

داسامد[®] داساتیتیب

قرص روکش دار

پیش از شروع مصرف این دارو، محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید.

پیش از شروع مصرف داسامد® محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این دفترچه راهنما دربرگیرنده پاسخ شایع‌ترین سوالات در مورد داروی داسامد® است. در صورتی که پاسخ تمامی سوالات شما در این دفترچه راهنما نیامده است، می‌توانید با پزشک یا داروساز خود تماس بگیرید. این دارو برای بیماری فعلی شما تجویز شده است؛ لذا از مصرف آن در موارد مشابه یا توصیه آن به دیگران خودداری نمایید. اطلاعات این دفترچه راهنما در تاریخی که در آخرین صفحه آمده است، به‌روزرسانی شده و ممکن است در برگیرنده آخرین اطلاعات علمی در مورد داروی شما نباشد. برای اطلاع از آخرین داده‌های علمی در مورد داروی خود با پزشک یا داروساز مشورت کنید. همچنین برای دسترسی به آخرین ویرایش این بروشور می‌توانید به وبسایت شرکت داروسازی نانوالوند به آدرس www.nanoalvand.com مراجعه فرمایید.



داسامد® چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟

نام اختصاصی داروی شما داسامد® و نام ژنریک آن داساتینیب (به صورت مونوهیدرات) است. داسامد® به دسته ای از داروهای شیمی درمانی تعلق دارد که باعث کاهش رشد و منتشر شدن سلول‌های سرطانی در بدن می‌شود.

این دارو به شکل قرص روکش‌دار خوراکی است و به صورت ۱۰ قرص روکش‌دار در یک بلیستر و ۳ بلیستر داخل یک جعبه در دوزهای ۲۰، ۵۰، ۷۰، ۸۰، ۱۰۰ و ۱۴۰ میلی‌گرم موجود می‌باشد.

مواد جانبی: در ساخت این فرآورده از لاکتوز مونوهیدرات، میکروکریستالین سلولز، کراس کارملوز سدیم، هیدروکسی پروپیل سلولز، منیزیم استئارات، هایپروملوز، تیتانیوم دی‌اکساید، پلی اتیلن گلیکول و آب (به عنوان حلال روکش قرص) استفاده شده است.



داسامد® در چه مواردی تجویز می‌شود؟

داسامد® در درمان بیماری‌های زیر ممکن است طبق نظر پزشک تجویز گردد:

- سرطان خون کروموزوم فیلادلفیای مثبت CML (لوسمی میلوئید مزمن) در اطفال و بزرگسالان

- سرطان خون کروموزوم فیلادلفیای مثبت ALL (لوسمی لنفوبلاستیک حاد) در اطفال و بزرگسالان
داسامد® همچنین ممکن است در درمان سایر بیماری‌ها که در اینجا به آنها اشاره نشده است نیز به کار رود.



چه افرادی نباید داسامد® را دریافت کنند؟

داروی داسامد® در موارد زیر نباید مصرف شود:

- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی به داساتینیب و یا مواد جانبی موجود در داسامد® را داشته‌اید. در ابتدای بروشور لیست کاملی از مواد جانبی داسامد® آورده شده است.

- همزمان با شیردهی



قبل از دریافت داروی داسامد® چه مواردی را حتما باید به پزشک خود اطلاع دهید؟

- اگر سابقه‌ی واکنش حساسیتی به داساتینیب و یا سایر اجزای سازنده‌ی داسامد® را داشته‌اید؛

- اگر سابقه‌ی حساسیت به دارو، مواد غذایی، رنگ و یا هر ماده دیگری را داشته‌اید و همچنین



ایمنی مصرف داسامد® در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟

داسامد® در دوران بارداری نباید مصرف شود. داسامد® می‌تواند موجب آسیب به جنین شود. در طی مصرف این دارو از روش‌های مطمئن برای جلوگیری از بارداری استفاده کنید. چنانچه علی‌رغم آنچه گفته شد باردار شدید، فوراً پزشک خود را آگاه کنید. استفاده از روش‌های پیشگیری از بارداری می‌بایست تا حداقل ۳۰ روز پس از دریافت آخرین دوز دارو ادامه یابد. در خصوص زمان دقیق مورد نیاز برای جلوگیری از بارداری با پزشک خود مشورت نمایید.

مصرف داسامد® در دوران شیردهی ممنوع است و حداقل دو هفته بعد از آخرین دوز مصرف‌شده شیردهی نباید صورت پذیرد. در مورد زمان دقیق مورد نیاز برای عدم شیردهی با پزشک خود مشورت نمایید.

داسامد® می‌تواند اثر منفی روی باروری زن و مرد داشته باشد. با توجه به امکان اثرگذاری مصرف این دارو بر قدرت باروری، در صورت وجود دغدغه در این خصوص با پزشک خود مشورت نمایید. آقایان مصرف‌کننده داسامد® می‌توانند در خصوص لزوم ذخیره اسپرم پیش از آغاز درمان با پزشک خود مشورت نمایند.

علامتی از حساسیت را تا به حال تجربه کرده‌اید مانند: خارش، کهیر، تحریک پوستی، تنگی نفس، خس خس سینه، خستگی، سرفه، تورم صورت، زبان، لب‌ها و یا گلو و هر علامت دیگری؛

- در صورت ضعیف بودن سیستم ایمنی (بر اثر بیماری یا مصرف داروهای خاص)؛
- اگر سابقه خونریزی دستگاه گوارش را دارید؛
- اگر سابقه ابتلا به بیماری‌های کبدی، قلب و ریه را دارید؛
- اگر سابقه ابتلا به سندروم QT طولانی را دارید؛
- در صورت ابتلا به هپاتیت B؛
- اگر سابقه ابتلا به عدم تحمل لاکتوز را دارید؛
- در صورت پایین بودن میزان منیزیم و پتاسیم در خون؛
- در صورت مصرف هر دارویی شامل داروهایی که قبلاً برای شما تجویز شده است یا داروهای بدون نسخه، ویتامین‌ها و داروهای گیاهی. داروهای زیادی می‌توانند با داسامد® تداخل داشته باشند به ویژه برخی از داروهای درمان عفونت، تشنج، داروهای رقیق‌کننده خون و یا داروهای مورد استفاده در مشکلات گوارشی.
- در صورتی که در دوران بارداری و یا شیردهی هستید و یا قصد بارداری یا شیردهی دارید.

در صورتی که اکنون در حال مصرف هر نوع دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها هستید و یا حتی اخیراً دارویی مصرف کرده و یا مصرف دارویی را قطع کرده‌اید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید. زیرا داسامد® با برخی از داروها تداخل داشته و مصرف همزمان آن با این داروها می‌تواند موجب کاهش اثربخشی و یا تشدید عوارض جانبی شود. از جمله این داروها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

در صورتی که داروهای زیر را مصرف می‌نمایید حتماً پیش از آغاز درمان به پزشک خود اطلاع دهید. این داروها با داسامد® تداخل دارند. اگر تحت درمان با این داروها هستید، ممکن است پزشک میزان داروی مصرفی شما را تغییر داده و یا داروهای جایگزین دیگری برای شما تجویز کند. برخی از این داروها شامل:

- کتوکونازول، ایتراکونازول

- اریترومايسين، کلاریترومايسين، تلیترومايسين

- ریتوناویر، آتازاناویر

- فنی توئین، کاربامازپین، فنوباریتال

- ریfamپیسین

- سایمتیدین، رانیتیدین، فاموتیدین، امپرازول

- دگزامتازون

- سیکلوسپورین

- علف چای (Hypericum perforatum)

- داروهای رقیق‌کننده خون مانند وارفارین، آسپرین یا داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی

- سایمتیدین، فاموتیدین، رانیتیدین

- داروهای کاهش‌دهنده اسید معده

- مصرف گریپ فروت

- از داروهایی که برای خنثی کردن اسید معده مورد استفاده قرار می‌گیرند (مانند آلومینیوم هیدروکساید یا منیزیم هیدروکساید) به صورت همزمان با داسامد® خودداری نمایید. این داروها می‌بایست حداقل ۲ ساعت قبل و یا ۲ ساعت بعد از مصرف داروی داسامد® استفاده شوند.

تداخلات مطرح شده شامل تمامی تداخلات دارویی داسامد® نیست، لذا در خصوص تمامی داروهای مصرفی خود با پزشک معالج مشورت کنید.

داسامد® چگونه تجویز می‌شود؟



- قرص داسامد® را دقیقا طبق دستور پزشک مورد استفاده قرار دهید. پزشک در مورد تعداد و زمان مصرف قرص اطلاعات کاملی در اختیار شما قرار می‌دهد.
- داسامد® وابسته به شرایط بیمار با مقادیر متفاوت تجویز خواهد شد. از مصرف مقادیر بیشتر و یا کمتر از میزان تجویز شده توسط پزشک معالج خود خودداری کنید.
- برای اثربخشی بهتر، دارو را در زمان‌های ثابتی در هر روز مصرف کنید.
- قرص داسامد® را می‌توانید قبل و یا بعد غذا مصرف کنید.

- قرص را به صورت کامل بلعیده و از خرد کردن، نصف کردن و یا جویدن آن خودداری کنید. قرص شکسته شده اگر به دهان، چشم، بینی و پوست شما تماس پیدا کند، می‌تواند خطرناک باشد. در صورت بروز این اتفاق پوست خود را با صابون و مقادیر کافی آب بشویید. در صورت تماس با چشم،

چشم‌ها را به صورت کامل با آب بشویید. جهت حمل داروی شکسته شده حتما از دست‌کش استفاده کنید. خانم‌های باردار از تماس با قرص‌های خردشده یا شکسته جدا خودداری نمایند.

- در دوران درمان با قرص داسامد® پزشک ممکن است برای شما آزمایش خون تجویز کند.
 - از قطع ناگهانی دارو در طول درمان خود اجتناب کنید و تنها با دستور پزشک نحوه‌ی مصرف داروی خود را تغییر دهید.
- چنان‌چه در ارتباط با نحوه مصرف داسامد® سوال دیگری در ذهن دارید، با پزشک، داروساز یا سایر اعضای کادر درمان مشورت کنید.

دوز داسامد®، فواصل تجویز و طول دوره درمان چقدر است؟



دوز مصرفی داسامد® در بزرگسالان بسته به نوع بیماری تعیین می‌گردد. این میزان بنا به شرایط زمینه‌ای و نتایج آزمایش‌های حین درمان هر بیمار می‌تواند متغیر باشد.

دوز مصرفی داسامد® در کودکان بر اساس وزن بیمار تعیین می‌گردد. برای کودکانی که در بلع کامل قرص دچار مشکل هستند با توجه به توصیه عدم شکستن و یا خرد کردن

قرص، جهت استفاده بهینه دارو برای کودک، حتما با پزشک مشورت نمایید.

طول دوره درمان تا زمان حصول نتیجه مطلوب در درمان و یا تا زمان بروز عوارضی که مانع از ادامه مصرف دارو گردد ادامه داشت.

در صورت مصرف بیش از حد داسامد® چه باید کرد؟

چنانچه داسامد® را بیشتر از دوز درمانی تعیین شده مورد استفاده قرار دادید، بلافاصله به پزشک خود اطلاع داده و یا به مراکز اورژانس مراجعه نمایید.

در صورت فراموشی مصرف یک دوز داسامد® چه اقدامی باید انجام دهید؟

- دوز فراموش شده از دارو را به محض یادآوری مصرف کنید.
- در صورت نزدیک بودن به زمان مصرف دوز بعدی، دوز فراموش شده را استفاده نکرده و همانند روند قبل درمان را ادامه دهید.
- از مصرف همزمان داروی فراموش شده و داروی نوبت بعدی خودداری کنید. دارو را بیشتر از

میزان تجویز شده توسط پزشک، مورد استفاده قرار ندهید.

طی مصرف داسامد® چه موارد احتیاطی را باید همواره به خاطر داشته باشید؟

- قبل از دریافت هرگونه مداخله پزشکی و جراحی، به پزشک و یا دندانپزشک خود مصرف داروی داسامد® را اطلاع دهید.
- مصرف داروی خود را به تمامی اعضای کادر درمان شامل پزشک، پرستار و داروساز خود اطلاع دهید.
- با توجه به افزایش احتمال ابتلا به عفونت به دنبال مصرف داروی داسامد®، در طول درمان به صورت مرتب دست‌های خود را بشویید و از نزدیک شدن و تماس با افراد مبتلا به عفونت، سرماخوردگی و یا مبتلا به آنفولانزا خودداری کنید. همچنین از تماس با افرادی که اخیرا واکسن زنده دریافت نموده‌اند نیز خودداری نمایید. در صورت بروز هرگونه علائم ابتلا به عفونت مانند تب، سوزش گلو، خونریزی یا کبودی بدون دلیل حتما پزشک خود را مطلع سازید.
- در صورت بروز علائمی همچون استفراغ، اسهال و یا کاهش اشتها، پزشک خود را مطلع سازید. پزشک می‌تواند راهکارهایی جهت کاهش این علائم به شما پیشنهاد دهد.

- در طول درمان پزشک برای پایش وضعیت درمانی، آزمایش‌های متعددی برای شما تجویز خواهد کرد. ضمن انجام مرتب آزمایش‌های تجویز شده، پزشک خود را از نتایج آن مطلع سازید.
- از مصرف دارو بیشتر از طول دوره تعیین شده توسط پزشک بپرهیزید.
- از مصرف دارو کمتر از طول دوره تعیین شده توسط پزشک، حتی در صورت بهبود سریع علائم بپرهیزید.
- از مصرف هم‌زمان میوه و یا آب میوه گریپ فروت با قرص داسامد® اجتناب کنید.
- مصرف داروی داسامد® می‌تواند باعث شود شما راحت‌تر دچار خونریزی شوید لذا از کارهایی که ریسک خونریزی را در شما بالا می‌برد اجتناب کنید. در این خصوص استفاده از مسواک نرم و ریش‌تراش برقی به جای تیغ توصیه می‌شود.
- در صورت بروز هرگونه علائم خونریزی مانند کبودی، وجود خون و یا تیرگی مدفوع، خونریزی لثه، وجود خون در ادرار، سرفه همراه با خون، خونریزی طولانی‌مدت از محل زخم‌ها، احساس خستگی و ضعف بیش از حد، خونریزی بینی، استفراغ همراه با خون و یا استفراغ به رنگ تیره و یا سردردهای شدید، حتماً پزشک خود را مطلع سازید.
- با توجه به امکان تجمع مایعات در بدن به دنبال مصرف این دارو، در صورت بروز علائمی

- همچون تورم در اندام، افزایش وزن و یا مشکل در تنفس پزشک خود را مطلع سازید.
- با توجه به احتمال بروز عارضه جدی افزایش فشار خون شریان ریوی به دنبال مصرف این دارو، در صورت مشاهده هرگونه عارضه ریوی حتماً پزشک خود را مطلع سازید.
- با توجه به احتمال بیشتر بروز عوارض دارو در افراد بالای ۶۵ سال، احتیاط لازم در خصوص این گروه سنی باید در نظر گرفته شود.
- افراد باردار می‌بایست از حمل قرص‌های شکسته شده خودداری نمایند.
- برای جذب بیشتر قرص داسامد® داروهای کاهش‌دهنده‌ی اسید معده را دو ساعت قبل و یا دو ساعت بعد از مصرف قرص استفاده کنید.
- قرص داسامد® در مایعات بدن ترشح می‌شود. کادر درمان در هنگام جمع‌آوری مایعات بدن باید احتیاط لازم را انجام دهند و دستکش داشته باشند.
- در صورتی که کودک شما این دارو را مصرف می‌نماید و تغییرات وزن قابل ملاحظه‌ای داشته است، حتماً پزشک خود را مطلع سازید.
- مصرف داسامد® می‌تواند بر فرآیند رشد در کودکان و نوجوانان اثرگذار باشد. جهت

کنترل تغییرات رشد کودک می‌بایست با پزشک مشورت نمایید.

- با توجه به احتمال اندک ایجاد عارضه خواب‌آلودگی و احساس سبکی در سر به دنبال مصرف داسامد®، قبل از رانندگی و یا کارهایی که نیاز به هوشیاری کامل دارند، از عدم اثرگذاری دارو بر هوشیاری خود اطمینان حاصل نمایید.

؟ بروز چه علائمی را باید فوراً به پزشک اطلاع دهید؟

- علائم واکنش حساسیتی شامل تحریک پوستی، کهیر، خارش، قرمزی، تورم، تاول، احساس تنگی در قفسه سینه، احساس سختی در تنفس، بلعیدن، تب، گلودرد، احساس سوزش در چشم، درد پوستی، راش‌های پوستی قرمز و بنفش که باعث تاول و پوسته‌پوسته شدن پوست می‌شود.

- در صورت بروز علائم بیماری پرفشاری ریه نظیر: درد قفسه سینه، احساس خستگی و تنگی نفس، متورم شدن پاها در بخش میانی و پایینی ساق پا، تغییر رنگ لب و پوست به آبی، احساس گیجی و یا از هوش رفتن

- در صورت بروز علائم عفونت مانند تب، لرز، سوزش شدید گلو، درد در ناحیه گوش یا سینوس‌ها، سرفه، افزایش میزان خلط و یا خلط رنگی، درد در هنگام تخلیه ادرار، تاخیر در ترمیم زخم

- در صورت بروز علائم کاهش سطح فسفات مانند تغییر در بینایی، احساس گیجی، تغییرات خلق، درد ماهیچه‌ای و ضعف، تنگی نفس و یا سایر مشکلات تنفسی، سختی در بلع

- در صورت بروز علائم عارضه خطرناک سندرم استیون-جانسون/توکسیک اپیدرمال نکرولایسیس مانند قرمزی، تورم، پوسته‌پوسته شدن همراه یا بدون تب، قرمزی یا تحریک چشم، سوزش در دهان، گلو، بینی و چشم

- در صورت بروز علائم سندرم لیز تومور مانند از هوش رفتن، مشکلات دفع ادرار، ضعف و گرفتگی ماهیچه‌ای، تهوع، استفراغ، اسهال، بی‌اشتهایی و یا کاهش غیر طبیعی انرژی و هوشیاری

- در صورت بروز علائم مشکل طولانی شدن طول QT (مشکل ضربان قلب) مانند درد یا فشار در قفسه سینه، افزایش سرعت ضربان قلب، تنگی نفس، افزایش شدید وزن، تورم در بازو و پا، خواب‌آلودگی شدید و از هوش رفتن

- در صورت بروز علائم کاهش تعداد سلول‌های خونی مانند تب و لرز، خستگی، علائم آنفولانزا، زخم دهان، زخم پوستی، رنگ‌پریدگی پوست، سرد شدن دست و پا

همچنین در صورت بروز علائم زیر فوراً با پزشک خود تماس بگیرید:

- تهوع بسیار شدید یا اسهال
- تیرگی ادرار یا زرد شده پوست و چشم
- درد شدید شکمی
- بی‌حسی و یا سوزن سوزن شدن دست و پا
- تشنج
- تورم و افزایش وزن سریع
- درد قفسه سینه، افزایش ضربان قلب و احساس لرزش در قفسه سینه
- ایجاد کبودی، خونریزی غیر طبیعی (در بینی، دهان، واژن و مقعد)، نقاط قرمز و بنفش زیر پوست
- خون در ادرار و مدفوع، سرفه‌ی خونی یا استفراغ به رنگ قهوه‌ای، گیجی، سردرد، ایجاد مشکل در تکلم
- در صورت مشاهده هرگونه عارضه‌ای که به مرور زمان بهتر نشده و یا بدتر شود، فوراً با پزشک خود تماس بگیرید.

نپا داسامد® ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟

مانند تمامی داروهای دیگر، داسامد® نیز می‌تواند موجب بروز عوارض ناخواسته‌ای شود. قابل ذکر است که این عوارض در همه افراد مصرف‌کننده بروز نخواهد کرد. همچنین بسیاری از عوارض با شدت کمی در بیماران بروز می‌نماید.

بعضی از عوارض داسامد® عبارتند از:

- سردرد
- درد شکم
- استفراغ
- اسهال
- عدم احساس گرسنگی
- احساس ضعف و خستگی
- درد عضلات و مفاصل

- یبوست

- درد در بازوها و پاها

عوارضی که در اینجا نام برده می‌شوند، همه عوارض احتمالی داسامد® را شامل نمی‌شوند. جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از پزشک یا داروساز خود کمک بگیرید. همچنین لیست کامل عوارض جانبی در بخش ۶ بروشور انگلیسی آورده شده است.



داسامد® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟

دارو را در دمای کمتر از ۳۰ درجه سانتی‌گراد و دور از نور و رطوبت نگهداری نمایید. داسامد® نباید بعد از موعد تاریخ انقضا که بر روی آن درج شده است، مصرف شود.



نکات کلی که ضمن مصرف داسامد® باید همواره به یاد داشته باشید:

- در صورتی که علائم و مشکلات مربوط به بیماریتان بهبود نیافته و یا بدتر شد، با پزشک خود تماس بگیرید.

- داروهای خود را با دیگران سهیم نشوید و نیز از مصرف داروهای افراد دیگر خودداری کنید.

- از مصرف داسامد® در شرایطی به جز موارد تجویز شده توسط پزشک خودداری کنید.

- تمام داروهای خود از جمله داسامد® را به دور از دید و دسترس کودکان و نیز حیوانات خانگی قرار دهید.

- روش صحیح دور انداختن داروهای بلااستفاده را بیاموزید.

- قبل از شروع مصرف هر داروی جدیدی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.

- چنانچه در مورد داسامد® سوالی در ذهن دارید که در این دفترچه به آن پاسخی داده نشده است، با پزشک، داروساز و یا سایر اعضای کادر درمان تماس بگیرید.

تاریخ آخرین بازنگری:
ژانویه ۲۰۲۱ برابر با دی ۱۳۹۹



ساخت شرکت نانوفناوران دارویی الوند
کرج-البرز-ایران

ایران، البرز- کرج، شهرک صنعتی سیمین دشت، خیابان هفتم غربی

تلفن: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷

فکس: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷

پست الکترونیکی: info@nanoalvand.com

وبسایت: www.nanoalvand.com

پاسخگویی ۲۴ ساعته مرکز حمایت از بیماران: ۰۲۱-۴۲۵۹۳

Dasamed[®]

Dasatinib

Film-coated tablet

Read all of this leaflet carefully for
complete instruction

1. INDICATIONS AND USAGE

DASATINIB is indicated for the treatment of adult patients with

- newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive (Ph+) chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase.
- chronic, accelerated, or myeloid or lymphoid blast phase Ph+ CML with resistance or intolerance to prior therapy including imatinib.
- Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) with resistance or intolerance to prior therapy.

DASATINIB is indicated for the treatment of pediatric patients 1 year of age and older with

- Ph+ CML in chronic phase.
- newly diagnosed Ph+ ALL in combination with chemotherapy.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1. Dosage of DASATINIB in Adult Patients

The recommended starting dosage of DASATINIB for chronic phase CML in adults is 100 mg administered orally once daily. The recommended starting dosage of

DASATINIB for accelerated phase CML, myeloid or lymphoid blast phase CML, or Ph+ ALL in adults is 140 mg administered orally once daily. Tablets should not be crushed, cut, or chewed; they should be swallowed whole. DASATINIB can be taken with or without a meal, either in the morning or in the evening.

2.2. Dosage of DASATINIB in Pediatric Patients with CML or Ph+ ALL

The recommended starting dosage for pediatrics is based on body weight as shown in Table 1. The recommended dose should be administered orally once daily with or without food. Recalculate the dose every 3 months based on changes in body weight, or more often if necessary.

Do not crush, cut or chew tablets. Swallow tablets whole. There are additional administration considerations for pediatric patients who have difficulty swallowing tablets whole.

Table 1. Dosage of DASATINIB for pediatric patients^a

| Body weight (kg) ^b | Daily Dose (mg) |
|-------------------------------|-----------------|
| 10 to less than 20 | 40 mg |
| 20 to less than 30 | 60 mg |
| 30 to less than 45 | 70 mg |
| at least 45 | 100 mg |

^a For pediatric patients with Ph+ ALL, begin DASATINIB therapy on or before day 15 of induction chemotherapy, when diagnosis is confirmed and continue for 2 years.

^b Tablet dosing is not recommended for patients weighing less than 10 kg.

Refer to Section 2.4 for recommendations on dose escalation in adults with CML and Ph+ ALL, and pediatric patients with CML.

2.3. Dose Modification

Strong CYP3A4 Inducers

Avoid the use of concomitant strong CYP3A4 inducers and St. John's wort. If patients must be co administered a strong CYP3A4 inducer, consider a

DASATINIB dose increase. If the dose of DASATINIB is increased, monitor the patient carefully for toxicity.

Strong CYP3A4 Inhibitors

Avoid the use of concomitant strong CYP3A4 inhibitors and grapefruit juice. Recommend selecting an alternate concomitant medication with no or minimal enzyme inhibition potential, if possible. If DASATINIB must be administered with a strong CYP3A4 inhibitor, consider a dose decrease to:

- 40 mg daily for patients taking DASATINIB 140 mg daily.
- 20 mg daily for patients taking DASATINIB 100 mg daily.
- 20 mg daily for patients taking DASATINIB 70 mg daily.

For patients taking DASATINIB 60 mg or 40 mg daily, consider interrupting DASATINIB until the inhibitor is discontinued. Allow a washout period of approximately 1 week after the inhibitor is stopped before reinitiating DASATINIB.

These reduced doses of DASATINIB are predicted to adjust the area under the curve (AUC) to the range observed without CYP3A4 inhibitors; however, clinical data are not available with these dose adjustments in patients receiving

strong CYP3A4 inhibitors. If DASATINIB is not tolerated after dose reduction, either discontinue the strong CYP3A4 inhibitor or interrupt DASATINIB until the inhibitor is discontinued. Allow a washout period of approximately 1 week after the inhibitor is stopped before the DASATINIB dose is increased.

2.4. Dose Escalation in Adults with CML and Ph+ ALL, and Pediatric Patients with CML

For adult patients with CML and Ph+ ALL, consider dose escalation to 140 mg once daily (chronic phase CML) or 180 mg once daily (advanced phase CML and Ph+ ALL) in patients who do not achieve a hematologic or cytogenetic response at the recommended starting dosage. For pediatric patients with CML, consider dose escalation to 120 mg once daily (see Table 2). Dose escalation is not recommended for pediatric patients with Ph+ ALL, where DASATINIB is administered in combination with chemotherapy.

Escalate the DASATINIB dose as shown in Table 2 in pediatric patients with chronic phase CML who do not achieve a hematologic or cytogenetic response at the recommended starting dosage.

Table 2: Dose Escalation for Pediatric CML

| Formulation | Dose (Maximum Dose per Day) | |
|-------------|-----------------------------|------------|
| | Starting Dose | Escalation |
| Tablets | 40 mg | 50 mg |
| | 60 mg | 70 mg |
| | 70 mg | 90 mg |
| | 100 mg | 120 mg |

2.5. Dose Adjustment for Adverse Reactions**Myelosuppression**

In clinical studies, myelosuppression was managed by dose interruption, dose reduction, or discontinuation of study therapy. Hematopoietic growth factor has been used in patients with resistant myelosuppression. Guidelines for dose modifications for adult and pediatric patients are summarized in Tables 3 and 4, respectively.

Table 3: Dose Adjustments for Neutropenia and Thrombocytopenia in Adults

| | | |
|--|--|---|
| Chronic Phase CML (starting dose 100 mg once daily) | ANC* $<0.5 \times 10^9/L$ or Platelets $<50 \times 10^9/L$ | <ol style="list-style-type: none"> 1. Stop DASATINIB until ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ and platelets $\geq 50 \times 10^9/L$. 2. Resume treatment with DASATINIB at the original starting dose if recovery occurs in ≤ 7 days. 3. If platelets $<25 \times 10^9/L$ or recurrence of ANC $<0.5 \times 10^9/L$ for >7 days, repeat Step 1 and resume DASATINIB at a reduced dose of 80 mg once daily for second episode. For third episode, further reduce dose to 50 mg once daily (for newly diagnosed patients) or discontinue DASATINIB (for patients resistant or intolerant to prior therapy including imatinib). |
|--|--|---|

| | | |
|--|---|---|
| <p>Accelerated Phase CML, Blast Phase CML and Ph+ ALL (starting dose 140 mg once daily)</p> | <p>ANC* <0.5 × 10⁹ /L or Platelets <10 × 10⁹ /L</p> | <p>1. Check if cytopenia is related to leukemia (marrow aspirate or biopsy). 2. If cytopenia is unrelated to leukemia, stop DASATINIB until ANC ≥ 1.0 × 10⁹/L and platelets ≥ 20 × 10⁹/L and resume at the original starting dose. 3. If recurrence of cytopenia, repeat Step 1 and resume DASATINIB at a reduced dose of 100 mg once daily (second episode) or 80 mg once daily (third episode). 4. If cytopenia is related to leukemia, consider dose escalation to 180 mg once daily.</p> |
|--|---|---|

*ANC: absolute neutrophil count

Table 4: Dose Adjustments for Neutropenia and Thrombocytopenia in Pediatric Patients with Ph+ CML

| | Dose (maximum dose per day) | | |
|--|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. If cytopenia persists for more than 3 weeks, check if cytopenia is related to leukemia (marrow aspirate or biopsy). 2. If cytopenia is unrelated to leukemia, stop DASATINIB until ANC* ≥ 1.0 × 10 ⁹ /L and platelets ≥ 75 × 10 ⁹ /L and resume at the original starting dose or at a reduced dose. 3. If cytopenia recurs, repeat marrow aspirate/biopsy and resume DASATINIB at a reduced dose. | Original Starting Dose | One-Level Dose Reduction | Two-Level Dose Reduction |
| | 40 mg | 20 mg | ** |
| | 60 mg | 40 mg | 20 mg |
| | 70 mg | 60 mg | 50 mg |
| | 100 mg | 80 mg | 70 mg |

*ANC: absolute neutrophil count

** lower tablet dose not available

For pediatric patients with chronic phase CML, if Grade ≥ 3 neutropenia or

thrombocytopenia recurs during complete hematologic response (CHR), interrupt DASATINIB and resume at a reduced dose. Implement temporary dose reductions for intermediate degrees of cytopenia and disease response as needed.

For pediatric patients with Ph+ ALL, if neutropenia and/or thrombocytopenia result in a delay of the next block of treatment by more than 14 days, interrupt DASATINIB and resume at the same dose level once the next block of treatment is started. If neutropenia and/or thrombocytopenia persist and the next block of treatment is delayed another 7 days, perform a bone marrow assessment to assess cellularity and percentage of blasts. If marrow cellularity is <10%, interrupt treatment with DASATINIB until ANC > 500/ μ L (0.5×10^9 /L), at which time treatment may be resumed at full dose. If marrow cellularity is >10%, resumption of treatment with DASATINIB may be considered.

Non-Hematologic Adverse Reactions

For adults with Ph+ CML and ALL, and pediatric patients with Ph+ CML, if a severe non-hematologic adverse reaction develops with DASATINIB use, treatment must be withheld until the event has resolved or improved. Thereafter, treatment can be resumed as appropriate at a reduced dose depending on the severity and

recurrence of the event.

For pediatric patients with Ph+ ALL, interrupt treatment for cases of grade \geq 3 non-hematologic adverse reactions with the exception of liver function test abnormalities, and resume at a reduced dose when resolved to grade \leq 1. For elevated direct bilirubin over 5 times the institutional upper limit of normal (ULN), interrupt treatment until improvement to baseline or grade \leq 1. For elevated AST/ALT over 15 times the institutional ULN, interrupt treatment until improvement to baseline or grade <1. For recurrent liver function test abnormalities as above, reduce the dose if this adverse reaction recurs after reinitiation of DASATINIB. Dose reduction recommendations are described in Table 5.

Table 5: Dose Adjustments for Non-Hematologic Toxicities in Pediatric Patients

| | Dose (maximum dose per day) | | |
|--|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Original Starting Dose | One-Level Dose Reduction | Two-Level Dose Reduction |
| 1. If a non-hematologic toxicity grade 2 occurs, consider interrupting DASATINIB if no recovery despite symptomatic therapy; once recovered to grade ≤ 1 , resume at the original starting dose. Resume DASATINIB at a reduced dose for recurrent events. 2. If a non-hematologic toxicity grade 3 occurs, stop DASATINIB until recovery to grade ≤ 1 and then resume at a reduced dose. 3. If direct bilirubin is >5 ULN or AST/ALT >15 ULN, interrupt DASATINIB until recovery to grade ≤ 1 and then resume DASATINIB at the original starting dose. Resume DASATINIB at a reduced dose for recurrent events. | 40 mg | 20 mg | ** |
| | 60 mg | 40 mg | 20 mg |
| | 70 mg | 60 mg | 50 mg |
| | 100 mg | 80 mg | 70 mg |

** lower tablet dose not available

2.6. Duration of Treatment

In clinical studies, treatment with DASATINIB in adults and in pediatric patients with chronic phase CML was continued until disease progression or until no longer tolerated by the patient. The effect of stopping treatment on long-term disease outcome after the achievement of a cytogenetic response (including complete cytogenetic response [CCyR]) or major molecular response (MMR and MR4.5) has not been established.

In clinical studies, treatment with DASATINIB in pediatric patients with Ph+ ALL was administered for a maximum duration of 2 years.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Film-coated tablets: 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100mg, 140 mg

Not all strengths may be marketed.

4. CONTRAINDICATIONS

- Hypersensitivity to dasatinib or any other component of the formulation
- Breast-feeding

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1. Myelosuppression

Treatment with DASATINIB is associated with severe (NCI CTCAE Grade 3 or 4) thrombocytopenia, neutropenia, and anemia, which occur earlier and more frequently in patients with advanced phase CML or Ph+ ALL than in patients with chronic phase CML.

In patients with chronic phase CML, perform complete blood counts (CBCs) every 2 weeks for 12 weeks, then every 3 months thereafter, or as clinically indicated. In patients with advanced phase CML or Ph+ ALL, perform CBCs weekly for the first 2 months and then monthly thereafter, or as clinically indicated.

In pediatric patients with Ph+ ALL treated with DASATINIB in combination with chemotherapy, perform CBCs prior to the start of each block of chemotherapy and as clinically indicated. During the consolidation blocks of chemotherapy, perform CBCs every 2 days until recovery.

Myelosuppression is generally reversible and usually managed by withholding DASATINIB temporarily and/or dose reduction.

5.2. Bleeding-Related Events

DASATINIB can cause serious and fatal bleeding. In all CML or Ph+ ALL clinical studies, Grade ≥ 3 central nervous system (CNS) hemorrhages, including fatalities, occurred in <1% of patients receiving DASATINIB. The incidence of Grade 3/4 hemorrhage, occurred in 5.8% of adult patients and generally required treatment interruptions and transfusions. The incidence of Grade 5 hemorrhage occurred in 0.4% of adult patients. The most frequent site of hemorrhage was gastrointestinal. Most bleeding events in clinical studies were associated with severe thrombocytopenia. In addition to causing thrombocytopenia in human subjects, DASATINIB caused platelet dysfunction in vitro.

Concomitant medications that inhibit platelet function or anticoagulants may increase the risk of hemorrhage.

5.3. Fluid Retention

DASATINIB may cause fluid retention.

Evaluate patients who develop symptoms suggestive of pleural effusion or other fluid retention such as new or worsened dyspnea on exertion or at rest, pleuritic chest pain, or dry cough should be evaluated promptly with chest

X-ray or additional diagnostic imaging as appropriate. Fluid retention reactions were typically managed with DASATINIB dose interruption or reduction and supportive care measures that may include diuretics or short courses of steroids. Severe pleural effusion may require thoracentesis and oxygen therapy. Consider dose reduction or treatment interruption.

5.4. Cardiovascular Events

DASATINIB may cause cardiac dysfunction; cardiac ischemic events, cardiac fluid retention-related events, and conduction abnormalities (arrhythmia and palpitations) have been reported. Monitor for signs and symptoms of cardiac dysfunction. Monitor blood pressure routinely during DASATINIB treatment; if indicated, initiate appropriate antihypertensive treatment to reduce the risk for cardiotoxicity. Adverse cardiac reactions were more frequent in patients with risk factors or a previous medical history of cardiac disease. Patients with risk factors or a history of cardiac disease should be monitored carefully for signs or symptoms consistent with cardiac dysfunction and should be evaluated and treated appropriately.

5.5. Pulmonary Arterial Hypertension

DASATINIB may increase the risk of developing pulmonary arterial hypertension (PAH) in adult and pediatric patients which may occur any time after initiation, including after more than 1 year of treatment. Manifestations include dyspnea, fatigue, hypoxia, and fluid retention. PAH may be reversible on discontinuation of DASATINIB. Evaluate patients for signs and symptoms of underlying cardiopulmonary disease prior to initiating DASATINIB and during treatment. If PAH is confirmed, DASATINIB should be permanently discontinued.

5.6. QT Prolongation

DASATINIB may increase the risk of prolongation of QTc in patients including those with hypokalemia or hypomagnesemia, patients with congenital long QT syndrome, patients taking antiarrhythmic medicines or other medicinal products that lead to QT prolongation, and cumulative high-dose anthracycline therapy. Correct hypokalemia or hypomagnesemia prior to and during DASATINIB administration.

5.7. Severe Dermatologic Reactions

Cases of severe mucocutaneous dermatologic reactions, including Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme, have been reported in patients

treated with DASATINIB. Discontinue permanently in patients who experience a severe mucocutaneous reaction during treatment if no other etiology can be identified.

5.8. Tumor Lysis Syndrome

Tumor lysis syndrome has been reported in patients with resistance to prior imatinib therapy, primarily in advanced phase disease. Due to potential for tumor lysis syndrome, maintain adequate hydration, correct uric acid levels prior to initiating therapy with DASATINIB, and monitor electrolyte levels. Patients with advanced stage disease and/or high tumor burden may be at increased risk and should be monitored more frequently.

5.9. Embryo-Fetal Toxicity

Based on limited human data, DASATINIB can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Adverse pharmacologic effects of DASATINIB including hydrops fetalis, fetal leukopenia, and fetal thrombocytopenia have been reported with maternal exposure to DASATINIB. Advise females of reproductive potential to avoid pregnancy, which may include the use of effective contraception, during treatment with DASATINIB and for 30 days after the final dose.

Pregnant females are advised to avoid exposure to crushed or broken tablets.

5.10. Effects on Growth and Development in Pediatric Patients

In pediatric trials of DASATINIB in chronic phase CML after at least 2 years of treatment, adverse reactions associated with bone growth and development were reported in 5 (5.2%) patients, one of which was severe in intensity (Growth Retardation Grade 3). These 5 cases included cases of epiphyses delayed fusion, osteopenia, growth retardation, and gynecomastia. Of these 5 cases, 1 case of osteopenia and 1 case of gynecomastia resolved during treatment. Monitor bone growth and development in pediatric patients.

Monitor bone growth and development in pediatric patients.

5.11. Thrombotic Microangiopathy (TMA)

BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors have been associated with thrombotic microangiopathy (TMA), including individual case reports for DASATINIB. If laboratory or clinical findings associated with TMA occur in a patient receiving DASATINIB, treatment with DASATINIB should be discontinued and thorough evaluation for TMA, including ADAMTS13 activity and anti-ADAMTS13-antibody determination, should be completed. If anti-ADAMTS13-antibody is elevated in

conjunction with low ADAMTS13 activity, treatment with DASATINIB should not be resumed.

5.12. Hepatitis B Reactivation

Reactivation of hepatitis B in patients who are chronic carriers of this virus has occurred after these patients received BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors. Some cases resulted in acute hepatic failure or fulminant hepatitis leading to liver transplantation or a fatal outcome.

Patients should be tested for HBV infection before initiating treatment with DASATINIB. Experts in liver disease and in the treatment of hepatitis B should be consulted before treatment is initiated in patients with positive hepatitis B serology (including those with active disease) and for patients who test positive for HBV infection during treatment. Carriers of HBV who require treatment with DASATINIB should be closely monitored for signs and symptoms of active HBV infection throughout therapy and for several months following termination of therapy.

Hepatic impairment: Use with caution in patients with hepatic impairment due to extensive hepatic metabolism.

5.13. Lactose

This medicinal product contains lactose monohydrate. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

5.14. Clinically Relevant Interactions

Dasatinib is a substrate and an inhibitor of cytochrome P450 (CYP) 3A4. Therefore, there is a potential for interaction with other concomitantly administered medicinal products that are metabolised primarily by or modulate the activity of CYP3A4.

Concomitant use of dasatinib and medicinal products or substances that potently inhibit CYP3A4 (e.g. ketoconazole, itraconazole, erythromycin, clarithromycin, ritonavir, telithromycin, grapefruit juice) may increase exposure to dasatinib. Therefore, in patients receiving dasatinib, co-administration of a potent CYP3A4 inhibitor is not recommended.

Concomitant use of dasatinib and medicinal products that induce CYP3A4 (e.g. dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital or herbal preparations containing *Hypericum perforatum*, also known as St.John's

Wort) may substantially reduce exposure to dasatinib, potentially increasing the risk of therapeutic failure. Therefore, in patients receiving dasatinib, co-administration of alternative medicinal products with less potential for CYP3A4 induction should be selected.

Concomitant use of dasatinib and a CYP3A4 substrate may increase exposure to the CYP3A4 substrate. Therefore, caution is warranted when dasatinib is co-administered with CYP3A4 substrates of narrow therapeutic index, such as astemizole, terfenadine, cisapride, pimozide, quinidine, bepridil or ergot alkaloids (ergotamine, dihydroergotamine).

The concomitant use of dasatinib and a histamine-2 (H2) antagonist (e.g. famotidine), proton pump inhibitor (e.g. omeprazole), or aluminium hydroxide/magnesium hydroxide may reduce the exposure to dasatinib. Thus, H2 antagonists and proton pump inhibitors are not recommended and aluminium hydroxide/magnesium hydroxide products should be administered up to 2 hours prior to, or 2 hours following the administration of dasatinib.

5.15. Effects on Ability to Drive and Use Machines

DASATINIB has minor influence on the ability to drive and use machines. Patients

should be advised that they may experience adverse reactions such as dizziness or blurred vision during treatment with dasatinib. Therefore, caution should be recommended when driving a car or operating machines.

6. ADVERSE REACTIONS

>10%:

Cardiovascular: Facial edema, peripheral edema

Central nervous system: Headache (adults and children: 12% to 33%), fatigue (adults: 8% to 26%; children: 10%), pain (11%)

Dermatologic: Skin rash (adults and children: 11% to 21%), pruritus (12%)

Endocrine & metabolic: Fluid retention (adults: 19% to 48%; children: 10%; cardiac-related: 9%)

Gastrointestinal: Diarrhea (adults: 17% to 31%; children: 21%), nausea (adults and children: 8% to 24%), vomiting (adults and children: 5% to 16%), abdominal pain (adults and children: 7% to 16%)

Hematologic & oncologic: Thrombocytopenia (grades 3/4: 22% to 85%), neutropenia (grades 3/4: 29% to 79%), anemia (grades 3/4: 13% to 74%),

hemorrhage (8% to 26%; grades 3/4: 1% to 9%), febrile neutropenia (4% to 12%; grades 3/4: 4% to 12%)

Infection: Infection (9% to 14%)

Local: Localized edema (3% to 22%; superficial)

Neuromuscular & skeletal: Musculoskeletal pain (<22%), limb pain (children: 19%), myalgia (7% to 13%), arthralgia (adults and children: ≤13%)

Respiratory: Pleural effusion (5% to 28%), dyspnea (3% to 24%)

Miscellaneous: Fever (6% to 18%)

1% to 10%:

Cardiovascular: Cardiac conduction disturbance (7%), ischemic heart disease (4%), cardiac disorder (≤4%), edema (≤4%), pericardial effusion (≤4%), prolonged QT interval on ECG (≤1%), cardiac arrhythmia, chest pain, flushing, hypertension, palpitations, tachycardia

Central nervous system: Intracranial hemorrhage (≤3%), chills, depression, dizziness, drowsiness, insomnia, myasthenia, neuropathy, peripheral neuropathy

Dermatologic: Acne vulgaris, alopecia, dermatitis, eczema, hyperhidrosis,

urticaria, xeroderma

Endocrine & metabolic: Growth suppression, hyperuricemia, weight gain, weight loss

Gastrointestinal: Constipation (10%), gastrointestinal hemorrhage (2% to 9%), abdominal distention, change in appetite, colitis (including neutropenic colitis), dysgeusia, dyspepsia, enterocolitis, gastritis, mucositis, stomatitis

Hematologic & oncologic: Bruise

Hepatic: Increased serum bilirubin (grades 3/4: ≤6%), increased serum alanine aminotransferase (grades 3/4: ≤5%), increased serum aspartate aminotransferase (grades 3/4: ≤4%), ascites (≤1%)

Infection: Herpes virus infection, sepsis

Neuromuscular & skeletal: Muscle spasm (5%), abnormal bone growth (children; epiphyses delayed fusion), asthenia, stiffness

Ophthalmic: Blurred vision, decreased visual acuity, dry eye syndrome, visual disturbance

Otic: Tinnitus

Renal: Increased serum creatinine (grades 3/4: ≤8%)

Respiratory: Pulmonary hypertension (≤5%), pulmonary edema (≤4%), cough, pneumonia, pneumonitis, pulmonary infiltrates, upper respiratory tract infection

Miscellaneous: Soft tissue injury (oral)

<1%, postmarketing, and/or case reports:

Abnormal gait, abnormal platelet aggregation, abnormal T waves on ECG, acute coronary syndrome, acute pancreatitis, acute respiratory distress, amnesia, anal fissure, angina pectoris, anxiety, arthritis, asthma, ataxia, atrial fibrillation, atrial flutter, bronchospasm, bullous skin disease, cardiomegaly, cerebrovascular accident, cholecystitis, cholestasis, confusion, conjunctivitis, coronary artery disease, cor pulmonale, cranial nerve palsy (facial), decreased libido, deep vein thrombosis, dehydration, dementia, dermal ulcer, diabetes mellitus, dyschromia, dysphagia, embolism, emotional lability, epistaxis, equilibrium disturbance, erythema nodosum, esophagitis, fibrosis (dermal), fistula (anal), gastroesophageal reflux disease, gastrointestinal disease (protein wasting), gingival hemorrhage, gynecomastia (adults and children), hearing loss, hematoma, hematuria, hemoptysis, hemorrhage (ocular),

hepatitis, hypercholesterolemia, hypersensitivity reaction, hypersensitivity angiitis, hyperthyroidism, hypoalbuminemia, hypotension, hypothyroidism, increased creatine phosphokinase, increased gamma-glutamyl transferase, increased lacrimation, increased pulmonary artery pressure, increased troponin, inflammation (panniculitis), interstitial pulmonary disease, intestinal obstruction, livedo reticularis, lymphadenopathy, lymphocytopenia, malaise, menstrual disease, myocarditis, nail disease, nephrotic syndrome, optic neuritis, osteonecrosis, osteopenia (children), ototoxicity (hemorrhage), palmar-plantar erythrodysesthesia, pancreatitis, pericarditis, petechia, photophobia, pleuropericarditis, prolongation P-R interval on ECG, proteinuria, pulmonary embolism, pure red cell aplasia, reactivation of HBV, renal failure syndrome, renal insufficiency, rhabdomyolysis, seizure, skin photosensitivity, Stevens-Johnson syndrome, Sweet's syndrome, syncope, tendinopathy, thrombophlebitis, thrombosis, thrombotic microangiopathy, thyroiditis, transient ischemic attacks, tremor, tumor lysis syndrome, upper gastrointestinal tract ulcer, urinary frequency, uterine hemorrhage, vaginal hemorrhage, ventricular arrhythmia, ventricular tachycardia, vertigo, voice disorder

7. DRUG INTERACTIONS

Risk X (Avoid combination):

Abametapir, BCG (Intravesical), Cladribine, Conivaptan, Dipyrrone, Fexinidazole, Fusidic Acid (Systemic), Grapefruit Juice, Histamine H2 Receptor Antagonists, Idelalisib, Lefamulin, Natalizumab, Pimecrolimus, Pimozide, Posaconazole, Proton Pump Inhibitors, Saquinavir, St John's Wort, Tacrolimus (Topical), Talimogene Laherparepvec, Upadacitinib, Vaccines (Live)

Risk D (Consider therapy modification):

Acetaminophen, Antacids (Administer antacids 2 hours before or 2 hours after dasatinib.), Baricitinib, CYP3A4 Inducers (Strong), CYP3A4 Inhibitors (strong), Dabrafenib, Deferiprone, Domperidone, Echinacea, Enzalutamide, Fingolimod, Leflunomide, Mifepristone, Mitotane, Propacetamol, QT-prolonging Agents (Highest Risk), QT-prolonging Strong CYP3A4 Inhibitors (Moderate Risk), Rabies Vaccine, Roflumilast, Sipuleucel-T, Stiripentol, Tofacitinib, Vaccines (Inactivated)

Risk C (Monitor therapy):

5-Aminosalicylic Acid Derivatives, Agents with Antiplatelet Properties (e.g., P2Y12 inhibitors, NSAIDs, SSRIs, etc.), Amisulpride (Oral), Anticoagulants, Aprepitant, Chloramphenicol (Ophthalmic), Clofazimine, Clozapine, Coccidioides immitis Skin Test, COVID-19 Vaccine (Adenovirus Vector), COVID-19 Vaccine (mRNA), CYP3A4 Inducers (Moderate), CYP3A4 Inhibitors (Moderate), Deferasirox, Denosumab, Duvelisib, Erdafitinib, Fosaprepitant, Fosnetupitant, Haloperidol, Inebilizumab, Larotrectinib, Netupitant, Ocrelizumab, Olanzapine, Ondansetron, Ozanimod, Palbociclib, Pentamidine (Systemic), Pidotimod, Promazine, QT-prolonging Antidepressants (Moderate Risk), QT-prolonging Antipsychotics (Moderate Risk), QT-prolonging Class IC Antiarrhythmics (Moderate Risk), QT-prolonging Kinase Inhibitors (Moderate Risk), QT-prolonging Miscellaneous Agents (Moderate Risk), QT-prolonging Moderate CYP3A4 Inhibitors (Moderate Risk), QT-prolonging Quinolone Antibiotics (Moderate Risk), Sarilumab, Siltuximab, Simeprevir, Siponimod, Smallpox and Monkeypox Vaccine (Live), Solriamfetol, Tertomotide, Tocilizumab

Food Interactions:

DASATINIB serum concentrations may be increased when taken with grapefruit

or grapefruit juice. Management: Avoid concurrent use.

8. USE IN SPECIAL POPULATIONS

8.1. Pregnancy

Risk Summary

Based on limited human data, DASATINIB can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Adverse pharmacologic effects including hydrops fetalis, fetal leukopenia, and fetal thrombocytopenia have been reported with maternal exposure to DASATINIB. Animal reproduction studies in rats have demonstrated extensive mortality during organogenesis, the fetal period, and in neonates. Skeletal malformations were observed in a limited number of surviving rat and rabbit conceptuses. These findings occurred at dasatinib plasma concentrations below those in humans receiving therapeutic doses of dasatinib. Advise a pregnant woman of the potential risk to a fetus.

Based on human experience, dasatinib is suspected to cause congenital malformations including neural tube defects, and harmful pharmacological effects on the foetus when administered during pregnancy. Studies in animals have shown reproductive toxicity.

DASATINIB should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with DASATINIB. If DASATINIB is used during pregnancy, the patient must be informed of the potential risk to the fetus.

8.2. Lactation

Risk Summary

No data are available regarding the presence of dasatinib in human milk, the effects of the drug on the breastfed child, or the effects of the drug on milk production. However, dasatinib is present in the milk of lactating rats. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing children from DASATINIB, breastfeeding is not recommended during treatment with DASATINIB and for 2 weeks after the final dose.

8.3. Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

DASATINIB can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise females of reproductive potential to avoid pregnancy, which may include the use of effective contraceptive methods, during treatment with DASATINIB

and for 30 days after the final dose.

Infertility

Based on animal data, dasatinib may result in damage to female and male reproductive tissues.

8.4. Pediatric use

Ph+ CML in Chronic Phase

The safety and effectiveness of dasatinib monotherapy have been demonstrated in pediatric patients with newly diagnosed chronic phase CML. There are no data in children under 1 year of age. Adverse reactions associated with bone growth and development were reported in 5 (5.2%) of patients.

Ph+ ALL

The safety and effectiveness of dasatinib in combination with chemotherapy have been demonstrated in pediatric patients one year and over with newly diagnosed Ph+ ALL. Use of dasatinib in pediatric patients is supported by evidence from one pediatric study. There are no data in children under 1 year of age. One case of grade 1 osteopenia was reported.

The safety profile of DASATINIB in pediatric subjects was comparable to that reported in studies in adult subjects.

Monitor bone growth and development in pediatric patients.

Pediatric Patients with Difficulty Swallowing Tablet

Five patients with Ph+ ALL 2 to 10 years of age received at least one dose of DASATINIB tablet dispersed in juice on a clinical Study. The exposure for dispersed tablets was 36% lower as compared to intact tablets in pediatric patients. Due to limited available clinical data, it is unclear whether dispersing DASATINIB tablets significantly alters the safety and/or efficacy of DASATINIB.

8.5. Geriatric use

Of the 2712 patients in clinical studies of DASATINIB, 617 (23%) were 65 years of age and older, and 123 (5%) were 75 years of age and older. No differences in confirmed Complete Cytogenetic Response (cCCyR) and MMR were observed between older and younger patients. While the safety profile of DASATINIB in the geriatric population was similar to that in the younger population, patients aged 65 years and older are more likely to experience the commonly reported adverse reactions of fatigue, pleural effusion, diarrhea, dyspnea, cough,

lower gastrointestinal hemorrhage, and appetite disturbance, and more likely to experience the less frequently reported adverse reactions of abdominal distention, dizziness, pericardial effusion, congestive heart failure, hypertension, pulmonary edema, and weight decrease, and should be monitored closely.

No clinically relevant age-related pharmacokinetic differences have been observed in these patients. No specific dose recommendation is necessary in the elderly.

8.6. Hepatic impairment

Patients with mild, moderate or severe hepatic impairment may receive the recommended starting dose. However, DASATINIB should be used with caution in patients with hepatic impairment.

8.7. Renal impairment

No clinical studies were conducted with DASATINIB in patients with decreased renal function. Since the renal clearance of DASATINIB and its metabolites is < 4%, a decrease in total body clearance is not expected in patients with renal insufficiency.

9. OVERDOSAGE

Experience with overdose DASATINIB in clinical studies is limited to isolated cases. The highest overdose of 280 mg per day for 1 week was reported in two patients and both developed severe myelosuppression and bleeding. Since DASATINIB is associated with severe myelosuppression, monitor patients who ingest more than the recommended dosage closely for myelosuppression and give appropriate supportive treatment.

Acute overdose in animals was associated with cardiotoxicity. Evidence of cardiotoxicity included ventricular necrosis and valvular/ventricular/atrial hemorrhage at single doses ≥ 100 mg/kg (600 mg/m²) in rodents. There was a tendency for increased systolic and diastolic blood pressure in monkeys at single doses ≥ 10 mg/kg (120 mg/m²).

10. DESCRIPTION

DASAMED® is a kinase inhibitor. DASAMED® film-coated tablets contain 20, 50, 70, 80, 100, and 140 mg dasatinib (as monohydrate) together with Lactose Monohydrate, Microcrystalline Cellulose, Croscarmellose Sodium, Hydroxypropyl Cellulose, Magnesium Stearate, Hypromellose, Titanium Dioxide, Polyethylen Glycol

and Purified Water (as coating solvent) as inactive ingredients.

11. CLINICAL PHARMACOLOGY

11.1. Mechanism of Action

Dasatinib, at nanomolar concentrations, inhibits the following kinases: BCR-ABL, SRC family (SRC, LCK, YES, FYN), c-KIT, EPHA2, and PDGFR β . Based on modeling studies, dasatinib is predicted to bind to multiple conformations of the ABL kinase.

In vitro, dasatinib was active in leukemic cell lines representing variants of imatinib mesylate-sensitive and resistant disease. Dasatinib inhibited the growth of chronic myeloid leukemia (CML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL) cell lines overexpressing BCR-ABL. Under the conditions of the assays, dasatinib could overcome imatinib resistance resulting from BCR-ABL kinase domain mutations, activation of alternate signaling pathways involving the SRC family kinases (LYN, HCK), and multi-drug resistance gene overexpression.

11.2. Pharmacokinetic

Distribution: 2,505 L

Protein binding: Dasatinib: ~96%; metabolite (active): 93%

Bioavailability: The adjusted geometric mean ratio was 0.84 for AUC in healthy adults who received tablets dispersed in juice (compared with intact tablets).

Metabolism: Hepatic (extensive); metabolized by CYP3A4 (primarily), flavin-containing mono-oxygenase-3 (FOM-3) and uridine diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT) to an active metabolite and other inactive metabolites (the active metabolite plays only a minor role in the pharmacology of dasatinib)

Half-life elimination: Terminal: 3 to 5 hours (adults); 2 to 5 hours (pediatrics)

Time to peak, plasma: 0.5 to 6 hours

Excretion: Feces (~85%, 19% as unchanged drug); urine (~4%, 0.1% as unchanged drug)

12. HOW SUPPLIED / STORAGE AND HANDLING

12.1. How supplied

DASAMED® is available as film-coated tablets containing 20, 50, 70, 80, 100, 140 mg DASATINIB (as monohydrate).

DASAMED® is available as follows:

10 tablets of DASAMED® are in a blister, 3 blisters and a leaflet are packaged in a box. Each box contains 30 tablets.

Not all strengths may be marketed.

12.2. Storage Conditions

Store below 30°C and Keep away from light and moisture.

12.3. Handling and Disposal

Care should be exercised in the handling of DASATINIB. Do not throw any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw any medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment. Any unused product should be disposed of in accordance

with local requirements. Several guidelines on the subject have been published. References for some of these guidelines are as below:

NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.

OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.

American Society of Health-System Pharmacists. (2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63:1172-1193.

Disclaimer: This leaflet was last approved in January 2021 . This content should not be considered complete and may not include all the information needed to use DASATINIB safely and effectively.

Last revision: January 2021



Manufacturing Authorization Holder &
Manufacturing Site: Nanoalvand Co.
Karaj-Alborz-Iran

W. 7 St., Simin Dasht Industrial Area, Karaj, Alborz, Iran
TEL: +9826-36671187
Fax: +9826-36671187
E-mail: info@nanoalvand.com
URL: www.nanoalvand.com

07.11.99 06