmasından sonra iyileşme görülmüş ve hastaların sadece %15'inde dozun kalıcı olarak kesilmesi gerekmiştir. Hastaların çoğu tedaviye ilave miyelosüpresyon kanıtı olmadan devam etmiştir.

Biyokimya
Yeni tanı almış kronik faz KML çalışmasında, 12 aylık izlem sonrasında dasatinib ile tedavi edilen hastaların %4'ünde grade 3 veya 4 hipofosfatemi ile ≤ %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 dasatinib tedavisinin kesilmesine gerek olmamıştır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

2 yıllık izlem
Kronik faz KML hastalarında (imatinibe dirençli veya tolere edemeyen) transaminazlarda veya biluribinde 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 ≤ %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.

Dasatinib 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.

Pediyatrik popülasyon
Pediyatrik Ph+ kronik faz KML hastalarına tek ajan olarak uygulanan dasatinibin güvenlilik profili, yetişkin hastalarda gözlenen güvenlilik profili ile benzerdi. Pediyatrik Ph+ ALL hastalarına kemoterapi ile birlikte uygulanan dasatinibin güvenlilik profili, yetişkinlerde bilinen güvenlilik profili ve kemoterapinin beklenen etkileri ile uyumlu olup, sadece plevral efüzyon oranı yetişkinlere kıyasla pediyatrik hastalarda daha düşük olmuştur.
Pediyatrik KML çalışmalarına, laboratuvar anormalliklerinin oranı yetişkinlerdeki laboratuvar parametrelerinin bilinen profili ile benzer olmuştur.

Pediyatrik ALL çalışmalarında, laboratuvar anormalliklerinin oranı, arka planda kemoterapi rejimi aldığı bilinen akut lösemi hastalarında yetişkinlerdeki laboratuvar anormalliklerinin bilinen oranı ile uyumlu olmuştur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Dasatinibin yaşlılardaki güvenlilik 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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1Zw56QPNRaKTUZWJ6QW50aKTUZmXNZmXY Belge Takip Sorgusu: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Dasatinib 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. Dasatinib grade 3 veya 4 myelosupresyon ile bağlantılı bulunduğundan (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: Antineoplastik ajanlar, Protein kinaz inhibitörü
ATC kodu: L01EA02

Farmakodinami

Dasatinib c-KIT, efrin (EPH), reseptör kinazlar ve PDGFβ reseptörü dahil bir takım başka seçilmiş onkojen 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.

Etki mekanizması

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 yolaklarının 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 2.712 hasta değerlendirilmiş olup, bunların %23'ü ≥ 65 yaş ve %5'i ≥ 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 dasatinib 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 dasatinib ve 260'ı imatinib grubuna. Başlangıç özellikleri yaş (medyan yaş dasatinib grubunda 46 ve imatinib grubunda 49 olup hastaların sırasıyla %10 ve %11'i 65 yaş veya üzerindeydi), 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 dasatinib 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, dasatinib 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 dasatinib grubunda %3 ve imatinib grubunda %5 idi.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

En az 60 aylık takiple, dasatinib 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 dasatinib grubunda %11 ve imatinib grubunda %14 idi.

Etkililik sonuçları Tablo 8'de sunulmuştur. Tedavinin ilk 12 ayında imatinib grubuna kıyasla dasatinib grubundaki hastaların istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bir bölümünde cCCyR elde edilmiştir. Dasatinibin etkililiği, yaş, cinsiyet ve başlangıç Hasford skorları dahil farklı alt gruplarda tutarlı şekilde gösterilmiştir.

Tablo 8: Yeni Tanı Konmuş Kronik Faz KML Hastalarında Yapılan bir Faz 3 Çalışmadan Alınan Etkililik Sonuçları

	Dasatinib n=259	**İmatinib n=260**	**p-değeri**
		Yanıt oranı (%95 GA)	
Sitogenetik Yanıt			
12 Ayda			
cCCyR[a]	%76,8 (71,2-81,8)	%66,2 (60,1-71,9)	p <0,007*
CCyRP[b]	%85,3 (80,4-89,4)	%73,5 (67,7-78,7)	-
24 Ayda			
cCCyR[a]	%80,3	%74,2	-
CCyRP[b]	%87,3	%82,3	-
36 Ayda			
cCCyR[a]	%82,6	%77,3	-
CCyR[b]	%88	%83,5	-
48 Ayda			
cCCyR[a]	%82,6	%78,5	-
CCyR[b]	%87,6	%83,8	-
60 Ayda			
cCCyR[a]	%83	%78,5	-
CCyR[b]	%88	%83,8	-
Majör Moleküler Yanıt[c]			
12 aylık	%52,1(45,9-58,3)	%33,8 (28,1-39,9)	p<0,00003*
24 aylık	%64,5(58,3-70,3)	%50 (43,8-56,2)	-
36 aylık	%69,1(63,1-74,7)	%56,2 (49,9-62,3)	-
48 aylık	%75,7(70–80,8)	%62,7 (56,5-68,6)	-

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

60 aylık	%76,4 (70,8-81,5)	%64,2 (58,1-70,1)	p=0,0021

	Risk Oranı (%99,99GA)(12 aylık)	
cCCyR'a kadar geçen süre	1,55 (1-2,3)	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*
	Risk Oranı (%95 GA)(24 aylık)	
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)	-
	Risk Oranı (%95 GA)(36 aylık)	
cCCyR'a kadar geçen süre	1,48 (1,22-1,8)	-
MMR'a kadar geçen süre	1,59 (1,28-1,99)	-
cCCyR süresi	0,77 (0,53-1,11)	-
	Risk Oranı (%95 GA)(48 aylık)	
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)	-
	Risk Oranı (%95 GA)(60 aylık)	
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

[a] Konfirme tam sitogenetik yanıt (cCCyR) birbirini izleyen iki ölçümde alınan yanıt olarak tanımlanır (en az 28 gün arayla).

[b] Tam Sitogenetik yanıt (CCyR) tek bir sitogenetik kemik iliği değerlendirmesine dayanır.

[c] Majör moleküler yanıt (herhangi bir zamanda) uluslararası skalaya göre standartize edilmiş periferik kan örneklerinde RQ-PCR ile BCR-ABL oranlarının ≤ %0,1 olması şeklinde tanımlanmıştır.

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

GA = güven aralığı

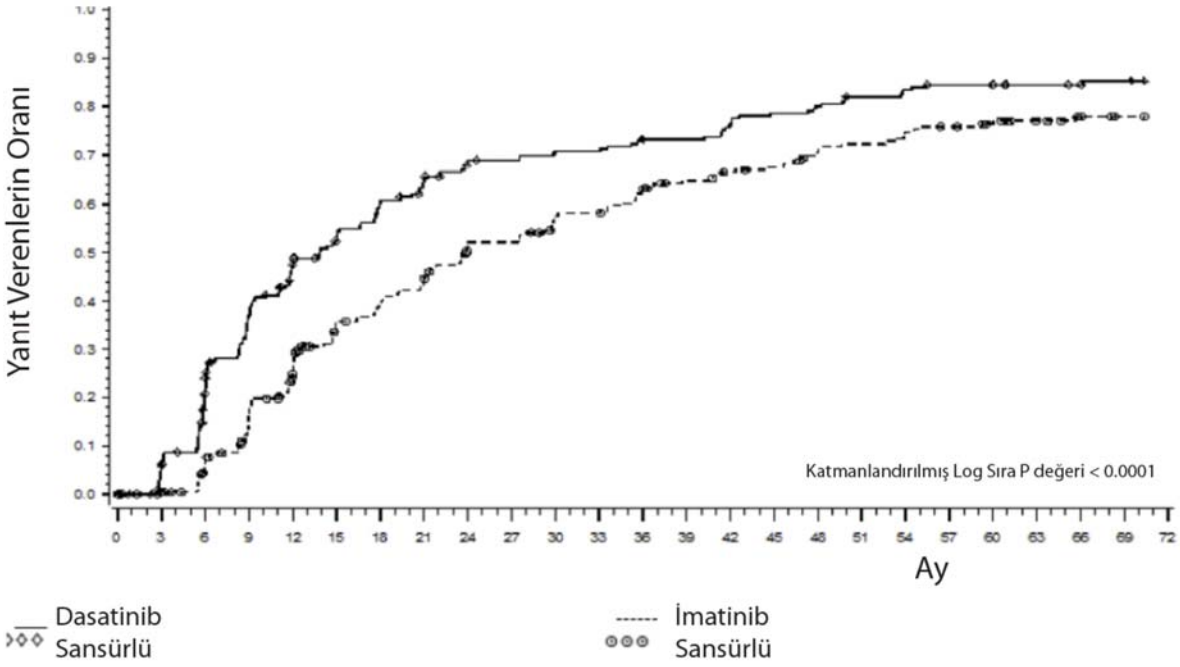
60 aylık takipten sonra, doğrulanmış CCyR ile cCCyR'ye ulaşmak için gereken medyan süre dasatinib grubunda 3,1 ay ve imatinib grubunda 5,8 ay olmuştur. 60 aylık takipten sonra, bir MMR olan hastalarda MMR'ye ulaşmak için gereken medyan süre dasatinib grubunda 9,3 ay

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

ve imatinib gubunda 15 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 yanıta (MMR) kadar geçen sürenin Kaplan-Meier kestirimi



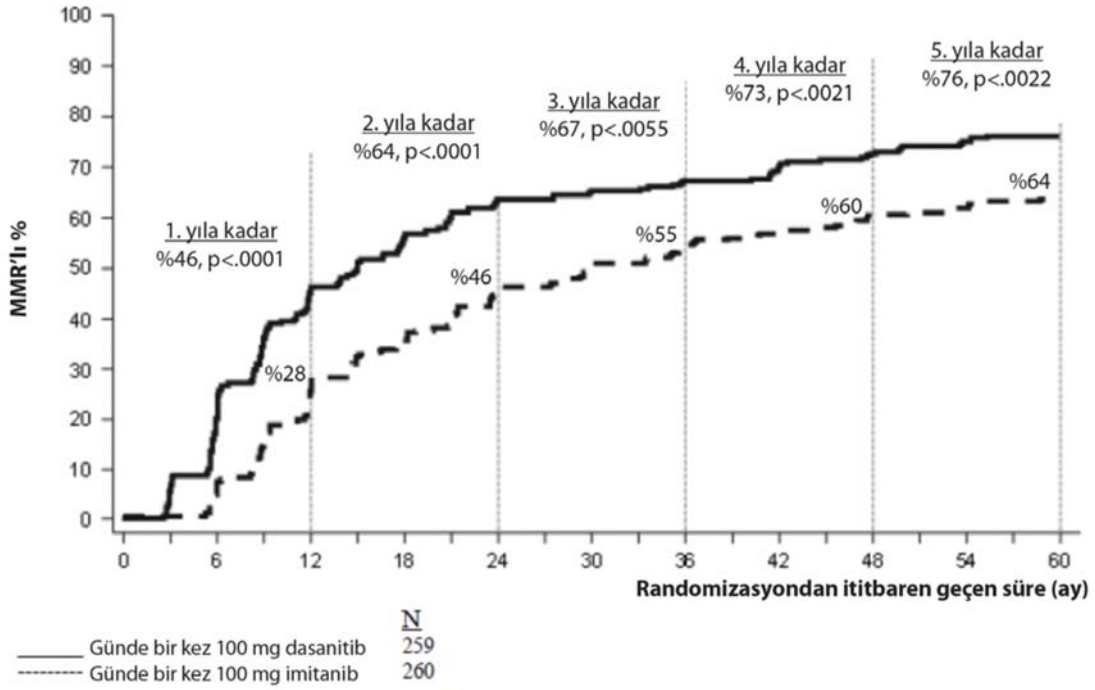
GRUP	# YANIT VERENLER / # RANDOMİZE EDİLENLER	RİSK ORANI (%95 GA)
Dasatiniib	198/259	
İmatinib	167/260	
İmatinib karşısında Dasatinib		1,54 (1,25-1,89)

Dasatinib 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. Dasatinib 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

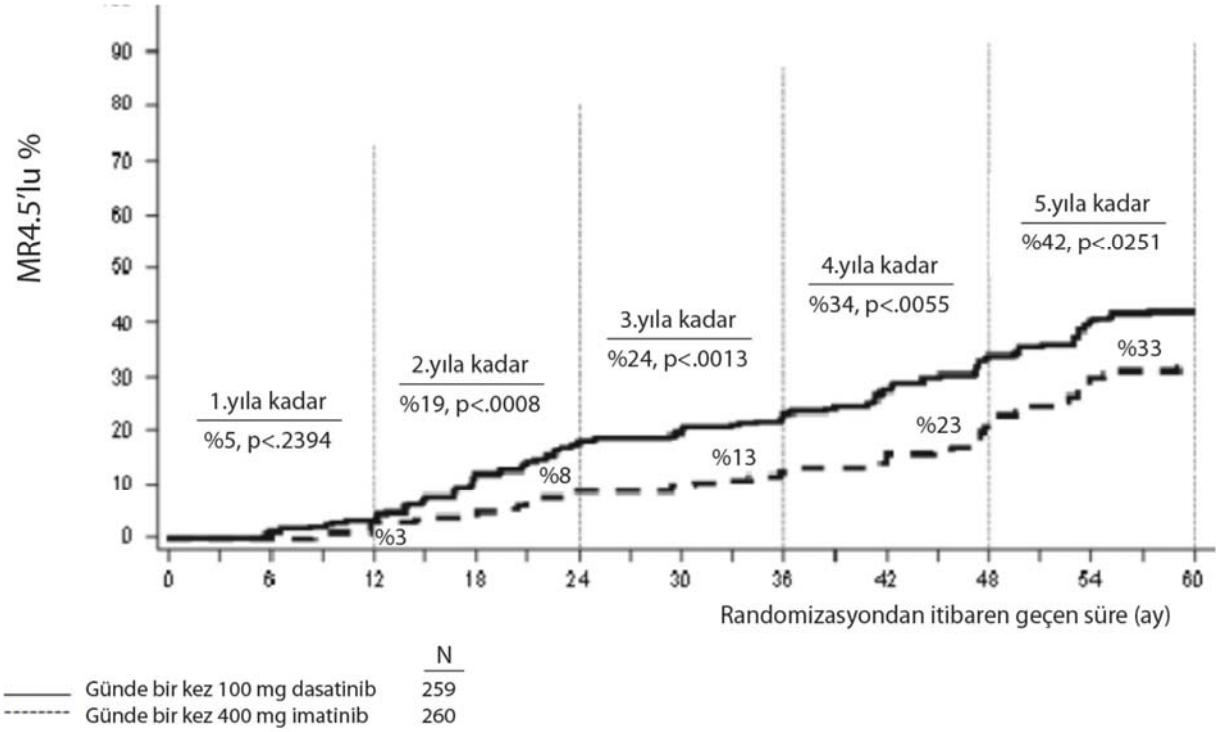


Herhangi bir zamanda BCR-ABL oranı ≤ %0,01 (4-log azalma) olan hastaların oranı dasatinib grubunda, imatinib grubuna kıyasla daha yüksekti (%54,1 karşısında %45). Herhangi bir zamanda BCR-ABL oranı ≤%0,0032 (4,5-log azalma) olan hastaların oranı dasatinib grubunda, imatinib grubuna kıyasla daha yüksekti (%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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 dasatinib 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 ≤ %10 olması şeklinde tanımlanmıştır) elde edildiği görülmüştür. Tablo 9'da 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.

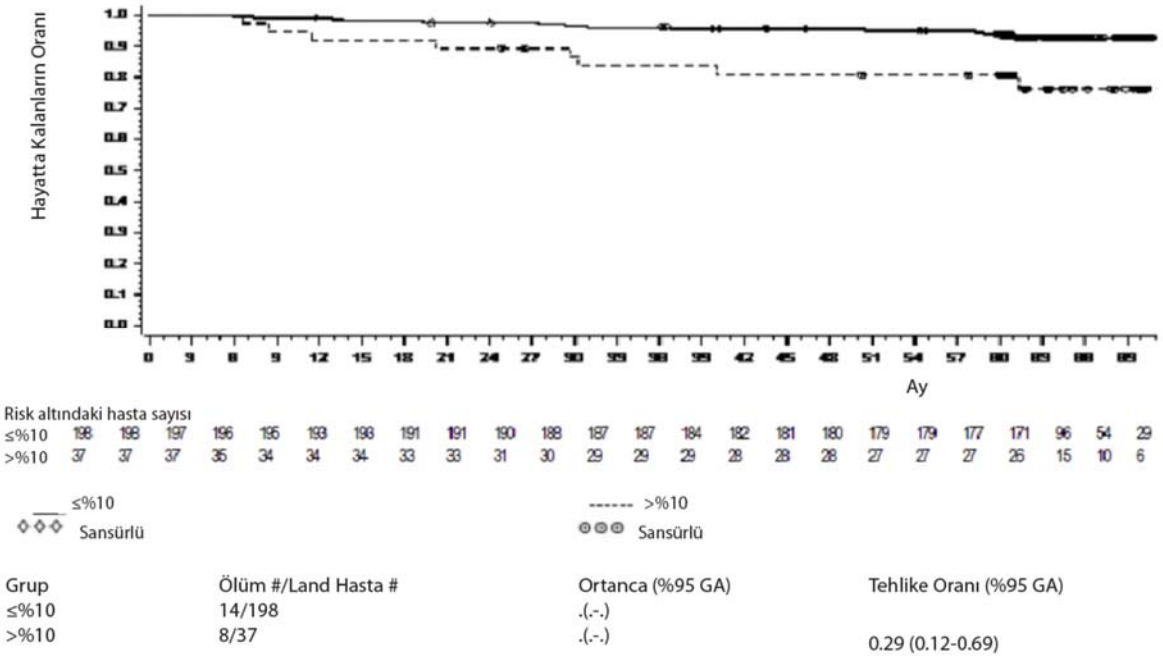
Tablo 9: 3 Aylık BCR-ABL düzeyleri ≤ %10 ve > %10 olan Dasatinib Hastaları

Dasatinib N = 235	**3 Aylık BCR-ABL Seviyeleri ≤%10 Olan Hastalar**	**3 Aylık BCR-ABL Seviyeleri ABL > %10 Olan Hastalar**
Hasta Sayısı (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
60. Ayda transformasyon, n/N (%)	6/198 (3)	5/37 (13,5)
60. Ayda PFS Oranı (%95 GA)	%92 (89,6, 95,2)	%73,8 (52, 86,8)
60. Ayda OS Oranı (%95 GA)	%93,8 (89,3, 96,4)	%80,6 (63,5, 90,2)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Spesifik zaman noktasıyla OS oranı Şekil 4'te grafikle gösterilmektedir. Dasatinible tedavi uygulanan ve 3 ayda ≤ %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 (≤ %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 %88,9'dur (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 tahminî 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 Yanıttı (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. Hastada doz değişikliği ile kontrol altına alınmayan hastalık progresyonu veya intoleransa dair bir bulgu olması durumunda, alternatif tedavi koluna geçiş yapılmasına izin verilmiştir. Primer sonlanma noktası 12. haftada MCyR idi. Sonuçlar 150 hasta için mevcuttur:

101 hasta dasatinib ve 49 hasta imatinib koluna randomize edilmiştir (tümü imatinibe dirençli). Teşhisten randomizasyona kadar geçen medyan süre dasatinib grubunda 64 ay ve imatinib grubunda 52 ay olmuştur. Tüm hastalar önceden yoğun tedavi görmüştür. 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.

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 dasatinib 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 dasatinib kolunda hastaların %61'inde, imatinib kolunda hastaların %50'sinde MCyR'ye ulaşılmıştır.

Kaplan-Meier'in tahminlerine dayanarak, 1 yıl MCyR devam ettiren hastaların oranı dasatinib (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 dasatinib (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 dasatinib için %91 (%95 GA: [%85-%97])

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Doğrulama Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titckep

ve imatinib için %73 olmuştur (%95 GA: [%54-%91]). İkinci yılda PFS'ye sahip hastaların oranı dasatinib 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. Hastaların çoğunluğu (% 53) 3 yıldan fazla bir süre önce imatinib tedavisi gördü. Direnç geliştiren hastaların çoğu (%72) >600 mg imatinib almıştı. Imatinibe 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. Dasatinib 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.

Bu çalışmaya kaydedilen hastaların %38'inde 45 farklı BCR-ABL mutasyonu mevcuttu. T315I hariç olmak üzere imatinib direnci ile ilişkili çeşitli BCR-ABL mutasyonları bulunan hastalarda tam hematolojik yanıt veya MCyR elde edilmiştir. İkinci yılda MCyR oranları, hastalara başlangıç BCR-ABL mutasyonu, P-loop mutasyonu olmasına veya herhangi bir mutasyon bulunmamasına bağlı olmaksızın benzerdi (sırasıyla %63, %61 ve %62).

İmatinibe dirençli hastalar arasında tahmin edilen PFS oranı 1 yılda %88 (%95 GA: [%84-%92]) ve 2 yılda %75'tir (%95 GA: [%69-%81]). İmatinib tolere edemeyen hastalar arasında

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: ZWUL-3[illegible] Belge Doğrulama Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 idi (imatinibe dirençli hastalar için %35 ve imatinibi tolere edemeyen hastalar için %74).

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. Dasatinib 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. Dasatinib 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. İlave etkililik bulguları Tablo 10'da bildirilmiştir.

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. Dasatinib 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. Dasatinib 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 sitogenik 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).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Tablo 10: Faz II Dasatinib tek kollu klinik çalışmalarında etkililik[a]

	Kronik (N=387)	Hızlanmış (n=174)	Myeloidblast (n=109)	Lenfoid blast (n=48)	Ph+ALL (n=46)
Hematolojik yanıt oranı[b] (%)					
MaHR (%95 CI)	n/a	**%64 (57-72)**	**%33 (24-43)**	**%35 (22-51)**	**%41 (27-57)**
CHR (%95 CI)	%91 (88-94)	%50 (42-58)	%26 (18-35)	%29 (17-44)	%35 (21-50)
NEL (%95 CI)	n/a	%14 (10-21)	%7 (3-14)	%6 (1-17)	%7 (1-18)
MaHR süresi (%; Kaplan-Meier kestirimleri)					
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)
Sitogenetik yanıt[c] (%)					
MCyR (%95 CI)	%62 (57-67)	%40 (33-48)	%34 (25-44)	%52 (37-67)	%57 (41-71)
CCyR (%95 CI)	%54 (48-59)	%33 (26-41)	%27 (19-36)	%46 (31-61)	%54 (39-69)
Sağkalım (%; Kaplan-Meier kestirimleri)					
Progresyonsuz Sağkalım					
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)
Genel					
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.

[a] Koyu renkli karakterlerle verilen rakamlar primer sonlanma noktası sonuçlarıdır.

[b] 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.

[c] 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Dasatinibden 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 dasatinib ile günde iki kere uygulanan Dasatinibin etkinliğini değerlendirmek üzere randomize, açık-etiketli iki çalışma yürütülmüştür: Aşağıdaki sonuçlar Dsatinib 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. Diğer ikincil son noktalar, MCyR, PFS ve genel hayatta kalma süresini içermiştir. 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 dasatinib grubuna randomize edilmiştir. Tüm hastalar için 7 yıllık takipte medyan tedavi süresi 29,8 ay olmuştur (aralık <1-92,9 ay).

Tüm dasatinib 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 güvenlilik ve tolerabilitede artış gözlenmiştir. Etkililik sonuçları Tablo 11 ve 12'de açıklanmaktadır.

Tablo 11: Faz III Doz Optimizasyon Çalışmasında Dasatinibin Etkinliği: İmatinibe Dirençli veya İntolerant Kronik Faz KML (2 yıllık sonuçlar)[a]

Tüm Hastalar	**n=167**
Imitanibe dirençli hastalar	**n=124**
Hematolojik Yanıt Oranı[ab] (%95 GA)	
CHR	%92 (86-95)
Sitogenetik Yanıt[c] (%) (%95 GA)	
MCyR	
Tüm hastalar	%63 (56-71)
Imatinibe Dirençli Hastalar	%59 (50-68)
CCyR	
Bütün hastalar	%50 (42-58)
Imatinibe Dirençli Hastalar	%44 (35-53)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

CCyR Elde Edilen Hastalarda Majör Moleküler Yanıt[d] (%) (%95 GA)

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

[a] Önerilen başlangıç dozu olan günde bir kez 100 mg için bildirilen sonuçlar

[b] Hematolojik yanıt kriterleri (bütün yanıtlar 4 haftadan sonra konfirme edilir.):
Tam Hematolojik Yanıt (THY) (kronik KML): lökosit ≤ kurum üst sınırı, trombositler <450.000/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.

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

[d] Majör moleküler yanıt kriterleri: Periferik kan örneklerinde RQ-PZR ile BCR-ABL/kontrol transkriptin ≤ %0,1 olmasıyla tanımlanır.

GA = güven aralığı ULN = Normal Aralığın Üst Sınırı.

Tablo 12: Dasatinibin Faz III Doz Optimizasyonu Çalışmasındaki Uzun Dönemli Etkinliği: İmatinibe Dirençli veya İntolerant Kronik Faz KML Hastaları [a]

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

[a] Önerilen başlangıç dozu olan günde bir kez 100 mg için bildirilen sonuçlar.

[b] Progresyon, lökosit artışı, CHR veya MCyR kaybı, Ph+ metafazlarda ≥%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.

Kaplan-Meier tahminlerine dayanarak, günde bir defa dasatinib 100 mg ile tedavi edilen ve 18 ay süreyle MCyR yanıtını koruyan hastaların oranı %93 idi (%95 GA: [88%-98%]).

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

İmatinibi tolere edemeyen hastalarda etkililik de değerlendirilmiştir. Günde bir defa 100 mg dozu alan bu hasta popülasyonunda, MCyR elde edilen hasta oranı %77 ve CCyR oranı %67 olmuştur.

Çalışma 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 DASIKAM® 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]), ancak, günde bir kez 140 mg rejimi iyileşmiş güvenlilik ve tolerabilite göstermiştir. Yanıt oranları Tablo 13'te belirtilmektedir.

Tablo 13: Dasatinibin Faz III Doz Optimizasyonu Çalışmasındaki Etkinliği: İleri Faz KML ve Ph+ ALL (2 yıllık sonuçlar)[a]

	Akselere (n=158)	**Miyeloid Blast (n=75)**	**Lenfoid Blast (n=33)**	**Ph+ALL (n=40)**
MaHY[b]	%66	%28	%42	%38
(%95 GA)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)
THY[b]	%47	%17	%21	%33
(%95 GA)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)
NEL[b]	%19	%11	%21	%5
(%95 GA)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)
MSY[c]	%39	%28	%52	%70
(%95 GA)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)
TSY	%32	%17	%39	%50
(%95 GA)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(34-66)

[a] Sonuçlar günde bir kez 140 mg önerilen başlangıç dozunda raporlanmıştır. (Bkz. Bölüm 4.2)
[b] Hematolojik yanıt kriterleri (bütün yanıtlar 4 haftadan sonra teyid edilmiştir): Majör hematolojik yanıt (MaHY) = tam hematolojik yanıt + lösemi kanıtı olmaması (NEL).
THY: lökosit ≤ kurumun ULN'si, ANC ≥ 1.000/mm^3, trombosit ≥ 100.000/mm^3, periferik kanda blast ya da promiyelosit yok, kemik iliğinde blast ≤ %5, periferik kanda miyelosit artı metamiyelosit < %5, periferik kanda bazofil <%20 ve kemik iliği dışı tutulum yok.
NEL: THY ile aynı kriterler ama ANC ≥ 500/mm^3 ve < 1.000/mm^3, ya da trombosit ≥ 20.000/mm^3 ve ≤ 100.000/mm^3
[c] MSY hem tam (%0 Ph+ metafaz) hem de kısmi (>%0-%35) yanıt kombinasyonudur.
GA = güvenlik aralığı ULN = Normal Aralığın Üst Sınırı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik KML hastaları
İki pediyatrik çalışmada tedavi edilen kronik faz KML'li 130 pediyatrik hastada (biri Faz I, açık etiketli, randomize olmayan doz aralığı bulma çalışması ve diğeri Faz II, açık etiketli, randomize olmayan çalışma), 84 hasta (sadece Faz II çalışmadan kaydedilen) yeni tanı konan kronik faz KML ve 46 hasta (17 hasta Faz I çalışmadan ve 29 hasta Faz II çalışmadan kaydedilmiştir) imatinib ile önceki tedaviye dirençliydi veya bu tedaviyi tolere edememiştir. Kronik faz KML'li 130 pediyatrik hastanın 97'si günde bir kez dasatinib tablet 60 mg/m^2 ile tedavi edilmemiştir (yüksek BSA'lı hastalar için günde bir defa 100 mg'lık maksimum doz). Hastalar hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar tedavi edilmiştir.

Kilit etkililik sonlanma noktaları şöyleydi: tam sitogenetik yanıt (CCyR), majör sitogenetik yanıt (MCyR) ve majör moleküler yanıt (MMR). Sonuçlar Tablo 14'te gösterilmektedir.

Tablo 14: Dasatinibin kronik faz KML'li pediyatrik hastalarda etkililiği – Minimum takip döneminde zaman içinde kümülatif yanıt

	3 ay	**6 ay**	**12 ay**	**24 ay**
CCyR (%95 GA)				
Yeni tanı konan (N=51) [a]	%43,1, (29,3, 57,8) %45,7	%66,7 (52,1, 79,2) %71,7	%96,1 (86,5, 99,5) %78,3	%96,1 (86,5, 99,5) %82,6
Önceki imatinib (N=46) [b]	(30,9, 61)	(56,5, 84)	(63,6, 89,1)	(68,6, 92,2)
MCyR (%95 GA)				
Yeni tanı konan (N=51) [a]	%60,8 (46,1, 74,2) %60,9	%90,2 (78,6, 96,7) %82,6	%98 (89,6, 100) %89,1	%98 (89,6, 100) %89,1
Önceki imatinib (N=46) [b]	(45,4, 74,9)	(68,6, 92,2)	(76,4, 96,4)	(76,4, 96,4)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

MMR (%95 GA)				
Yeni tanı konan (N=51) [a]	%7,8 (2,2, 18,9) %15,2	%31,4 (19,1, 45,9) %26,1	%56,9 (42,2, 70,7) %39,1	%74,5 (60,4, 85,7) %52,2
Önceki imatinib (N=46) [a]	(6,3, 28,9)	(14,3, 41,1)	(25,1, 54,6)	(36,9, 67,1)

[a] Yeni tanı konan kronik faz KML'li ve oral tablet formülasyonu alan Faz II pediyatrik çalışmalardaki hastalar
[b] İmatinibe dirençli veya tolere edemeyen kronik faz KML'li ve oral tablet formülasyonu alan Faz I ve Faz III pediyatrik çalışmalardaki hastalar

Faz I pediyatrik çalışmada, imatinibe dirençli veya tolere edemeyen kronik faz KML'li hastalar arasında en az 7 yıllık takipten sonra, medyan PFS süresi 53,6 ay ve OS oranı %82,4 idi.

Faz II pediyatrik çalışmada, tablet formülasyonu alan hastalarda yeni tanı alan kronik faz KML'li 51 hasta arasında tahmini 24 aylık PFS oranı %94 iken (82,6, 98) imatinibe dirençli/tolere edemeyen kronik faz KML'li 29 hastada bu oranı %81,7 (61,4, 92) bulunmuştur. 24 aylık takipten sonra, yeni tanı konan hastalarda OS %100 ve imatinibe dirençli/tolere edemeyen hastalara %96,6 idi.

Faz II pediyatrik çalışmada, yeni tanı konan 1 hastada ve imatinibe dirençli/tolere edemeyen 2 hastada hastalık blastik faz KML'ye ilerlemiştir.

Dasatinib oral süspansiyon hazırlamaya yönelik toz formülasyonu alan (72 mg/m^2 dozunda) 33 yeni tanı konmuş kronik faz KML'li pediyatrik hasta mevcuttu. Bu doz önerilen doza kıyasla %30 daha düşük maruziyeti temsil etmektedir. Bu hastalarda, CCyR ve MMR 12. ayda CCyR: %87,9 [%95 GA: (71,8-96,6)] ve MMR: %45,5 [%95 GA: (28,1-63,6)] olarak bulunmuştur.

Daha önce imatinib almış olan dasatinib ile tedavi edilen kronik faz KML hastaları arasında, tedavi sonunda şu mutasyonlar tespit edilmiştir: T315A, E255K ve F317L. Ancak, tedaviden önce E255K ve F317L de tespit edilmiştir. Tedavi sonunda yeni tanı konan kronik faz KML hastalarında herhangi bir mutasyon tespit edilmemiştir.

ALL'li pediyatrik hastalar
Dasatinibin kemoterapi ile kombinasyon halinde etkililiği, yeni tanı konan Ph+ ALL'li bir yaşın üzerindeki hastalarda yapılan bir pivot çalışmada değerlendirilmiştir.

Bu çok merkezli, tarihsel olarak kontrollü, standart kemoterapiye eklenen dasatinib ile yapılan Faz II çalışmada, 104'ü doğrulamış Ph+ ALL'ye sahip yeni tanı konmuş Ph+ ALL'li 106 pediyatrik hasta, kemoterapi ile kombinasyon halinde 24 aya varan sürekli doz rejimi ile günlük 60 mg/m^2'lik doz almıştır. Hastaların 82'si sadece dasatinib tablet alırken 24 hasta en az bir kez dasatinib oral süspansiyon hazırlamak için toz formülasyonunu almıştır (bunların 8'i sadece dasatinib oral süspansiyon hazırlamak için toz formülasyonunu almıştır). Arka plandaki kemoterapi rejimi AIEOP-BFM ALL 2000 çalışmasında kullanılanla aynıydı

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

(kemoterapötik standart çok ajanlı kemoterapi protokolü). Primer etkililik sonlanma noktası 3 yıllık olaysız sağkalım olup (EFS), %65,5 olarak bulunmuştur (55,5, 73,7).

Ig/TCR tekrar düzenlemesi ile değerlendirilen minimum rezidüel hastalık (MRD) negativite oranı, konsolidasyon sonunda tedavi edilen tüm hastalarda %71,7 idi. Bu oran değerlendirilebilir Ig/TCR değerlendirmeleri olan 85 hastaya dayandırıldığında, oran %89,4 idi. İndüksiyon ve konsolidasyon sonunda akış sitometrisi ile ölçülen şekilde MRD negativite oranları sırasıyla %66 ve %84 idi.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel 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_{τ}) 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. Dasatinib maruziyetinde görülen değişkenlik, az yağlı (%39 CV) ve çok yağlı yemeğe (%32 CV) kıyasla açlık koşullarında daha yüksektir (%47 CV).

Hasta popülasyonu FK analizine göre, dasatinib maruziyetinde görülen değişkenliğin temelde durumlar arası biyoyararlanım değişkenliğinden (%44 CV) ve daha düşük ölçüde bireyler arası biyoyararlanım değişkenliğinden ve bireyler arası klirens değişkenliklerinden (sırasıyla, %30 ve %32) kaynaklandığı tahmin edilmiştir. Maruziyetteki durumlar arası rastgele değişkenliğin kümülatif maruziyeti ve etkililik veya güvenliliği etkilemesi beklenmemektedir.

Dağılım:
Hastalarda dasatinibin görünür dağılım hacmi yüksek olup (2,505 L), varyasyon katsayısı (%CV %93), tıbbi ürünün ekstravasküler 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 [^{14}C] işaretli dasatinib uygulanan sağlıklı gönüllülerde plazmada dolaşan radyoaktivitenin %29'u değişmemiş dasatinib olarak bulunmuştur. Plazma

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu : AZW56QNRAJUZW56Z, Belge Takip Adresi : https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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:
Dasatinibin ortalama terminal yarı ömrü 3 ila 5 saat arasındadır. Ortalama aparent oral klirens 363,8 L/saattir (%81,3 CV).

Eliminasyon başlıca feçeste, çoğunlukla metabolitler halinde gerçekleşir. Tek doz [^{14}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

Böbrek yetmezliği: Dasatinib 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 değerlendirilmişir. Orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalar normal karaciğer fonksiyonu olanlarla karşılaştırıldığında dasatinibin 70 mg doza göre ayarlanmış ortalama C_{maks} 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)

Pediyatrik popülasyon
Dasatinib farmakokinetiği lösemi veya solid tümörleri olan 104 pediyatrik hastada değerlendirilmiştir (tablet formülasyonu alan 72 ve oral süspansiyon hazırlamak için toz formülasyonu alan 32).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Yapılan bir pediyatrik farmakokinetik çalışmada, doza göre normalize edilen dasatinib maruziyeti (C_{avg}, C_{min} ve C_{maks}) kronik faz KML'li 21 hasta ve Ph+ ALL'li 16 hasta arasında benzer olmuştur.

Dasatinib tablet formülasyonunun farmakokinetiği, tekrarlayan veya dirençli lösemili veya solid tümörleri olan 72 pediyatrik hastada günde bir defa 60 ila 120 mg/m^2 ve günde iki defa 50 ila 110 mg/m^2 arasında değişen oral dozlarda değerlendirilmiştir. Veriler iki çalışmada birleştirilmiştir ve dasatinibin hızla emildiğini göstermiştir. Ortalama T_{maks} 0,5 ve 6 saat arasında gözlenirken ortalama yarı ömür tüm doz ve yaş gruplarında 2 ila 5 saat arasında bulunmuştur. Dasatinibin FK profili, pediyatrik hastalarda maruziyette dozla ilişkili artışla birlikte dozla orantılı olmuştur. Çocuklar ve adölesanlar arasında dasatinib FK profili açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Doza göre normalleştirilmiş dasatinib C_{maks}, EAA (0-T) ve EAA (INF) parametrelerine ait geometrik ortalamaların farklı doz düzeylerinde çocuklar ve adölesanlar arasında benzer olduğu bulunmuştur. Bir PFK modele dayalı simülasyon, Bölüm 4.2'de tablet için önerilen vücut ağırlığına dayalı dozlamın, 60 mg/m^2 tablet formülasyonu ile benzer bir maruziyet sağlayacağını göstermiştir.

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, hematopoetik ve lenfoid sistemlerdeki değişiklikler geri dönüşümlü olmuştur.

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

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

Dasatinib *in vitro* bakteri hücresi tayinlerinde (Ames testi) mutajenik ve bir *in vivo* sıçan mikronukleus çalışmasında genotoksik bulunmuştur. Bölüm ... Çin hamsteri over

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: ... https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-evet

hücrelerinde *in vitro* klastojenik etki göstermiştir.

Sıçan fertilitesi ve erken embriyonik gelişimle ilgili konvansiyonel bir çalışmada dasatinib erkek veya dişilerin fertilitesini 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 maternel toksisiteye yol açmayan dozlarda ortaya çıkmıştır; bu da dasatinibin implantasyondan organojenezin tamamlanmasına kadar geçen sürede selektif reprodüktif toksik madde olduğunu göstermektedir.

Farelerde dasatinib doza bağlı olan ve doz azaltılarak ve/veya dozaj planı değiştirilerek etkinlikle tedavi edilen immunosupresyonu indüklemiştir. Dasatinib fare fibroblastlarında yürütülen bir *in vitro* nötral kırmızı uptake 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 karsinojenisite 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 karsinojenisite çalışmalarından elde edilen bu bulguların insanlar için önemi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Mikrokristalin selüloz tip 101
Mikrokristalin selüloz tip 102
Hidroksipropil selüloz tip E
Kroskarmeloz sodyum tip A
Magnezyum stearat

Film kaplama:
Hipromeloz
Titanyum dioksit (E171)
Triasetin

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değil.

6.3. Raf Ömrü
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
30 veya 60 film kaplı tablet içeren çocukların açamayacağı polipropilen kapaklı yüksek dansiteli polietilen (HDPE) şişe.
Her bir HDPE şişesine bir desikan (1 g) kutusu yerleştirilir.
Her kartonda bir şişe vardır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
DASIKAM® tablet sağlık profesyonellerinin aktif ilaç maddesine maruz kalmalarını engelleyecek bir film kaplama ile çevrili bir çekirdek tabletten oluşur. Ancak, eğer tabletler ezilir veya kırılırsa, sağlık profesyonelleri tek kullanımlık kemoterapi eldivenleri giymelidirler.

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

7. RUHSAT SAHİBİ:
Teva İlaçları San. ve Tic. AŞ.
Ümraniye/ İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
2023/138

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 18.04.2023
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
-

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRak1UZW56ZW56ak1UZmxXZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys