

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SPRYCEL 20 mg filmomhulde tabletten
SPRYCEL 50 mg filmomhulde tabletten
SPRYCEL 70 mg filmomhulde tabletten
SPRYCEL 80 mg filmomhulde tabletten
SPRYCEL 100 mg filmomhulde tabletten
SPRYCEL 140 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

SPRYCEL 20 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg dasatinib (als monohydraat).

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 27 mg lactosemonohydraat.

SPRYCEL 50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg dasatinib (als monohydraat).

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 67,5 mg lactosemonohydraat.

SPRYCEL 70 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 70 mg dasatinib (als monohydraat).

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 94,5 mg lactosemonohydraat.

SPRYCEL 80 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg dasatinib (als monohydraat).

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 108 mg lactosemonohydraat.

SPRYCEL 100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg dasatinib (als monohydraat).

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 135,0 mg lactosemonohydraat.

SPRYCEL 140 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 140 mg dasatinib (als monohydraat).

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 189 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

SPRYCEL 20 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, biconvexe, ronde filmomhulde tablet met “BMS” gegraveerd op de ene zijde en “527” op de andere zijde.

SPRYCEL 50 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, biconvexe, ovale filmomhulde tablet met “BMS” gegraveerd op de ene zijde en “528” op de andere zijde.

SPRYCEL 70 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, biconvexe, ronde filmomhulde tablet met “BMS” gegraveerd op de ene zijde en “524” op de andere zijde.

SPRYCEL 80 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, biconvexe, driehoekig filmomhulde tablet met “BMS 80” gegraveerd op de ene zijde en “855” op de andere zijde.

SPRYCEL 100 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, biconvexe, ovale filmomhulde tablet met “BMS 100” gegraveerd op de ene zijde en “852” op de andere zijde.

SPRYCEL 140 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, biconvexe, ronde filmomhulde tablet met “BMS 140” gegraveerd op de ene zijde en “857” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

SPRYCEL is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met:

- nieuw gediagnosticeerde Philadelphiachromosoom-positieve (Ph+) chronische myeloïde leukemie (CML) in de chronische fase.
- CML in de chronische, acceleratie- of blastaire fase, die resistent of intolerant zijn voor eerder toegediende geneesmiddelen inclusief imatinib.
- Ph+ acute lymfoblastaire leukemie (ALL) en lymfoïde blasten CML die resistent of intolerant zijn voor eerder toegediende geneesmiddelen.

SPRYCEL is geïndiceerd voor de behandeling van pediatrische patiënten met:

- nieuw gediagnosticeerde Ph+ CML in de chronische fase (Ph+ CML-CP) of met Ph+ CML-CP die resistent of intolerant zijn voor eerder toegediende geneesmiddelen waaronder imatinib.
- nieuw gediagnosticeerde Ph+ ALL in combinatie met chemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden ingesteld door een arts met ervaring in de diagnostiek en behandeling van patiënten met leukemie.

Dosering

Volwassen patiënten

De aanbevolen startdosering voor CML in de chronische fase is 100 mg dasatinib eenmaal daags.

De aanbevolen startdosering voor CML in de acceleratiefase, myeloïde of lymfoïde blastaire fase (gevorderde fase) of Ph+ALL is 140 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten (Ph+ CML-CP en Ph+ ALL)

Dosering voor kinderen en adolescenten is op basis van lichaamsgewicht (zie tabel 1). Dasatinib wordt eenmaal daags oraal toegediend in de vorm van SPRYCEL filmomhulde tabletten of SPRYCEL

poeder voor orale suspensie (zie Samenvatting van Productkenmerken voor SPRYCEL poeder voor orale suspensie). De dosis dient iedere 3 maanden opnieuw te worden berekend op basis van veranderingen in lichaamsgewicht, of vaker, indien nodig. Tabletten worden niet aanbevolen voor patiënten die minder dan 10 kg wegen; de poeder voor orale suspensie dient bij deze patiënten te worden gebruikt. Dosisverhoging of -verlaging wordt aanbevolen op basis van de respons en verdraagbaarheid van de individuele patiënt. Er is geen ervaring met SPRYCEL behandeling bij kinderen jonger dan 1 jaar.

SPRYCEL filmomhulde tabletten en SPRYCEL poeder voor orale suspensie zijn niet bio-equivalent. Patiënten die tabletten kunnen slikken en die willen overstappen van SPRYCEL poeder voor orale suspensie op SPRYCEL tabletten, of patiënten die die geen tabletten kunnen slikken en willen overstappen van tabletten op orale suspensie, kunnen dat doen mits de juiste instructies voor de toedieningsvorm worden gevolgd.

De aanbevolen dagelijkse startdosering van SPRYCEL tabletten bij pediatrische patiënten is weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Dosering van SPRYCEL tabletten voor pediatrische patiënten met Ph+ CML-CP of Ph+ ALL

Lichaamsgewicht (kg) ^a	Dagelijkse dosis (mg)
10 tot minder dan 20 kg	40 mg
20 tot minder dan 30 kg	60 mg
30 tot minder dan 45 kg	70 mg
minstens 45 kg	100 mg

^aTabletten worden niet aanbevolen voor patiënten die minder wegen dan 10 kg; de poeder voor orale suspensie dient bij deze patiënten te worden gebruikt.

Behandelduur

In klinische studies werd de behandeling met SPRYCEL bij volwassenen met Ph+CML-CP, CML in de acceleratie, myeloïde of lymfoïde blastaire fase (gevorderde fase), of Ph+ ALL en pediatrische patiënten met Ph+ CML-CP voortgezet tot aan ziekteprogressie of tot het niet langer werd verdragen door de patiënt. Het effect van beëindiging van de behandeling op de ziekteresultaten op lange termijn na het bereiken van een cytogenetische of moleculaire respons [inclusief complete cytogenetische respons (CCyR), major molecular response (MMR) en MR4.5] is niet onderzocht.

In klinische studies werd de behandeling met SPRYCEL bij pediatrische patiënten met Ph+ ALL continu toegediend, toegevoegd aan de opeenvolgende blokken van backbone chemotherapie, met een maximale duur van twee jaar. Bij patiënten die vervolgens een stamceltransplantatie ondergaan, kan SPRYCEL toegediend worden gedurende een extra jaar na transplantatie.

Om de aanbevolen dosering mogelijk te maken is SPRYCEL beschikbaar als 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg en 140 mg filmomhulde tabletten en poeder voor orale suspensie (10 mg/ml suspensie na oplossen). Dosisverhoging of -verlaging op basis van de respons van de patiënt alsmede de verdraagbaarheid van het geneesmiddel wordt aanbevolen.

Dosisverhoging

In klinische onderzoeken bij volwassen patiënten met CML en Ph+ ALL werd dosisverhoging tot eenmaal daags 140 mg (chronische fase CML) of eenmaal daags 180 mg (gevorderde fase CML of Ph+ ALL) toegestaan voor patiënten die geen hematologische of cytogenetische respons bereikten met de aanbevolen startdosering.

De volgende dosisescalaties die zijn weergegeven in tabel 2 worden aanbevolen voor pediatrische patiënten met Ph+ CML-CP die geen hematologische, cytogenetische en moleculaire respons bereiken op de aanbevolen tijdstippen, volgens de huidige behandelrichtlijnen, en die de behandeling verdragen.

Tabel 2: Dosisescalatie voor pediatrische patiënten met Ph+ CML-CP

	Dosis (maximale dagelijkse dosis)	
	Startdosering	Escalatie
Tabletten	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Dosisescalatie wordt niet aanbevolen bij pediatrische patiënten met Ph+ ALL omdat SPRYCEL bij deze patiënten wordt toegediend in combinatie met chemotherapie.

Aanpassing van de dosis wegens bijwerkingen

Beenmergsuppressie

In klinische onderzoeken werd beenmergsuppressie behandeld door middel van dosisinterruptie, dosisverlaging of staken van de onderzoeksmedicatie. Op indicatie werden trombocytentransfusie en erythrocytentransfusie toegepast. Bij patiënten met aanhoudende beenmergsuppressie is hematopoëtische groeifactor gebruikt.

Richtlijnen voor dosisaanpassingen bij volwassenen zijn weergegeven in tabel 3 en voor pediatrische patiënten met Ph+ CML-CP in tabel 4. Richtlijnen voor pediatrische patiënten met Ph+ ALL die behandeld zijn in combinatie met chemotherapie zijn weergegeven in een aparte paragraaf na de tabellen.

Tabel 3: Aanpassing van de dosis bij neutropenie en trombocytopenie bij volwassenen

Volwassenen met chronische fase CML (startdosering 100 mg eenmaal daags)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l en/of trombocyten < 50 x 10 ⁹ /l	1 Stop de behandeling tot ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l en trombocyten ≥ 50 x 10⁹/l. 2 Hervat de behandeling met de oorspronkelijke startdosering. 3 Bij trombocyten < 25 x 10⁹/l en/of heroptreden van ANC tot < 0,5 x 10⁹/l gedurende > 7 dagen, herhaal stap 1 en hervat de behandeling met een lagere dosis van 80 mg eenmaal daags, bij de tweede episode. Bij de derde episode moet de dosering verder worden verminderd tot eenmaal daags 50 mg (bij nieuw gediagnosticeerde patiënten) of moet de toediening worden gestaakt (bij patiënten die resistent of intolerant zijn voor een eerdere therapie, inclusief imatinib).
Volwassenen met een acceleratiefase en blastaire crisis CML en Ph+ ALL (startdosering 140 mg eenmaal daags)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l en/of trombocyten < 10 x 10 ⁹ /l	1 Controleer of de cytopenie verband houdt met de leukemie (beenmergaspiraaf of -biopsie). 2 Als de cytopenie geen verband houdt met de leukemie, stop dan de behandeling totdat ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l en trombocyten ≥ 20 x 10⁹/l en hervat met de oorspronkelijke startdosering. 3 Als de cytopenie terugkomt, herhaal stap 1 en hervat de behandeling met een lagere dosis van 100 mg eenmaal daags (tweede episode) of 80 mg eenmaal daags (derde episode). 4 Als de cytopenie wel verband houdt met de leukemie, overweeg dan om de dosis te verhogen tot 180 mg eenmaal daags.

ANC: absoluut aantal neutrofiele granulocyten

Tabel 4: Dosisaanpassingen voor neutropenie en trombocytopenie bij pediatrie patiënten met Ph+ CML-CP

	Dosis (maximale dagelijkse dosis)		
	Oorspronkelijke startdosis	Dosisverlaging met één niveau	Dosisverlaging met twee niveaus
	Tabletten		
1. Als de cytopenie meer dan 3 weken aanhoudt, controleer dan of de cytopenie gerelateerd is aan leukemie (beenmergaspiraats of biopsie).	40 mg	20 mg	*
	60 mg	40 mg	20 mg
	70 mg	60 mg	50 mg
	100 mg	80 mg	70 mg
2. Als de cytopenie geen verband houdt met de leukemie, stop dan de behandeling totdat ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ en trombocyten $\geq 75 \times 10^9/l$ en hervat met de oorspronkelijke startdosis of in een verlaagde dosis.			
3. Als de cytopenie opnieuw optreedt, herhaal de beenmergaspiraats/biopsie en herstart de behandeling in een verlaagde dosering.			

ANC: absoluut neutrofielenaantal

*lagere dosis met tablet niet beschikbaar

Als graad ≥ 3 neutropenie of trombocytopenie opnieuw optreedt tijdens complete hematologische respons (CHR) bij pediatrie patiënten met Ph+ CML-CP, dient de behandeling met SPRYCEL onderbroken te worden. De behandeling kan weer worden hervat in een lagere dosis. Tijdelijke dosisreducties voor matig ernstige vormen van cytopenie en ziekterespons dienen naar behoefte te worden geïmplementeerd.

Voor pediatrie patiënten met Ph+ ALL, wordt er geen aanpassing van de dosering aanbevolen in geval van graad 1 tot 4 hematologische toxiciteiten. Als neutropenie en/of trombocytopenie leidt tot vertraging van meer dan 14 dagen in het volgende blok van de behandeling, dient de behandeling met SPRYCEL te worden gestaakt en hervat op hetzelfde doseringsniveau zodra het volgende blok van behandeling wordt gestart. Als neutropenie en/of trombocytopenie aanhouden en het volgende blok van behandeling met nog eens 7 dagen wordt uitgesteld, dient een beoordeling van het beenmerg te worden uitgevoerd om cellulariteit en percentage van blasten te bepalen. Als de cellulariteit van het beenmerg $< 10\%$ is, dient de behandeling met SPRYCEL te worden onderbroken tot ANC $> 500/\mu l$ ($0,5 \times 10^9/l$), dat is het moment dat de behandeling weer kan worden hervat in volledige dosis. Als de cellulariteit van het beenmerg $> 10\%$ is, kan hervatten van de behandeling met SPRYCEL worden overwogen.

Niet-hematologische bijwerkingen

De behandeling moet onderbroken worden als een matige, graad 2, niet-hematologische bijwerking ontstaat bij gebruik van dasatinib tot de bijwerking is verdwenen of tot de uitgangssituatie is hersteld. De toediening moet hervat worden in dezelfde dosering als dit de eerste bijwerking is, en in een verlaagde dosering als het een hernieuwd optredende bijwerking is. Als er tijdens behandeling met dasatinib een ernstige graad 3 of 4, niet-hematologische bijwerking optreedt, moet de behandeling worden gestaakt totdat de bijwerking is opgelost. Daarna kan de behandeling worden hervat met een lagere dosis, afhankelijk van de aanvankelijke ernst van de bijwerking. Aanbevolen wordt om bij patiënten met CML in de chronische fase, die eenmaal daags 100 mg kregen, de dosering te verlagen tot eenmaal daags 80 mg, en zo nodig tot eenmaal daags 50 mg. Aanbevolen wordt om bij patiënten met CML in een gevorderd stadium of met Ph+ ALL, die eenmaal daags 140 mg kregen, de dosering

te verlagen tot eenmaal daags 100 mg, en zonodig tot eenmaal daags 50 mg. Bij pediatrische patiënten met CML-CP met niet-hematologische bijwerkingen dienen de aanbevelingen voor dosisreductie te worden gevolgd zoals hierboven beschreven voor hematologische bijwerkingen. Bij pediatrische Ph+ ALL-patiënten met niet-hematologische bijwerkingen kan, indien nodig, een dosisverlaging van één niveau worden gevolgd, volgens de aanbevelingen voor dosisverlaging in geval van hematologische bijwerkingen zoals hierboven beschreven.

Pleurale effusie

De toediening van dasatinib moet onderbroken worden als een pleurale effusie wordt gediagnosticeerd tot de patiënt is onderzocht, asymptomatisch is geworden of tot de uitgangssituatie is hersteld. Als de toestand niet binnen ongeveer een week verbetert, moet een kuur diuretica of corticosteroïden overwogen worden, of allebei samen, te geven (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Als de eerste episode voorbij is, moet het hervatten van dasatinib in de oorspronkelijke dosering overwogen worden. De toediening van dasatinib moet hervat worden op een doseringsniveau lager nadat een volgende episode voorbij is. Na afloop van een ernstige (graad 3 of 4) episode kan de behandeling naar behoefte worden hervat met een verlaagde dosering, die afhankelijk is van de ernst van de bijwerking.

Dosisreductie bij gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4 remmers

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers en grapefruitsap met SPRYCEL dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5). Indien mogelijk dient alternatieve gelijktijdig te gebruiken medicatie te worden geselecteerd, die geen of een minimaal potentieel heeft voor enzymblokkade. Als SPRYCEL toegediend moet worden met een sterke CYP3A4-remmer, overweeg dan een dosisverlaging tot:

- 40 mg per dag voor patiënten die dagelijks een SPRYCEL 140 mg tablet nemen.
- 20 mg per dag voor patiënten die dagelijks een SPRYCEL 100 mg tablet nemen.
- 20 mg per dag voor patiënten die dagelijks een SPRYCEL 70 mg tablet nemen.

Overweeg voor patiënten die dagelijks SPRYCEL 60 mg of 40 mg nemen, om de behandeling met SPRYCEL te onderbreken tot de CYP3A4-remmer wordt gestopt, of stap over op een lagere dosering met de poeder voor orale suspensie (zie de samenvatting van de productkenmerken voor SPRYCEL poeder voor orale suspensie). Neem een 'wash out'-periode van ongeveer één week nadat de remmer is gestopt vóór herstarten van de behandeling.

Van deze verlaagde doseringen van SPRYCEL wordt verwacht dat deze de AUC (area under the curve) aanpassen tot het bereik dat is gezien zonder CYP3A4-remmers; klinische data zijn echter niet beschikbaar met deze dosisaanpassingen bij patiënten die sterke CYP3A4-remmers krijgen. Als SPRYCEL niet wordt verdragen na verlagen van de dosering, staak dan de sterkte CYP3A4-remmer of onderbreek de behandeling met SPRYCEL totdat de remmer wordt gestopt. Neem een 'wash out'-periode van ongeveer één week nadat de remmer is gestopt voordat de SPRYCEL-dosering wordt verhoogd.

Speciale populaties

Ouderen

Bij deze patiënten zijn er geen klinisch relevante leeftijdsgebonden verschillen in de farmacokinetiek waargenomen. Er zijn dan ook geen specifieke aanbevelingen voor de dosering nodig bij ouderen.

Leverfunctiestoornissen

Patiënten met mild, matig of ernstig verminderde leverfunctie mogen de aanbevolen startdosering krijgen. Echter SPRYCEL moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornissen

Er zijn geen klinische onderzoeken met SPRYCEL verricht bij patiënten met verminderde nierfunctie (bij de onderzoeken bij nieuw gediagnosticeerde CML patiënten in de chronische fase werden patiënten met een creatininegehalte in het serum > 3 maal de bovengrens van de normale spreiding uitgesloten van deelname, en bij onderzoeken bij patiënten met CML in de chronische fase die resistent of intolerant waren voor een eerdere behandeling met imatinib werden patiënten met een creatininegehalte in het serum > 1,5 maal de bovengrens van de normale spreiding uitgesloten van

deelname). Omdat de renale klaring van dasatinib en zijn metabolieten < 4% is, wordt er bij patiënten met nierinsufficiëntie geen vermindering van de totale lichaamsklaring verwacht.

Wijze van toediening

SPRYCEL dient oraal ingenomen te worden.

De filmomhulde tabletten mogen niet fijngemaakt, gebroken of gekauwd worden om consistentie in dosis te waarborgen en de kans op dermale blootstelling te minimaliseren; ze moeten in hun geheel worden doorgeslikt. Filmomhulde tabletten dienen niet gedispergeerd te worden, omdat de blootstelling bij patiënten die een gedispergeerde tablet nemen lager is dan in diegenen die een hele tablet slikken. SPRYCEL poeder voor orale suspensie is ook beschikbaar voor pediatrische Ph+ CML-CP- en Ph+ ALL-patiënten en volwassen CML-CP-patiënten die geen tabletten kunnen slikken. SPRYCEL kan met of zonder maaltijd worden ingenomen en dient consequent of 's morgens of 's avonds te worden ingenomen (zie rubriek 5.2). SPRYCEL dient niet te worden genomen met grapefruit of grapefruitsap (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Klinisch relevante interacties

Dasatinib is een substraat en een remmer van cytochroom P450 (CYP) 3A4. Daarom is er kans op interactie met andere, gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die primair door CYP3A4 worden gemetaboliseerd of die de werking van dit enzym beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van dasatinib en geneesmiddelen of stoffen die de werking van CYP3A4 kunnen remmen (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol, erythromycine, claritromycine, ritonavir, telithromycine, grapefruitsap) kan de blootstelling aan dasatinib verhogen. Daarom wordt bij patiënten die behandeld worden met dasatinib, gelijktijdig gebruik met een potente CYP3A4-remmer niet aangeraden (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van dasatinib en geneesmiddelen die CYP3A4 induceren (zoals dexamethason, fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, fenobarbital of kruidenpreparaten die *Hypericum perforatum* bevatten, ook bekend als sint-janskruid) kan de blootstelling aan dasatinib in aanzienlijke mate verlagen, waardoor de kans op niet aanslaan van de behandeling groter wordt. Daarom moet bij patiënten die behandeld worden met dasatinib gekozen worden voor gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen met een kleinere kans op inductie van CYP3A4 (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van dasatinib en een CYP3A4-substraat kan de blootstelling aan het CYP3A4-substraat verhogen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van dasatinib en CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische breedte, zoals astemizol, terfenadine, cisapride, pimozide, kinidine, bepridil of ergotalkaloïden (ergotamine, dihydroergotamine) (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van dasatinib en een histamine-2 (H₂) antagonist (zoals famotidine), protonpompremmer (zoals omeprazol) of aluminiumhydroxide/magnesiumhydroxide kan de blootstelling aan dasatinib verlagen. Daarom worden H₂-antagonisten en protonpompremmers niet aangeraden. Producten met aluminiumhydroxide/magnesiumhydroxide moeten ten minste 2 uur voor of 2 uur na toediening van dasatinib worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Speciale populaties

Op basis van de uitkomsten van een farmacokinetische studie met een enkele dosis mogen patiënten met milde, matige of ernstige leverfunctiestoornis de aanbevolen startdosering krijgen (zie rubriek 5.2). Door de beperkingen van de klinische studie, is voorzichtigheid geboden bij toediening van dasatinib aan patiënten met leverfunctiestoornissen.

Belangrijke bijwerkingen

Beenmergsuppressie

Behandeling met dasatinib gaat vaak gepaard met anemie, neutropenie en trombocytopenie. Deze komen eerder en vaker voor bij patiënten in gevorderde stadia van CML of Ph+ ALL dan in de chronische fase van CML. Bij volwassen patiënten met CML of Ph+ ALL in de gevorderde fase die behandeld zijn met dasatinib als monotherapie, dient het totale bloedbeeld de eerste 2 maanden wekelijks gecontroleerd te worden en daarna iedere maand of op klinische indicatie. Bij volwassen en pediatrie CML-patiënten in de chronische fase dient het totale bloedbeeld gedurende 12 weken iedere 2 weken gecontroleerd te worden, en daarna iedere 3 maanden of zoals klinisch geïndiceerd. Bij pediatrie patiënten met Ph+ ALL die behandeld zijn met dasatinib in combinatie met chemotherapie, dient het volledige bloedbeeld bepaald te worden voor aanvang van ieder blok van chemotherapie en zoals klinisch geïndiceerd. Tijdens de chemotherapie consolidatie-blokken, dient iedere twee dagen het volledige bloedbeeld bepaald te worden tot herstel (zie rubriek 4.2 en 4.8). De beenmergsuppressie is meestal reversibel en goed behandelbaar door tijdelijk staken van de behandeling met dasatinib of door verlaging van de dosering.

Bloedingen

Bij CML patiënten in de chronische fase (n = 548) hadden 5 patiënten (1%) die dasatinib kregen een graad 3 of 4 bloeding. Tijdens klinische onderzoeken bij patiënten met CML in de vergevorderde fase die de aanbevolen dosis SPRYCEL (n = 304) kregen, trad bij 1% van de patiënten een ernstige bloeding in het centrale zenuwstelsel (CZS) op. Er was één fataal geval dat in verband werd gebracht met Common Toxicity Criteria (CTC) graad 4-trombocytopenie. Bij 6% van de patiënten met CML in de vergevorderde fase trad een graad 3 of 4 gastro-intestinale bloeding op, waarvoor meestal tijdelijk staken van de behandeling en transfusies nodig waren. Bij 2% van de patiënten met CML in de vergevorderde fase traden andere graad 3 of 4 bloedingen op. De meeste bloeding-gerelateerde bijwerkingen bij deze patiënten konden in verband gebracht worden met ernstige, graad 3 of 4, trombocytopenie (zie rubriek 4.8). Daarnaast suggereren *in-vitro* en *in-vivo* bloedplaatjestellingen dat behandeling met SPRYCEL de bloedplaatjesactivering reversibel beïnvloedt.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die behandeld moeten worden met anticoagulantia of geneesmiddelen die de trombocytenfunctie remmen.

Vochtretentie

Behandeling met dasatinib gaat vaak gepaard met vochtretentie. Tijdens het fase III-klinische onderzoek bij nieuw gediagnosticeerde CML patiënten in de chronische fase werd na een follow-upduur van minimaal 60 maanden een graad 3 of 4 vochtretentie gemeld bij 13 patiënten (5%) uit de met dasatinib behandelde groep en bij 2 patiënten (1%) in de met imatinib behandelde groep (zie rubriek 4.8). Bij alle met SPRYCEL behandelde patiënten met CML in de chronische fase vond ernstige vochtretentie plaats bij 32 patiënten (6%) die de aanbevolen dosis SPRYCEL kregen (n = 548). Tijdens klinische onderzoeken bij patiënten met CML of Ph+ ALL in de vergevorderde fase die de aanbevolen dosis SPRYCEL kregen (n = 304) werd bij 8% van de patiënten een graad 3 of 4 vochtretentie gemeld, inclusief een graad 3 of 4 pleurale en pericardiale effusie bij respectievelijk 7% en 1% van de patiënten. Bij deze patiënten werd bij 1% graad 3 of 4 longoedeem gemeld en bij 1% werd hypertensie in de longen gemeld.

Bij patiënten met symptomen die kunnen wijzen op pleurale effusie zoals dyspneu of droge hoest moet ter controle een röntgenfoto van de borstorganen gemaakt worden. Bij graad 3 of 4 pleurale effusie kunnen thoracocentese en zuurstoftoediening noodzakelijk zijn. Vochtretentie-gerelateerde bijwerkingen werden behandeld met ondersteunende maatregelen zoals diuretica en kortdurende behandeling met corticosteroïden (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Patiënten van 65 jaar en ouder hebben meer kans op pleurale effusie, dyspneu, hoest, pericardiale effusie en congestief hartfalen dan jongere patiënten en dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden. Gevallen van chylothorax zijn gemeld bij patiënten die zich presenteren met pleurale effusie (zie rubriek 4.8).

Pulmonale arteriële hypertensie (PAH)

PAH (precapillaire pulmonale arteriële hypertensie bevestigd door middel van katheterisatie van de rechter hart helft) is gemeld in verband met behandeling met dasatinib (zie rubriek 4.8). In deze

gevallen werd PAH gemeld na het starten van de behandeling met dasatinib, waaronder na meer dan een jaar behandelen.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en symptomen van een onderliggende cardiopulmonale aandoeningen voorafgaand aan het starten van de behandeling met dasatinib. Een echocardiografie moet worden uitgevoerd bij aanvang van de behandeling van iedere patiënt met symptomen van een cardiale aandoening en het moet worden overwogen bij patiënten met risicofactoren voor cardiale of pulmonale ziekte. Patiënten die na aanvang van de behandeling last krijgen van dyspnoe en vermoeidheid moeten worden onderzocht op vaak voorkomende oorzaken, waaronder pleurale effusie, pulmonaal oedeem, anemie of longinfiltratie. In overeenstemming met de aanbevelingen voor het beheersen van niet-hematologische bijwerkingen (zie rubriek 4.2), moet de dosering van dasatinib worden verlaagd of de behandeling worden gestaakt tijdens deze beoordeling. Indien er geen verklaring wordt gevonden, of indien er geen verbetering plaatsvindt na verlagen van de dosering of het staken van de behandeling, moet de diagnose PAH worden overwogen. De diagnostische benadering moet volgens standaard richtlijnen plaatsvinden. Wanneer PAH bevestigd wordt moet de behandeling met dasatinib blijvend gestaakt worden. De follow-up moet volgens standaard richtlijnen plaatsvinden. Er zijn verbeteringen in hemodynamische en klinische parameters waargenomen in met dasatinib behandelde patiënten met PAH na beëindigen van de behandeling met dasatinib.

QT-verlenging

Gegevens uit *in vitro*-onderzoek wijzen erop dat dasatinib de potentie heeft om de cardiale ventriculaire repolarisatie te verlengen (QT-interval) (zie rubriek 5.3). Tijdens het fase III-klinische onderzoek naar nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase met 258 patiënten die werden behandeld met dasatinib en 258 patiënten die werden behandeld met imatinib werd na een follow-upduur van minimaal 60 maanden bij 1 patiënt uit elke groep (< 1%) een verlenging van het QTc-interval gemeld als bijwerking. De mediane verandering in de QTcF ten opzichte van de uitgangswaarde was 3,0 msec bij de met dasatinib behandelde patiënten, versus 8,2 msec bij de met imatinib behandelde patiënten. Bij 1 patiënt (< 1%) in elke groep was de QTcF > 500 msec. Bij 865 patiënten met leukemie, die behandeld werden met dasatinib in klinische fase II-studie, was de gemiddelde verandering van het QTc-interval ten opzichte van de uitgangswaarde 4 tot 6 msec, gemeten met de methode van Fridericia (QTcF); het bovenste 95% betrouwbaarheidsinterval voor alle gemiddelde veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde was < 7 msec (zie rubriek 4.8). Van de 2.182 patiënten die resistent of intolerant waren voor een eerdere behandeling met imatinib en die dasatinib kregen tijdens klinische onderzoeken, werd bij 15 (1%) QTc-verlenging als bijwerking gemeld. Eenentwintig van deze patiënten (1%) hadden een QTcF > 500 msec.

Dasatinib moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die een QTc-verlenging hebben of kunnen ontwikkelen. Hieronder vallen patiënten met hypokaliëmie of hypomagnesiëmie, patiënten met een congenitaal verlengd QT-syndroom, patiënten die worden behandeld met antiaritmica of andere geneesmiddelen die leiden tot QT-verlenging en patiënten met hooggedoseerde cumulatieve anthracyclinebehandeling. Hypokaliëmie of hypomagnesiëmie moet worden gecorrigeerd voordat dasatinib wordt toegediend.

Cardiale bijwerkingen

Dasatinib werd onderzocht tijdens een gerandomiseerde klinische studie met 519 patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase, waaronder patiënten met een voorgeschiedenis van hartziekten. Bij de patiënten die dasatinib gebruikten werden als cardiale bijwerkingen congestief hartfalen/cardiale disfunctie, pericardiale effusie, aritmie, palpitaties, QT-verlenging en myocardinfarct (inclusief fataal) gemeld. Cardiale bijwerkingen kwamen vaker voor bij patiënten met risicofactoren of met hartziekten in de voorgeschiedenis. Patiënten met risicofactoren (zoals hypertensie, hyperlipidemie en diabetes) of met hartziekten in de voorgeschiedenis (zoals een percutane coronairinterventie en bewezen coronairziekte) moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op klinische klachten of verschijnselen van cardiale disfunctie zoals pijn op de borst, kortademigheid en overmatig zweten.

Als deze klinische klachten of symptomen optreden, wordt artsen geadviseerd om de behandeling met dasatinib te staken en de noodzaak voor een alternatieve CML-specifieke behandeling te overwegen. Na het verdwijnen daarvan moet een functionele beoordeling plaatsvinden voordat de behandeling met dasatinib wordt hervat. Dasatinib mag weer worden toegediend in de oorspronkelijke dosering in geval van lichte tot matige bijwerkingen ($\leq$ graad 2) en in een lagere dosering in geval van ernstige bijwerkingen ($\geq$ graad 3) (zie rubriek 4.2). Patiënten die doorgaan met de behandeling moeten periodiek worden gecontroleerd.

Patiënten met onbehandelbare of ernstige hart- en vaatziekten werden niet opgenomen in de klinische onderzoeken.

Trombotische microangiopathie (TMA)

Bcr-abl-tyrosinekinaseremmers zijn geassocieerd met trombotische microangiopathie (TMA), waaronder individuele meldingen voor SPRYCEL (zie rubriek 4.8). In geval van laboratoriumuitslagen of klinische bevindingen die geassocieerd worden met TMA bij een patiënt die behandeld wordt met SPRYCEL, dient de behandeling met SPRYCEL te worden gestaakt. Er moet een grondige beoordeling op TMA worden uitgevoerd, waaronder een bepaling van ADAMTS13-activiteit en anti-ADAMTS13-antilichamen. Als anti-ADAMTS13-antilichamen zijn gestegen, in combinatie met een lage ADAMTS13-activiteit, dient de behandeling met SPRYCEL niet opnieuw te worden gestart.

Hepatitis B-reactivering

Reactivering van hepatitis B bij patiënten die chronisch drager van dit virus zijn, is voorgekomen nadat deze patiënten Bcr-abl-tyrosinekinaseremmers hadden gekregen. In sommige gevallen resulteerde dit in acuut leverfalen of fulminante hepatitis die leidde tot levertransplantatie of een fatale afloop.

Voorafgaand aan een behandeling met SPRYCEL, dienen patiënten te worden getest op een HBV-infectie. Specialisten op het gebied van leveraandoeningen en de behandeling van hepatitis B dienen te worden geraadpleegd, voordat er wordt begonnen met een behandeling bij patiënten met een positieve hepatitis B-serologie (inclusief degenen met een actieve aandoening) en bij patiënten die positief testen op een HBV-infectie gedurende de behandeling. HBV-dragers voor wie een behandeling met SPRYCEL noodzakelijk is, dienen nauwkeurig te worden gevolgd op tekenen en symptomen van een actieve HBV-infectie gedurende de behandeling en tot enkele maanden na beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Effecten op groei en ontwikkeling bij pediatrische patiënten

In onderzoeken met SPRYCEL bij pediatrische Ph⁺ CML-CP-patiënten die resistent/intolerant waren voor imatinib en pediatrische Ph⁺ CML-CP-patiënten die niet eerder waren behandeld, werden bij 6 (4,6%) van de patiënten, na minstens 2 jaar behandeling, aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen gemeld die zijn geassocieerd met de groei en ontwikkeling van bot. Eén daarvan werd geclassificeerd als ernstig in intensiteit (groeiachterstand graad 3). Onder deze 6 gevallen waren gevallen van vertraagde fusie van de epifyses, osteopenie, groeiachterstand en gynaecomastie (zie rubriek 5.1). Deze resultaten zijn lastig te interpreteren in de context van chronische ziektes zoals CML en behoeven opvolging over een langere termijn.

In pediatrische onderzoeken met SPRYCEL in combinatie met chemotherapie bij nieuw gediagnosticeerde pediatrische Ph⁺ ALL-patiënten werd na een maximale behandeling van twee jaar bij 1 (0,6%) aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen gemeld die werden geassocieerd met botgroei en ontwikkeling. Dit was een graad 1 osteopenie.

In klinische onderzoeken is groeiachterstand waargenomen bij pediatrische patiënten die met SPRYCEL werden behandeld (zie rubriek 4.8). Na een maximum van 2 jaar behandeling wordt er een neerwaartse trend in verwachte lengte gezien, in dezelfde mate als gezien met het gebruik van chemotherapie alleen, zonder invloed op het verwachte gewicht en BMI, en zonder relatie met hormonale afwijkingen of andere laboratoriumparameters. Bij pediatrische patiënten wordt monitoren van de groei en ontwikkeling van de botten aanbevolen.

Hulpstoffen

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke stoornissen als galactose-intolerantie, totale lactase-deficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Actieve stoffen die de plasmaconcentraties van dasatinib kunnen verhogen

Gegevens uit *in vitro*-onderzoeken wijzen erop dat dasatinib een CYP3A4-substraat is. Gelijktijdig gebruik van dasatinib en geneesmiddelen of stoffen die de werking van CYP3A4 kunnen remmen (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol, erythromycine, claritromycine, ritonavir, telitromycine, grapefruitsap) kan de blootstelling aan dasatinib verhogen. Daarom wordt bij patiënten die behandeld worden met dasatinib, systemische toediening van een potente CYP3A4-remmer niet aangeraden (zie rubriek 4.2).

Bij klinisch relevante concentraties bedraagt de binding van dasatinib aan plasma-eiwitten ongeveer 96%, gebaseerd op *in vitro* gegevens. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om de interactie van dasatinib met andere eiwitgebonden geneesmiddelen te onderzoeken. De mogelijke verdringing en de klinische relevantie zijn onbekend.

Actieve stoffen die de plasmaconcentraties van dasatinib kunnen verlagen

Bij gebruik van dasatinib na dagelijkse toediening van 600 mg rifampicine, een potente inductor van CYP3A4, elke avond gedurende 8 dagen, bleek de AUC van dasatinib afgenomen te zijn met 82%. Ook andere geneesmiddelen die CYP3A4 induceren (zoals dexamethason, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of kruidenpreparaten die *Hypericum perforatum* (ook bekend als sint-janskruid) bevatten, kunnen het metabolisme verhogen en de plasmaconcentraties van dasatinib verlagen. Daarom wordt gelijktijdig gebruik van potente CYP3A4-inductoren en dasatinib niet aangeraden. Bij patiënten bij wie het gebruik van rifampicine of andere CYP3A4-inductoren geïndiceerd is, moeten andere geneesmiddelen met een kleinere inductiepotentie voor het enzym worden gebruikt. Gelijktijdig gebruik van dexamethason, een zwakke CYP3A4-inductor, met dasatinib is toegestaan; verwacht wordt dat de AUC van dasatinib afneemt met ongeveer 25% bij gelijktijdig gebruik met dexamethason. Dit is waarschijnlijk niet klinisch betekenisvol.

Histamine-2-antagonisten en protonpompremmers

Langdurige onderdrukking van de maagzuursecretie door H₂-antagonisten of protonpompremmers (zoals famotidine en omeprazol) zal de blootstelling aan dasatinib waarschijnlijk verminderen. In een onderzoek met enkele doses bij gezonde proefpersonen bleek toediening van famotidine, 10 uur voor een enkele dosis SPRYCEL, de blootstelling aan dasatinib te verminderen met 61%. In een onderzoek bij 14 gezonde proefpersonen bleek toediening van een enkele dosis van 100 mg SPRYCEL, 22 uur na een 4-daagse dosis van 40 mg omeprazol op 'steady state', de AUC van dasatinib te verminderen met 43% en de C_{max} met 42%. Bij patiënten die behandeld worden met SPRYCEL moet overwogen worden om antacida te gebruiken in plaats van H₂-antagonisten of protonpompremmers (zie rubriek 4.4).

Antacida

Niet-klinische gegevens tonen aan dat de oplosbaarheid van dasatinib afhankelijk is van de pH. Bij gezonde proefpersonen werd de AUC van een enkele dosis SPRYCEL met 55% en de C_{max} met 58% gereduceerd door gelijktijdig gebruik van aluminiumhydroxide/magnesiumhydroxide antacida en SPRYCEL. Als de antacida echter 2 uur voor toediening van een enkele dosis SPRYCEL werden gebruikt, traden er geen relevante veranderingen op in de concentraties van of de blootstelling aan dasatinib. Antacida mogen dus tot uiterlijk 2 uur vóór en ten minste 2 uur na toediening van SPRYCEL worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

Actieve stoffen waarvan de plasmaconcentraties kunnen veranderen onder invloed van dasatinib
Gelijktijdig gebruik van dasatinib en een CYP3A4-substraat kan de blootstelling aan het CYP3A4-substraat verhogen. In een studie met gezonde proefpersonen verhoogde een enkele dosis van 100 mg dasatinib de AUC en C_{max} van simvastatine, een bekend CYP3A4-substraat, met respectievelijk 20% en 37%. Het kan niet worden uitgesloten dat het effect groter is na meerdere dasatinib doseringen. Daarom moeten CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index (zoals astemizol, terfenadine, cisapride, pimozide, kinidine, bepridil of ergotalkaloïden [ergotamine, dihydro-ergotamine]) met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met dasatinib (zie rubriek 4.4).

In vitro-gegevens wijzen op een mogelijk risico op interactie met CYP2C8 substraten, zoals glitazonen

Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Zowel seksueel actieve mannen als vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptiemethodes gebruiken tijdens de behandeling.

Zwangerschap

Afgaande op ervaring met mensen, kan worden verwacht dat dasatinib aangeboren afwijkingen, waaronder neurale buisdefecten, en schadelijke farmacologische effecten op de foetus kan veroorzaken wanneer het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

SPRYCEL dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met dasatinib noodzakelijk maakt. Als SPRYCEL tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, moet de patiënt op de hoogte worden gesteld van het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Er zijn onvoldoende/beperkte gegevens beschikbaar over de afscheiding van dasatinib in humane of dierlijke moedermelk. Fysisch-chemische en beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens over dasatinib wijzen op afscheiding in de moedermelk, en een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten.

Het geven van borstvoeding zou moeten worden gestaakt tijdens behandeling met SPRYCEL.

Vruchtbaarheid

Uit dierstudies is gebleken dat de fertiliteit van mannelijke en vrouwelijke ratten niet werd beïnvloed door de behandeling met dasatinib (zie rubriek 5.3). Artsen en andere medische zorgverleners dienen mannelijke patiënten vanaf een bepaalde leeftijd te informeren over de mogelijke effecten van SPRYCEL op de fertiliteit en in deze informatie kan ook worden gewezen op de mogelijkheid om eventueel sperma op te slaan.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

SPRYCEL heeft weinig invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De patiënten moet worden uitgelegd dat zij tijdens behandeling met dasatinib last kunnen krijgen van bijwerkingen zoals duizeligheid en wazig zien. Daarom moet hen worden aangeraden om voorzichtig te zijn bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De gegevens die hieronder zijn weergegeven, geven de blootstelling aan SPRYCEL als enkelvoudig middel bij alle doses die zijn getest in klinische onderzoeken (n=2.900), waaronder 324 volwassen patiënten met nieuw gediagnostiseerde CML in chronische fase, 2.388 volwassen patiënten met imatinib-resistente of -intolerante CML of Ph+ ALL in de chronische of gevorderde fase en

188 pediatrische patiënten.

Bij 2.712 patiënten met CML in de chronische fase, CML in de vergevorderde fase of Ph+ ALL was de mediane duur van de behandeling 19,2 maanden (spreiding 0 tot 93,2 maanden. In een gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase, was de mediane duur van de behandeling ongeveer 60 maanden. De mediane duur van de behandeling bij 1.618 volwassen patiënten met CML in de chronische fase was 29 maanden (spreiding 0 tot 92,9 maanden). De mediane duur van de behandeling bij 1.094 patiënten met CML in de gevorderde fase of Ph+ ALL was 6,2 maanden (spreiding 0 tot 93,2 maanden). Bij de 188 patiënten in pediatrische studies was de mediane duur van de behandeling 26,3 maanden (spreiding 0 tot 99,6 maanden). In de subgroep van 130 pediatrische patiënten met CML in de chronische fase die met SPRYCEL behandeld werden, was de mediane duur van behandeling 42,3 maanden (spreiding 0,1 tot 99,6 maanden).

Het grootste gedeelte van de patiënten die met SPRYCEL werden behandeld, kreeg op enig moment last van bijwerkingen. Van de totale populatie van 2.712 met SPRYCEL behandelde patiënten ondervonden 520 (19%) bijwerkingen die aanleiding gaven tot stopzetting van de behandeling.

Het algehele veiligheidsprofiel van SPRYCEL in de pediatrische Ph+ CML-CP-populatie was vergelijkbaar met dat van de volwassen populatie, ongeacht de toedieningsvorm, met uitzondering van niet-gemelde pericardiale effusie, pleurale effusie, pulmonaal oedeem of pulmonale hypertensie in de pediatrische populatie. Van de 130 pediatrische patiënten met CML-CP die met SPRYCEL werden behandeld, kregen 2 (1,5%) last van bijwerkingen die leidden tot staken van de behandeling.

Tabel met een lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen, met uitzondering van afwijkende laboratoriumwaarden, werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met SPRYCEL als enkelvoudige therapie in klinische studies en tijdens postmarketing-ervaring (tabel 5). Deze bijwerkingen worden gepresenteerd per orgaansysteemklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($> 1/10.000$, $< 1/1000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 5: Overzichtstabel van de bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen	
<i>Ze</i> er vaak	ontsteking (waaronder bacteriële, virale, schimmel-, niet-gespecificeerd)
<i>Va</i> ak	pneumonie (inclusief bacteriële, virale en schimmelpneumonie), ontstekingen/infecties van de bovenste luchtwegen, herpesvirusinfecties (waaronder cytomegalovirus - CMV), enterocolitis, sepsis (inclusief soms voorkomende gevallen met fatale afloop)
<i>Niet bekend</i>	hepatitis B-reactivering
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
<i>Ze</i> er vaak	beenmergsuppressie (inclusief anemie, neutropenie, trombocytopenie)
<i>Va</i> ak	febriele neutropenie
<i>Soms</i>	lymfadenopathie, lymfopenie
<i>Zelden</i>	aplasie van alleen de rode cellen
Immuunsysteemaandoeningen	
<i>Soms</i>	overgevoeligheid (inclusief erythema nodosum)
<i>Zelden</i>	anafylactische shock
Endocriene aandoeningen	
<i>Soms</i>	hypothyreoïdie
<i>Zelden</i>	hyperthyreoïdie, thyreoïditis
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
<i>Va</i> ak	eetluststoornissen ^a , hyperurikemie
<i>Soms</i>	tumorlyssyndroom, dehydratie, hypoalbuminerie, hypercholesterolemie
<i>Zelden</i>	diabetes mellitus

Psychische stoornissen	
<i>Vaak</i>	depressie, slapeloosheid
<i>Soms:</i>	angst, verwardheid, affectlabiliteit, afgenomen libido
Zenuwstelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	hoofdpijn
<i>Vaak</i>	neuropathie (waaronder perifere neuropathie), duizeligheid, dysgeusie, somnolentie
<i>Soms</i>	bloeding in het CZS ^{*b} , syncope, tremoren, amnesie, evenwichtsstoornissen
<i>Zelden</i>	cerebrovasculair accident, TIA (transient ischaemic attack), convulsies, oogzenuwontsteking, VIIde zenuwparalyse, dementie, ataxie
Oogaandoeningen	
<i>Vaak</i>	visusstoornissen (waaronder verstoorde visus, wazig zien en verminderde visuele scherpte), droge ogen
<i>Soms</i>	gezichtsvermogen afgenomen, conjunctivitis, fotofobie, verhoogd tranen van de ogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
<i>Vaak</i>	tinnitus
<i>Soms</i>	verlies van het gehoor, vertigo
Hartaandoeningen	
<i>Vaak</i>	congestief hartfalen/cardiale disfunctie ^{*c} , pericardiale effusie*, aritmie (inclusief tachycardie), palpitaties
<i>Soms</i>	myocardinfarct (inclusief fatale afloop)*, verlengd QT-interval op het elektrocardiogram*, pericarditis, ventriculaire aritmie (inclusief ventriculaire tachycardie), angina pectoris, cardiomegalie, abnormale T-golf elektrocardiogram, troponine verhoogd
<i>Zelden</i>	cor pulmonale, myocarditis, acuut coronair syndroom, hartstilstand, elektrocardiogram PR verlenging, coronairziekte, pleuropericarditis
<i>Niet bekend</i>	boezemfibrilleren/boezemflutter
Bloedvataandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	bloedingen ^{*d}
<i>Vaak</i>	hypertensie, opvliegers
<i>Soms</i>	hypotensie, tromboflebitis, trombose
<i>Zelden</i>	diepe veneuze trombose, embolie, livedo reticularis
<i>Niet bekend</i>	trombotische microangiopathie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	pleurale effusie*, dyspneu
<i>Vaak</i>	longoedeem*, pulmonale hypertensie*, longinfiltraten, pneumonitis, hoesten
<i>Soms</i>	pulmonaire arteriële hypertensie, bronchospasmen, astma, chylothorax*
<i>Zelden</i>	longembolie, acuut respiratoir distress syndroom
<i>Niet bekend</i>	interstitiële longziekte
Maagdarmsstelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	diarree, braken, misselijkheid, abdominale pijn
<i>Vaak</i>	gastro-intestinale bloeding*, colitis (inclusief neutropenische colitis), gastritis, slijmvliesontsteking (waaronder mucositis/stomatitis), dyspepsie, abdominale distensie, obstipatie, aandoening van de weke delen in de mond
<i>Soms</i>	pancreatitis (inclusief acute pancreatitis), ulcera in het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal, oesofagitis, ascites*, anale fissuren, dysfagie, gastro-oesofageale refluxziekte
<i>Zelden</i>	eiwitverlies bij maagdarmswandaandoening, ileus, anale fistels
<i>Niet bekend</i>	fatale gastro-intestinale bloeding*
Lever- en galaandoeningen	
<i>Soms</i>	hepatitis, cholecystitis, cholestase
Huid- en onderhuidaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	Huiduitslag ^{*e}
<i>Vaak</i>	alopecia, dermatitis (waaronder eczeem), pruritus, acne, droge huid, urticaria, hyperhydrose

<i>Soms</i>	neutrofiele dermatose, fotosensitiviteit, pigmentatieafwijkingen, panniculitis, zweren van de huid, bulleuze aandoeningen, nagelafwijkingen, palmar-plantair erythrodysesthesiesyndroom, haarafwijking
<i>Zelden</i>	leukocytoclastische vasculitis, huidfibrose
<i>Niet bekend</i>	Stevens-Johnson-syndroom ^f
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	pijn aan skeletspierstelsel ^g
<i>Vaak</i>	artralgie, myalgie, spierzwakte, stijfheid van het skeletspierstelsel, spierspasme
<i>Soms</i>	rabdomyolyse, osteonecrose, ontsteking van de spieren, tendinitis, artritis
<i>Zelden</i>	vertraagde fusie van de epifyses ^h groeiachterstand ^h
Nier- en urinewegaandoeningen	
<i>Soms</i>	nierfunctie verminderd (inclusief nierfalen), frequent urineren, proteïnurie
<i>Niet bekend</i>	nefrotisch syndroom
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	
<i>Zelden</i>	abortus
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
<i>Soms</i>	gynecomastie menstruatiestoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
<i>Zeer vaak</i>	perifeer oedeem ⁱ , vermoedheid, pyrexie, gezichtsoedeem ^j
<i>Vaak</i>	astenie, pijn, pijn op de borst, gegeneraliseerd oedeem ^{*k} , rillingen
<i>Soms</i>	algemene malaise, andere oppervlakkige oedemen ^l
<i>Zelden</i>	loopstoornis
Onderzoeken	
<i>Vaak</i>	afname gewicht, toename gewicht
<i>Soms</i>	verhoogd creatinefosfokinase in het serum, verhoogd gamma-glutamyltransferase
Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties	
<i>Vaak</i>	contusie

^a Inclusief verminderde eetlust, snelle verzadiging, verhoogde eetlust.

^b Inclusief CZS-bloeding, cerebraal hematoom, cerebrale bloeding, extraduraal hematoom, intracraniale bloeding, bloedig CVA, subarachnoidale bloeding, subduraal hematoom, en subdurale bloeding.

^c Inclusief verhoogd natriuretische peptide in de hersenen, ventriculaire disfunctie, disfunctie linker hartklep, disfunctie rechter hartklep, hartfalen, acuut hartfalen, chronisch hartfalen, congestief hartfalen, cardiomyopathie, congestieve cardiomyopathie, diastolische disfunctie, verlaagde ejectiefraction en ventriculaire falen, linker ventriculaire falen, rechter ventriculaire falen en ventriculaire hypokinesie.

^d Met uitsluiting van maagdarm- en CZS-bloeding; deze bijwerkingen zijn vermeld onder respectievelijk de orgaanklasse maagdarmstelselaandoeningen en zenuwstelselaandoeningen.

^e Omvat geneesmiddelenexantheem, erytheem, erythema multiforme, erythroze, schilferende huiduitslag, gegeneraliseerd erytheem, genitale huiduitslag, warmte-uitslag, milia, miliaria, pustulaire psoriasis, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, folliculaire huiduitslag, gegeneraliseerde huiduitslag, maculaire huiduitslag, maculo-papulaire huiduitslag, papulaire huiduitslag, pruritische huiduitslag, pustulaire huiduitslag, vesiculaire huiduitslag, exfoliaties van de huid, huidirritatie, toxisch huidexantheem, urticaria vesiculosa en vasculitische huiduitslag.

^f In de postmarketingsetting zijn individuele gevallen van Stevens-Johnson-syndroom gemeld. Er kon niet bepaald worden of deze mucocutane bijwerkingen direct gerelateerd waren aan SPRYCEL of aan co-medicatie.

^g Pijn aan het skeletspierstelsel gemeld tijdens of na staken van de behandeling.

^h Frequentie gemeld als vaak in pediatrie studies.

ⁱ Zwaartekracht-oedeem, gelokaliseerd oedeem, perifeer oedeem.

^j Conjunctivaal oedeem, oog-oedeem; oogzwellings, ooglid-oedeem, gezichtsoedeem, lip-oedeem, maculair oedeem, mond-oedeem, orbitaal oedeem, periorbitaal oedeem, gezichtszwelling.

^k Vocht-overtuiging, vochtretentie, maagdarm-oedeem, gegeneraliseerd oedeem, perifere zwelling, oedeem, oedeem vanwege hartziekte, perinefrische effusie, post-procedureel oedeem, visceraal oedeem.

^l Genitale zwelling, oedeem op incisieplaats, genitaal oedeem, penis-oedeem, peniszwelling, scrotum-oedeem, scrotumzwelling, teelbalzwelling, vulvovaginale zwelling.

^{*} Voor aanvullende informatie, zie rubriek "Beschrijving van specifieke bijwerkingen"

Beschrijving van specifieke bijwerkingen

Beenmergsuppressie

Een behandeling met SPRYCEL kan gepaard gaan met anemie, neutropenie en trombocytopenie. Deze bijwerkingen komen eerder en frequenter voor bij patiënten met CML in een gevorderd stadium of Ph+ ALL dan bij patiënten met CML in de chronische fase (zie rubriek 4.4).

Bloedingen

Er is melding gemaakt van het optreden van bloedingen als bijwerking van het middel, variërend van petechiae tot graad 3 of 4 gastro-intestinale en CZS-bloedingen, bij patiënten die SPRYCEL gebruiken (zie rubriek 4.4).

Vochtretentie

Verschillende bijwerkingen zoals het ontstaan van pleurale effusie, ascites, longoedeem en pericardiale effusie met of zonder oppervlakkig oedeem kunnen worden aangeduid met de term “vochtretentie”. Tijdens het onderzoek naar nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase werden na een follow-upduur van minimaal 60 aan werden dasatinib gerelateerde vochtretentiebijwerkingen vastgesteld waaronder pleurale effusie (28%), oppervlakkig oedeem (14%), pulmonale hypertensie (5%), gegeneraliseerd oedeem (4%) en pericardiale effusie (4%). Congestief hartfalen/cardiale disfunctie en longoedeem werden gemeld bij < 2% van de patiënten.

Het cumulatieve percentage van dasatinibgerelateerde pleurale effusie (alle graden) in de tijd was 10% na 12 maanden, 14% na 24 maanden, 19% na 36 maanden, 24% na 48 maanden en 28% na 60 maanden. In totaal hadden 46 met dasatinib behandelde patiënten terugkerende pleurale effusies. Zeventien patiënten ondervonden 2 afzonderlijke bijwerkingen, 6 hadden 3 bijwerkingen, 18 hadden 4 tot 8 bijwerkingen 5 hadden > 8 episodes van pleurale effusie.

De mediane duur tot de eerste aan dasatinib gerelateerde graad 1 of 2 pleurale effusie was 114 weken (spreiding: 4 tot 299 weken). Minder dan 10% van de patiënten met pleurale effusie had ernstige (graad 3 of 4) dasatinibgerelateerde pleurale effusies. De mediane duur tot het eerste voorval van graad 3 of meer aan dasatinib-gerelateerde pleurale effusie was 175 weken (spreiding: 114 tot 274 weken). De mediane duur van de dasatinibgerelateerde pleurale effusie (alle graden) was 283 dagen (ca. 40 weken).

Pleurale effusie was meestal reversibel en kon worden behandeld door het staken van de SPRYCEL behandeling en het gebruik van diuretica of andere passende ondersteunende maatregelen (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Onder met dasatinib behandelde patiënten met geneesmiddelgerelateerde pleurale effusie (n = 73), werd bij 45 (62%) de doses onderbroken en bij 30 (41%) de doses verlaagd. Daarnaast kregen 34 (47%) diuretica, 23 (32%) corticosteroïden en 20 (27%) kregen zowel corticosteroïden als diuretica. Negen patiënten (12%) ondergingen therapeutische thoracocentese. Zes procent van de met dasatinib behandelde patiënten staakten de behandeling vanwege geneesmiddelgerelateerde pleurale effusie.

Pleurale effusie had geen negatieve invloed op de respons van de patiënten. Van de met dasatinib behandelde patiënten met pleurale effusie bereikte 96% een cCCyR, 82% bereikt een MMR en 50% bereikt een MR4.5 ondanks de dosisonderbrekingen of dosisaanpassing.

Zie rubriek 4.4 voor verdere informatie omtrent patiënten met chronische fase CML en CML in vergevorderde fase of Ph+ ALL.

Gevallen van chylothorax zijn gemeld bij patiënten die zich presenteren met pleurale effusie. Sommige gevallen van chylothorax verdwenen bij stopzetting, onderbreking of een dosisvermindering van dasatinib, maar in de meeste gevallen was aanvullende behandeling vereist.

Pulmonale arteriële hypertensie (PAH)

PAH (precapillaire pulmonale arteriële hypertensie bevestigd door middel van katheterisatie van de rechter harthelft) is gemeld in verband met behandeling met dasatinib. In deze gevallen werd PAH gemeld na het starten van de behandeling met dasatinib, waaronder na meer dan een jaar behandeling. Patiënten waarbij PAH gemeld werd tijdens de behandeling met dasatinib werden vaak tegelijkertijd behandeld met andere geneesmiddelen, of hadden comorbiditeiten naast de onderliggende ziekte. Er zijn verbeteringen in hemodynamische en klinische parameters waargenomen in met dasatinib behandelde patiënten met PAH na beëindigen van de behandeling met dasatinib.

QT-verlenging

Tijdens de fase III-studie bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase had 1 patiënt die met SPRYCEL werd behandeld (< 1%) een QTcF van > 500 msec na een follow-upduur van minimaal 12 maanden (zie rubriek 4.4). Er werden geen nieuwe patiënten gemeld met QTcF > 500 msec na een follow-upduur van minimaal 60 maanden.

Tijdens 5 fase II-klinische onderzoeken bij 865 patiënten die resistent of intolerant waren voor een eerdere behandeling met imatinib en die werden behandeld met tweemaal daags 70 mg SPRYCEL

werden op vooraf vastgestelde tijdstippen (bij het begin van en tijdens het onderzoek) ECG's gemaakt en centraal beoordeeld. Het QT-interval werd volgens de methode van Fridericia gecorrigeerd voor de hartfrequentie. In alle gevallen was op dag 8 na de toediening de gemiddelde afwijking ten opzichte van de uitgangswaarde in het QTcF-interval 4-6 msec, met een 95% bovenste betrouwbaarheidsinterval van < 7 msec. Bij de 2.182 patiënten die resistent of intolerant waren voor een eerdere behandeling met imatinib die tijdens klinische onderzoeken werden behandeld met SPRYCEL werd in 15 gevallen (1%) melding gemaakt van QTc-verlenging als bijwerking. Bij 21 patiënten (1%) was het QTcF > 500 msec (zie rubriek 4.4).

Cardiale bijwerkingen

Patiënten met risicofactoren of hartziekten in de voorgeschiedenis moeten nauwkeurig worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen die kunnen passen bij hartfalen en zij moeten dan worden onderzocht en gericht worden behandeld (zie rubriek 4.4).

Hepatitis B-reactivering

Hepatitis B-reactivering is gemeld in verband met zogenaamde BCR-ABL-TKI's (Bcr-abl-tyrosinekinaseremmers). In een aantal gevallen resulteerde dit in acuut leverfalen of fulminante hepatitis die leidde tot levertransplantatie of een fatale afloop (zie rubriek 4.4).

Tijdens het fase III-dosisoptimaliseringsonderzoek onder patiënten met CML in de chronische fase die resistent of intolerant waren voor een eerdere behandeling met imatinib (mediane behandelduur 30 maanden), was de incidentie van pleurale effusie en congestief hartfalen/cardiale disfunctie lager bij patiënten die behandeld werden met eenmaal daags 100 mg SPRYCEL dan bij patiënten die behandeld werden met tweemaal daags 70 mg SPRYCEL. Beenmergsuppressie werd eveneens minder frequent gerapporteerd bij behandelingsgroep met 100 mg eenmaal daags dosering (zie Afwijkende laboratoriumwaarden hieronder). De mediane duur van de behandeling in de behandelingsgroep met eenmaal daags 100 mg was 37 maanden (spreiding 1 - 91 maanden). Cumulatieve percentages van geselecteerde bijwerkingen die gemeld werden bij de aanbevolen startdosis van 100 mg eenmaal daags worden weergegeven in Tabel 6a.

Tabel 6a: Geselecteerde bijwerkingen gemeld tijdens een fase 33-dosisoptimaliseringsonderzoek (imatinibintolerant of -resistent CML in de chronische fase)^a

	Minimaal 2 jaar follow-up		Minimaal 5 jaar follow-up		Minimaal 7 jaar follow-up	
	Alle graden	Graad 3/4	Alle graden	Graad 3/4	Alle graden	Graad 3/4
Voorkeursterm	Procent (%) patiënten					
Diarree	27	2	28	2	28	2
Vochtretentie	34	4	42	6	48	7
Oppervlakkig oedeem	18	0	21	0	22	0
Pleurale effusie	18	2	24	4	28	5
Gegeneraliseerd oedeem	3	0	4	0	4	0
Pericardiale effusie	2	1	2	1	3	1
Pulmonale hypertensie	0	0	0	0	2	1
Bloeding	11	1	11	1	12	1
Gastro-intestinale bloeding	2	1	2	1	2	1

^a Fase 3 dosisoptimaliseringsonderzoekresultaten gemeld bij de populatie met de aanbevolen startdosis van 100 mg eenmaal daags (n = 165)

Tijdens het fase III-dosisoptimaliseringsonderzoek bij patiënten met CML in de gevorderde fase en Ph+ ALL was de mediane behandelduur van de behandeling 14 maanden voor CML in acceleratiefase, 3 maanden voor myeloïde blastaire CML, 4 maanden voor lymfoïde blastaire CML en 3 maanden voor

Ph+ ALL. Geselecteerde bijwerkingen die werden gemeld bij de aanbevolen startdosis van 140 mg eenmaal daags worden weergegeven in Tabel 6b. Er werd eveneens een dosering van 70 mg tweemaal daags onderzocht. De dosering van 140 mg eenmaal daags vertoonde een vergelijkbaar werkzaamheidsprofiel met de dosering van 70 mg tweemaal daags, maar een beter veiligheidsprofiel.

Tabel 6b: Geselecteerde bijwerkingen gemeld tijdens fase III-dosisoptimaliseringsonderzoek: CML in de gevorderde fase en Ph+ ALL^a

Voorkeursterm	140 mg eenmaal daags n = 304	
	Alle graden	Graad 3/4
	Procent (%) patiënten	
Diarree	28	3
Vochtretentie	33	7
Oppervlakkig oedeem	15	< 1
Pleurale effusie	20	6
Gegeneraliseerd oedeem	2	0
Congestief hartfalen/cardiale disfunctie ^b	1	0
Pericardiale effusie	2	1
Pulmonaal oedeem	1	1
Bloeding	23	8
Gastro-intestinale bloeding	8	6

^a Fase 3 dosisoptimaliseringsonderzoeksresultaten gemeld bij de populatie met de aanbevolen startdosis van 140 mg eenmaal daags (n = 304) bij de laatste onderzoeksfollow-up na 2 jaar.

^b Inclusief ventriculaire disfunctie, hartfalen, congestief hartfalen, cardiomyopathie, congestieve cardiomyopathie, diastolische disfunctie, verlaagde ejectiefractie en ventriculair falen.

Daarnaast waren er twee studies bij in totaal 161 pediatrische patiënten met Ph+ ALL waarbij SPRYCEL toegediend werd in combinatie met chemotherapie. In de registratiestudie, kregen 106 pediatrische patiënten SPRYCEL in combinatie met chemotherapie in een continu doseerschema. In een ondersteunende studie kregen 35 van de 55 pediatrische patiënten SPRYCEL in combinatie met chemotherapie in een discontinu doseerschema (twee weken van behandeling, gevolgd door één of twee weken zonder) en 20 kregen SPRYCEL in combinatie met chemotherapie in een continu doseerschema. Bij de 126 pediatrische Ph+ ALL-patiënten die behandeld waren met SPRYCEL in een continu doseerschema, was de mediane duur van de behandeling 23,6 maanden (spreiding 1,4 tot 33 maanden).

Van de 126 pediatrische Ph+ ALL patiënten met een continu doseerschema, hadden er 2 (1,6%) bijwerkingen die leidden tot staken van de behandeling. Bijwerkingen met een frequentie van □ frequentie van ≥10% gemeld in deze twee pediatrische studies bij patiënten die behandeld waren in een continu doseerschema zijn weergegeven in tabel 7. NB: pleurale effusie werd gemeld bij 7 (5,6%) patiënten in deze groep en is daarom niet opgenomen in de tabel.

Tabel 7: Bijwerkingen gemeld bij >10% van de pediatrie patiënten met Ph+ ALL die behandeld waren met SPRYCEL in een continu doseringsschema in combinatie met chemotherapie (n=126)^a

Bijwerking	Percentage (%) van de patiënten	
	Alle graden	Graad 3/4
Febriele neutropenie	27,0	26,2
Misselijkheid	20,6	5,6
Braken	20,6	4,8
Pijn in de buik	14,3	3,2
Diarree	12,7	4,8
Pyrexie	12,7	5,6
Hoofdpijn	11,1	4,8
Verminderde eetlust	10,3	4,8
Vermoeidheid	10,3	0

^a In de registratiestudie kregen 24 van de in totaal 106 patiënten minstens één keer de poeder voor orale suspensie, 8 daarvan kregen uitsluitend de formulering van de poeder voor orale suspensie.

Afwijkende laboratoriumwaarden

Hematologie

Tijdens het Fase III-onderzoek bij patiënten met een nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase die SPRYCEL gebruikten, werden na een follow-upduur van minimaal 12 maanden de volgende graad 3 of 4 afwijkingen bij laboratoriumonderzoek gemeld: neutropenie (21%), trombocytopenie (19%) en anemie (10%). Na een follow-upduur van minimaal 60 maanden waren de cumulatieve percentages van neutropenie, trombocytopenie en anemie respectievelijk 29%, 22% en 13%.

Bij met SPRYCEL behandelde patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase met graad 3 of 4 beenmergsuppressie trad meestal herstel op na korte dosisinterrupties en/of vermindering. Bij 1,6% van de patiënten werd de behandeling permanent gestaakt na een follow-upduur van minimaal 12 maanden. Na een follow-upduur van minimaal 60 maanden werd bij een cumulatief percentage van 2,3% van de patiënten de behandeling als gevolg van graad 3 of 4 myelosuppressie permanent gestaakt.

Bij patiënten met CML die resistent of intolerant waren voor een eerdere behandeling met imatinib waren cytopenieën (trombocytopenie, neutropenie en anemie) een consistente bevinding. Het voorkomen van cytopenieën was echter ook duidelijk afhankelijk van het stadium van de ziekte. De frequentie van graad 3 of 4 hematologische afwijkingen is weergegeven in Tabel 8.

Tabel 8: CTC graad 3/4 hematologische laboratoriumafwijkingen in klinische onderzoeken bij patiënten die resistent of intolerant waren voor een eerdere behandeling met imatinib^a

	Chronische fase (n= 165) ^b	Acceleratiefase (n= 157) ^c	Myeloïde blastaire crisis (n= 74) ^c	Lymfoïde blastaire crisis en Ph+ ALL (n= 168) ^c
			Percentage (%) van de patiënten	
Hematologieparameters				
Neutropenie	36	58	77	76
Trombocytopenie	23	63	78	74
Anemie	13	47	74	44

^a Fase 3-dosisoptimaliseringsonderzoeksresultaten gemeld bij de onderzoeksfollow-up na 2 jaar.

^b CA180-034 onderzoeksresultaten van aanbevolen startdosis van 100 mg eenmaal daags.

^c CA180-035 onderzoeksresultaten van aanbevolen startdosis van 140 mg eenmaal daags.

CTC graden: neutropenie (Graad 3 $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$, Graad 4 $< 0,5 \times 10^9/l$); trombocytopenie (Graad 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, Graad 4 $< 25 \times 10^9/l$); anemie (hemoglobine Graad 3 $\geq 65 - < 80$ g/l, Graad 4 < 65 g/l).

Cumulatieve graad 3 of 4 cytopenieën onder patiënten die werden behandeld met 100 mg eenmaal daags waren vergelijkbaar na 2 en 5 jaar waaronder: neutropenie (35% versus 36%), trombocytopenie (23% versus 24%) en anemie (13% versus 13%).

Bij patiënten met 3e of 4e-graads beenmergsuppressie trad meestal herstel op na korte dosisinterrupties en/of vermindering van de dosering. Bij 5% van de patiënten werd de behandeling gestaakt. Bij de meeste patiënten kon de behandeling worden voortgezet zonder verdere verschijnselen van beenmergsuppressie.

Biochemische afwijkingen

Tijdens het onderzoek naar nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase werd bij 4% van de met SPRYCEL behandelde patiënten graad 3 of 4 hypofosfatemie vastgesteld, en graad 3 of 4 toename van de concentratie van transaminasen, creatinine en bilirubine bij $\leq 1\%$ na een follow-upduur van minimaal 12 maanden. Na een follow-up duur van minimaal 60 maanden was het cumulatieve percentage van graad 3 of 4 hypofosfatemie 7%, graad 3 of 4 stijging van creatinine en bilirubine was 1% en graad 3 of 4 toename van transaminases bleef 1%. In geen enkel geval werd de behandeling met SPRYCEL gestaakt wegens afwijkingen in deze biochemische laboratoriumparameters.

Follow-up van 2 jaar

Verhoging van transaminasen of bilirubine graad 3 of 4 werd gemeld bij 1% van de patiënten in de chronische fase van CML (resistent of intolerant voor imatinib), maar de verhogingen werden met hogere frequentie van 1 tot 7% gemeld bij patiënten met gevorderde fase CML en Ph+ ALL. De behandeling bestond meestal uit dosisreductie of dosisinterruptie. Tijdens het fase III-dosisoptimaliseringsonderzoek bij patiënten met CML in de chronische fase, werden graad 3 of 4 verhogingen van transaminasen of bilirubine gemeld bij $\leq 1\%$ van de patiënten; een vergelijkbare lage incidentie in de vier behandelgroepen. Bij het fase III dosisoptimaliseringsonderzoek bij patiënten met gevorderde fase CML en Ph+ ALL werden graad 3 of 4 verhogingen van transaminasen of bilirubine gemeld bij 1% tot 5% van de patiënten over de volledig behandelde groep.

Ongeveer 5% van de patiënten met normale uitgangswaarden die behandeld werden met SPRYCEL, hadden op enig moment in de loop van het onderzoek een graad 3 of 4 voorbijgaande hypocalciëmie. In het algemeen traden er geen klinische symptomen van een verlaagde calciumconcentratie op. Patiënten met graad 3 of 4 hypocalciëmie herstelden vaak met orale calciumsuppletie. Graad 3 of 4 hypocalciëmie, hypokaliëmie en hypofosfatemie werden gemeld bij patiënten in alle fasen van CML maar werden met een verhoogde frequentie gemeld bij patiënten met myeloïde of lymfoïde blasten crisis CML en Ph+ ALL. Bij patiënten in de chronische fase CML werden 3e of 4e-graads verhogingen in creatinine gemeld bij $< 1\%$ met een toegenomen frequentie van 1 tot 4% bij patiënten in de gevorderde fase CML.

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van SPRYCEL toegediend als enkelvoudig middel bij pediatrische patiënten met Ph+ CML-CP, was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel bij volwassenen. Het veiligheidsprofiel van SPRYCEL toegediend in combinatie met chemotherapie bij pediatrische patiënten met Ph+ ALL was consistent met het bekende veiligheidsprofiel van SPRYCEL bij volwassenen en het verwachte effect van chemotherapie, met uitzondering van een lager percentage pleurale effusie vergeleken met volwassen patiënten.

In pediatrische CMLstudies was het percentage laboratoriumafwijkingen consistent met het bekende profiel voor laboratoriumparameters bij volwassenen.

In de pediatrische ALL-studies waren de percentages van laboratoriumafwijkingen consistent met het bekende profiel voor laboratoriumparameters bij volwassenen, binnen de context van een acute-leukemiepatiënt die behandeld wordt met een background-chemotherapie-regime.

Speciale populatie

Hoewel het veiligheidsprofiel van SPRYCEL bij ouderen vergelijkbaar is met dat bij de jongere populatie, hebben patiënten van 65 jaar en ouder meer kans op vaak gemelde bijwerkingen zoals vermoeidheid, pleurale effusie, dyspneu, hoesten, lage gastro-intestinale bloedingen en eetluststoornissen en meer kans op minder vaak gemelde bijwerkingen zoals een opgeblazen buik,

duizeligheid, pericardiale effusie, congestief hartfalen en gewichtsverlies en dienen zij zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De ervaring met overdosering van SPRYCEL tijdens klinisch onderzoek is beperkt tot incidentele gevallen. De hoogste overdosering van 280 mg per dag gedurende één week is beschreven bij twee patiënten en in beide gevallen trad een significante daling van het aantal trombocyten op. Aangezien dasatinib geassocieerd wordt met een graad 3 of 4 beenmergsuppressie (zie rubriek 4.4), dienen patiënten die meer dan de aanbevolen dosis innemen zorgvuldig te worden gecontroleerd op beenmergsuppressie en zonodig ondersteunend behandeld te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastisch middel en proteïnekinaseremmer, ATC-code: L01EA02

Farmacodynamische effecten

Dasatinib remt de werking van het BCR-ABL-kinase, de kinases van de SRC-familie en een aantal andere geselecteerde oncogenetische kinases zoals c-KIT, ephrin (EPH) receptorkinases en PDGFβ-receptor. Dasatinib is een potente, subnanomolaire remmer van BCR-ABL-kinase met potentie bij een concentratie van 0,6 - 0,8 nM. Het bindt zich aan zowel de inactieve als de actieve vormen van het BCR-ABL-enzym.

Werkingsmechanisme

In vitro is dasatinib werkzaam in de leukemische cellijnen die representatief zijn voor varianten van imatinibgevoelige en -resistente ziekte. Deze niet-klinische onderzoeken tonen aan dat de werkzaamheid van dasatinib niet wordt belemmerd door imatinibresistentie ten gevolge van BCR-ABL-overexpressie, BCR-ABL-kinase domeinmutaties, activering van alternatieve signaalroutes via de kinases van de SRC-familie (LYN, HCK) en overexpressie van de genen voor multidrug resistentie. Dasatinib remt ook de kinases van de SRC-familie bij subnanomolaire concentraties.

In los van elkaar staande experimenten met knaagdiermodellen van CML *in vivo*, voorkwam dasatinib de progressie van chronische CML naar de blastaire crisis en verlengde het de overleving van muizen waarbij van patiënten afkomstige CML-cellijnen op verschillende plaatsen, waaronder het centrale zenuwstelsel, geïmplanteerd waren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In het fase I-onderzoek werden hematologische en cytogenetische responsen waargenomen in alle fasen van CML en bij Ph⁺ ALL bij de eerste 84 behandelde patiënten die gedurende 27 maanden werden gevolgd. De responsen waren duurzaam in alle fasen van CML en Ph⁺ ALL.

Vier klinische, enkelarmige, ongecontroleerde, open-label fase II-onderzoeken werden uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van dasatinib vast te stellen bij patiënten met CML in chronische fase, acceleratiefase of myeloïde blastaire fase, die resistent waren tegen imatinib of dit niet konden verdragen. Eén gerandomiseerd, niet-vergelijkend onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten in de chronische fase die niet reageerden op de initiële behandeling met 400 of 600 mg imatinib. De startdosering van dasatinib was 70 mg tweemaal daags. Dosisaanpassingen waren toegestaan voor het verbeteren van de werkzaamheid of ter voorkoming van toxiciteit (zie rubriek 4.2).

Twee gerandomiseerde, open-label fase III-onderzoeken zijn uitgevoerd om de werkzaamheid te vergelijken van eenmaal daags toegediend dasatinib en tweemaal daags toegediend dasatinib. Daarnaast werd een open-label, gerandomiseerd, vergelijkend fase III-onderzoek uitgevoerd bij volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase.

De werkzaamheid van dasatinib werd vastgesteld aan de hand van de frequentie waarmee een hematologische en cytogenetische respons optrad.

De duurzaamheid van de respons en geschatte overlevingsfrequentie leveren aanvullend bewijs voor het klinisch voordeel van dasatinib.

In totaal werden tijdens klinische studies 2712 patiënten geëvalueerd; 23% van deze patiënten was 65 jaar of ouder en 5% 75 jaar of ouder.

CML in de chronische fase - nieuw gediagnosticeerd

Bij volwassen patiënten met een nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase werd een internationaal open-label, multicenter, gerandomiseerd, vergelijkend fase III-onderzoek uitgevoerd. De patiënten werden gerandomiseerd voor het krijgen van eenmaal daags 100 mg SPRYCEL of eenmaal daags 400 mg imatinib. Het primaire eindpunt was de frequentie van bevestigde, complete cytogenetische responses (cCCyR) binnen 12 maanden. Secundaire eindpunten omvatten de duur van de cCCyR (maat voor de duurzaamheid van de respons), de tijd tot het optreden van de cCCyR, de frequentie van Major Molecular Response (MMR), de tijd tot het optreden van een MMR, de progressie-vrije overleving (progression free survival, PFS) en de totale overleving (overall survival, OS). Andere relevante resultaten wat betreft de werkzaamheid omvatten de CCyR en de frequentie van de complete moleculaire respons (CMR). Het onderzoek is gaande.

In totaal werden 519 patiënten gerandomiseerd voor een behandeling: 259 voor SPRYCEL en 260 voor imatinib. De uitgangskkenmerken in de twee behandelgroepen waren goed vergelijkbaar, zowel wat betreft de leeftijd (de mediane leeftijd in de SPRYCEL groep was 46 jaar en in de imatinibgroep 49 jaar, terwijl respectievelijk 10% en 11% van de patiënten ouder was dan 65 jaar), het geslacht (respectievelijk 44% en 37% vrouwen) als het ras (respectievelijk 51% en 55% blank en 42% en 37% Aziatisch). Bij het begin van het onderzoek was de verdeling van de Hasfordscores in de met SPRYCEL en imatinib behandelde groepen vergelijkbaar (respectievelijk laag risico: 33% en 34%; middelmatig risico: 48% en 47%; hoog risico: 19% en 19%).

Na een follow-upduur van minimaal 12 maanden kreeg 85% van de patiënten die waren gerandomiseerd voor SPRYCEL en 81% van de patiënten die waren gerandomiseerd voor imatinib nog steeds de eerstelijnsbehandeling. Bij 3% van de met SPRYCEL behandelde patiënten en bij 5% van de met imatinib behandelde patiënten werd de behandeling binnen 12 maanden gestaakt wegens progressie van de ziekte.

Na een follow-upduur van minimaal 60 maanden kreeg 60% van de patiënten die waren gerandomiseerd voor SPRYCEL en 63% van de patiënten die waren gerandomiseerd voor imatinib nog steeds de eerstelijnsbehandeling. Bij 11% van de SPRYCEL behandelde patiënten en bij 14% van de met imatinib behandelde patiënten werd de behandeling binnen 60 maanden gestaakt wegens progressie van de ziekte.

De resultaten wat betreft de werkzaamheid zijn vermeld in Tabel 9. Een statistisch significant groter deel van de patiënten uit de SPRYCEL groep bereikte gedurende de eerste 12 maanden van de behandeling een cCCyR, vergeleken met de patiënten uit de imatinibgroep. De werkzaamheid van SPRYCEL werd steeds aangetoond in verschillende subgroepen (uitgesplitst naar leeftijd, geslacht en Hasfordscore bij het begin van het onderzoek).

Tabel 9: Werkzaamheidsresultaten van een fase 3-onderzoek bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase

	SPRYCEL n= 259	imatinib n= 260	p-waarde
	Responspercentage (95% BI)		
Cytogenetische respons			
 binnen 12 maanden			
cCCyR ^a	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1-71,9)	p< 0,007*
CCyR ^b	85,3% (80,4-89,4)	73,5% (67,7-78,7)	—
 binnen 24 maanden			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	—
CCyR ^b	87,3%	82,3%	—
 binnen 36 maanden			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	—
CCyR ^b	88,0%	83,5%	—
 binnen 48 maanden			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	—
CCyR ^b	87,6%	83,8%	—
 binnen 60 maanden			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	—
CCyR ^b	88,0%	83,8%	—
Major moleculaire respons^c			
12 maanden	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p< 0,00003*
24 maanden	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	—
36 maanden	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	—
48 maanden	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	—
60 maanden	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p = 0,0021
	Hazard ratio (HR)		
	binnen 12 maanden (99.99% BI)		
Tijd tot cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Tijd tot MMR	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
Duurzaamheid van cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
	binnen 24 maanden (95% BI)		
Tijd tot cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		—
Tijd tot MMR	1,69 (1,34-2,12)		—
Duurzaamheid van cCCyR	0,77 (0,55-1,10)		—
	binnen 36 maanden (95% BI)		
Tijd tot cCCyR	1,48 (1,22-1,80)		—
Tijd tot MMR	1,59 (1,28-1,99)		—
Duurzaamheid van de cCCyR	0,77 (0,53-1,11)		—
	binnen 48 maanden (95% BI)		
Tijd tot cCCyR	1,45 (1,20-1,77)		—
Tijd tot MMR	1,55 (1,26-1,91)		—
Duurzaamheid van de cCCyR	0,81 (0,56-1,17)		—
	binnen 60 maanden (95% BI)		
Tijd tot cCCyR	1,46 (1,20-1,77)		p = 0,0001
Tijd tot MMR	1,54 (1,25-1,89)		p < 0,0001
Duurzaamheid van cCCyR	0,79 (0,55-1,13)		p = 0,1983

^a Bevestigde complete cytogenetische respons (cCCyR) wordt gedefinieerd als een respons die op twee opeenvolgende tijdstippen (met minimaal 28 dagen tussenruimte) wordt waargenomen.

^b Complete cytogenetische respons (CCyR) is gebaseerd op een enkel cytogenetisch onderzoek van het beenmerg.

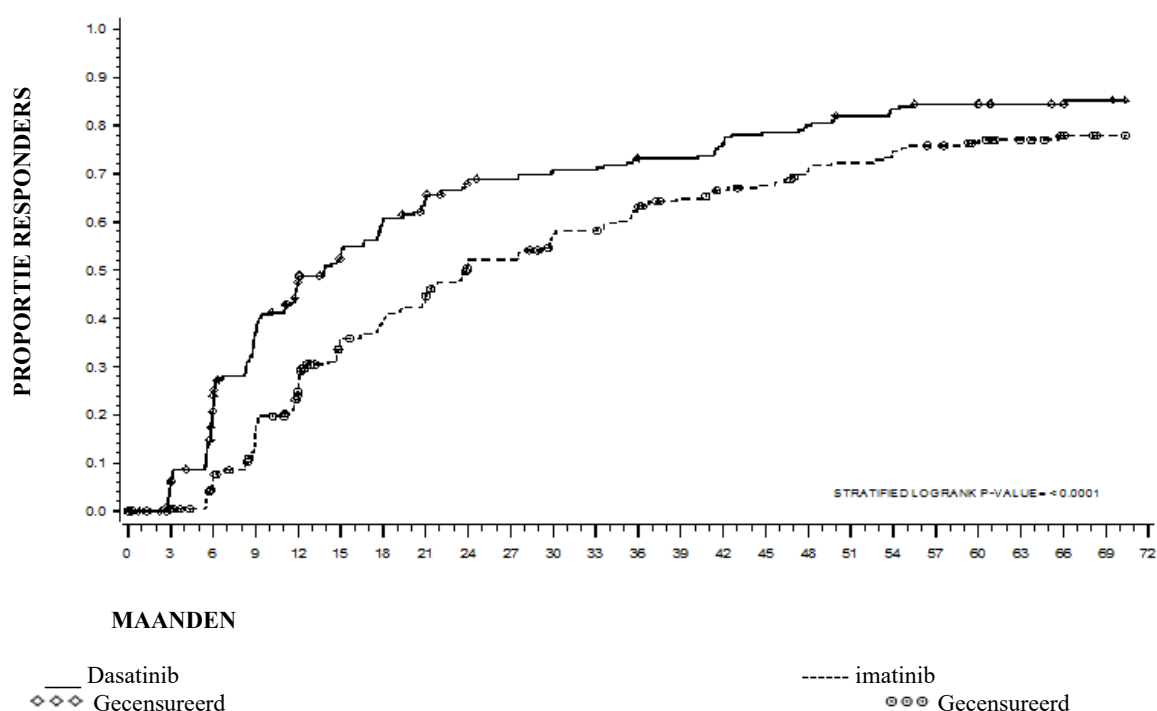
^c Major Moleculaire Respons (op elk moment) wordt gedefinieerd als een BCR-ABL-ratio van ≤ 0,1% in perifere bloedmonsters, gestandaardiseerd naar de Internationale schaal. Dit zijn cumulatieve percentages die de minimale follow-up weergeven van de gespecificeerde tijdsduur.

* Gecorrigeerd voor Hasfordscore en wijzend op een statistisch significante uitkomst op een vooraf gedefinieerd significantieniveau.
BI = betrouwbaarheidsinterval

Na een follow-upduur van 60 maanden was de mediane tijd tot cCCyR bij patiënten met een bevestigde CCyR 3,1 maanden in de SPRYCEL groep en 5,8 maanden in de imatinibgroep. De mediane tijd tot MMR na een follow-upduur van 60 maanden bij patiënten met een MMR was 9,3 maanden in de SPRYCEL groep en 15,0 maanden in de imatinibgroep. Deze resultaten zijn consistent met de resultaten gezien bij 12, 24 en 36 maanden.

De tijd tot MMR is grafisch weergegeven in Figuur 1. De tijd tot MMR was consistent korter bij met dasatinib behandelde patiënten in vergelijking met patiënten die behandeld werden met imatinib.

Figuur 1: Kaplan-Meier schatting van de tijd tot Major Moleculaire Respons (MMR)



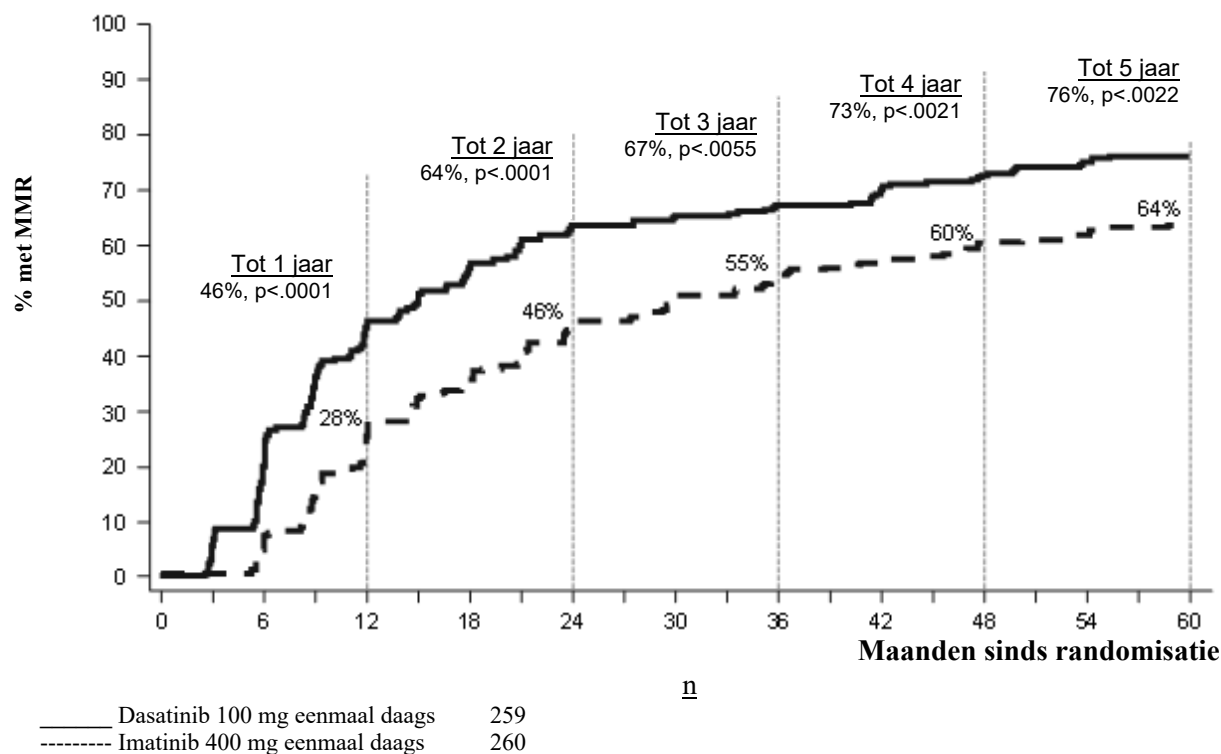
GROEP	# RESPONDERS / # GERANDOMISEERD	HAZARD RATIO (95% BI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib t.o.v. imatinib		1,54 (1,25 - 1,89)

De frequentie van cCCyR in de met SPRYCEL en de met imatinib behandelde groep na 3 maanden (resp. 54% en 30%), 6 maanden (resp. 70% en 56%), 9 maanden (resp. 75% en 63%), 24 maanden (80% en 74%), 36 maanden (83% en 77%), 48 maanden (83% en 79%) en 60 maanden (83% en 79%) voldeden aan het primaire eindpunt. De frequentie van MMR in de met SPRYCEL en de met imatinib behandelde groep na 3 maanden (resp. 8% en 0,4%), 6 maanden (resp. 27% en 8%), 9 maanden (resp. 39% en 18%), 12 maanden (resp.

46% en 28%), 24 maanden (64% en 46%), 36 maanden (67% en 55%), 48 maanden (73% en 60%) en 60 maanden (76% en 64%) voldeden eveneens aan het primaire eindpunt.

MMR percentages per specifiek tijdpunt worden grafisch weergegeven in Figuur 2. Percentages MMR waren consistent hoger bij met dasatinib behandelde patiënten in vergelijking met patiënten die behandeld werden met imatinib.

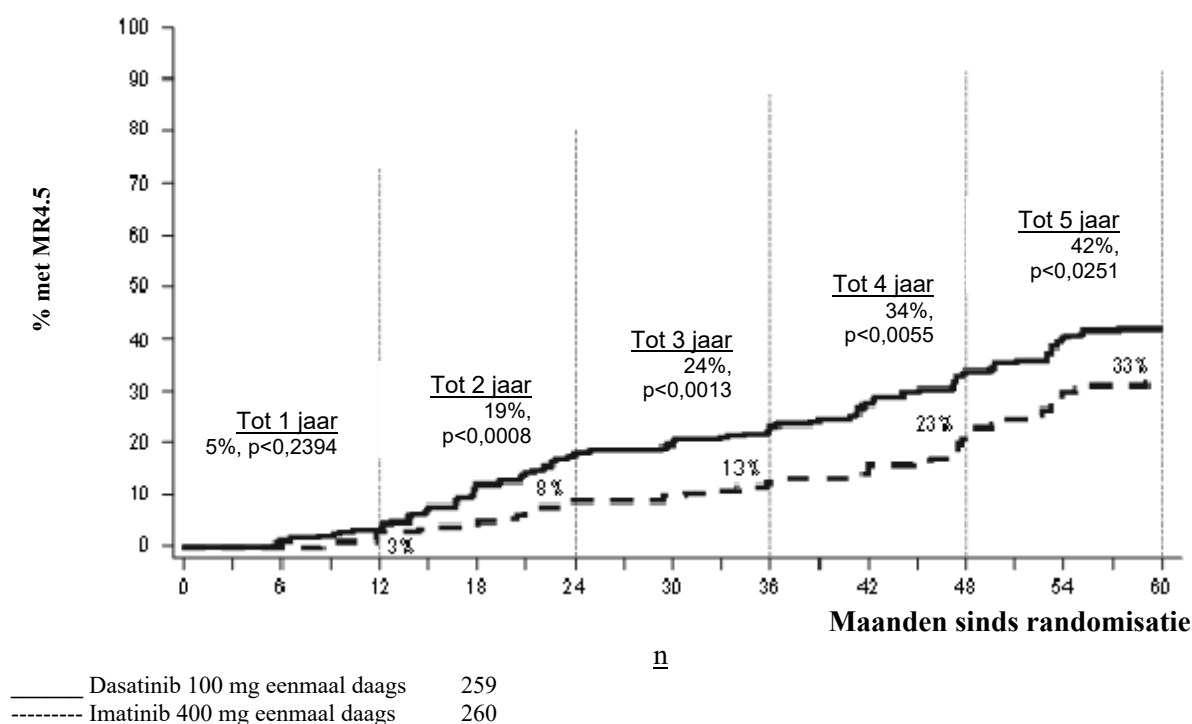
Figuur 2: MMR-percentages in de tijd - Alle gerandomiseerde patiënten in een fase 3-studie bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met CML in een chronische fase



Het gedeelte van de patiënten dat BCR-ABL ratio van $\leq 0,01\%$ (4 log afname) bereikte was op elk moment hoger in de met SPRYCEL behandelde groep dan de met imatinib behandelde groep (54,1% versus 45%). Het gedeelte van de patiënten dat BCR-ABL ratio bereikte van $\leq 0,0032\%$ (4,5 log afname) was op elk moment hoger in de met SPRYCEL behandelde groep dan de met imatinib behandelde groep (44% versus 34%).

MR4.5-percentages in de tijd worden grafische weergegeven in Figuur 3. Percentages MR4.5 in de tijd waren consistent hoger bij met dasatinib behandelde patiënten in vergelijking met patiënten die behandeld werden met imatinib.

Figuur 3: MR4.5-percentages in de tijd - Alle gerandomiseerde patiënten in een fase 3-studie bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met CML in de chronische fase



Het percentage van MMR op elk moment in iedere risico groep, vastgesteld door de Hasfordscore, was hoger in de met SPRYCEL behandelde groep dan de met imatinib behandelde groep (respectievelijk: laag risico: 90% en 69%; middelmatig risico: 71% en 65%; hoog risico: 67% en 54%).

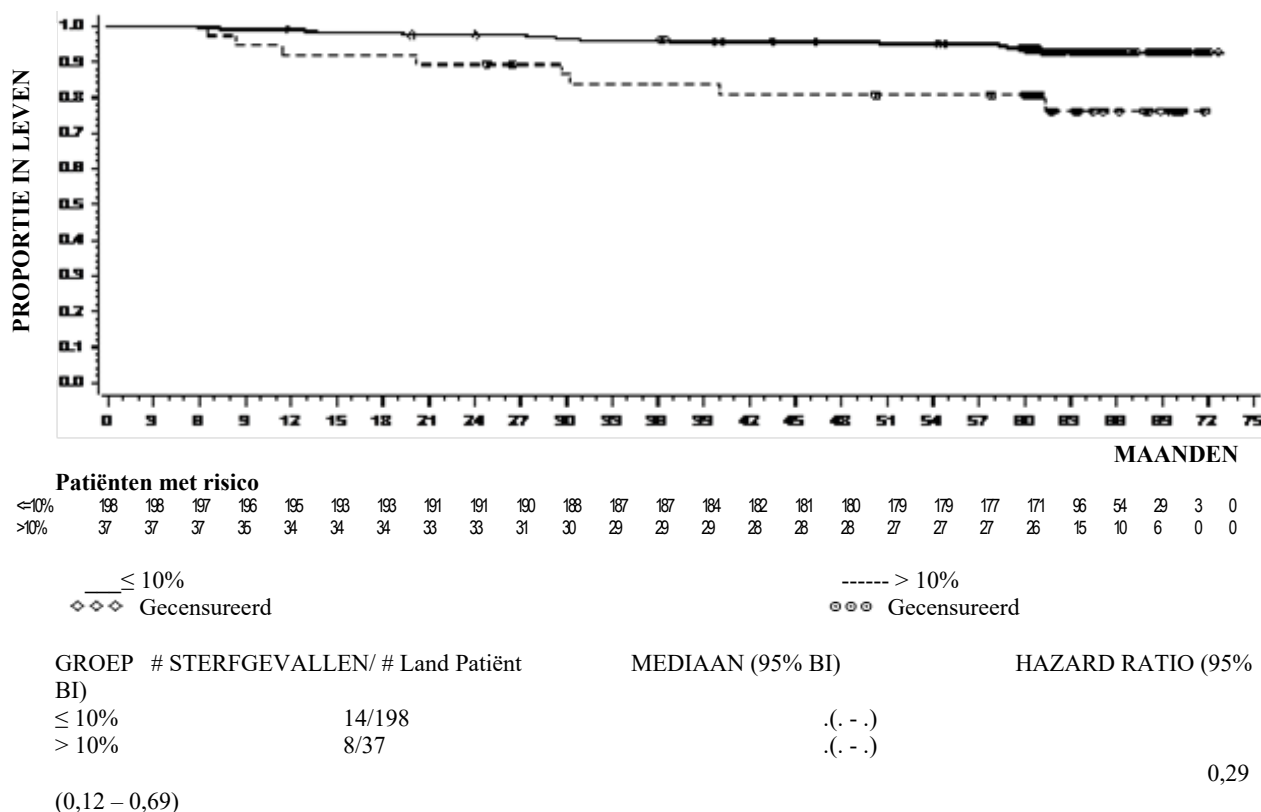
In een aanvullende analyse bereikten meer met dasatinib behandelde patiënten (84%) vroeg moleculaire respons (gedefinieerd als BCR-ABL spiegels $\leq 10\%$ na 3 maanden) dan met imatinib behandelde patiënten (64%). Patiënten die vroeg moleculaire respons bereikten, hadden een lager risico op transformatie, een hogere frequentie van progressievrije overleving (PFS) en een hogere frequentie van algehele overleving (OS), zoals te zien is in tabel 10.

Tabel 10: Dasatinib-patiënten met BCR-ABL $\leq 10\%$ en $> 10\%$ na 3 maanden

Dasatinib N = 235	Patiënten met BCR-ABL $\leq 10\%$ na 3 maanden	Patiënten met BCR-ABL $> 10\%$ na 3 maanden
Aantal patiënten (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformatie bij patiënten met mijlpaal na 60 maanden, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Frequentie van PFS na 60 maanden (95% BI)	92,0% (89,6, 95,2)	73,8% (52,0, 86,8)
Frequentie van OS na 60 maanden (95% BI)	93,8% (89,3, 96,4)	80,6% (63,5, 90,2)

Het OS-percentages per specifiek tijdstip is grafisch weergegeven in Figuur 4. Het OS-percentages was consistent hoger bij met dasatinib behandelde patiënten die een BCR-ABL-niveau $\leq 10\%$ bereikten bij 3 maanden, dan bij patiënten voor wie dit niet het geval was.

Figuur 4: Landmark Plot voor totale overleving (OS) voor dasatinib bij BCR-ABL-niveau ($\leq 10\%$ of $> 10\%$) bij 3 maanden in een fase 3-studie bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met CML in de chronische fase



Ziekteprogressie was gedefinieerd als een toename van het aantal witte bloedcellen ondanks een gerichte therapeutische behandeling, vermindering van CHR, gedeeltelijke CyR of CCyR, progressie naar de geaccelereerde of de blastaire fase, of overlijden. De geschatte PFS-frequentie na 60 maanden was voor zowel de met dasatinib als de met imatinib behandelde groep 88,9% (BI: 84%-92,4%). Transformatie naar de geaccelereerde of de blastaire fase na 60 maanden vond plaats bij minder met dasatinib behandelde patiënten ($n = 8$; 3%) dan met imatinib behandelde patiënten ($n = 15$; 5,8%). De geschatte overlevingsfrequentie na 60 maanden was voor de met dasatinib en met imatinib behandelde patiënten respectievelijk 90,9% (BI: 86,6%-93,8%) en 89,6% (BI: 85,2%-92,8%). Er was geen verschil in OS (HR 1,01, 95% BI: 0,58-1,73, $p = 0,9800$) en PFS (HR 1,00, 95% BI: 0,58-1,72, $p = 0,9998$) tussen dasatinib en imatinib.

Bij patiënten bij wie progressie van de ziekte werd gemeld of waarbij de behandeling met dasatinib of imatinib werd gestaakt, werd BCR-ABL-sequencing uitgevoerd op bloedmonsters van patiënten indien deze beschikbaar waren. In beide behandelarmen werden vergelijkbare mutatiepercentages gevonden. De mutaties die werden gevonden bij de met dasatinib behandelde patiënten waren T315I, F317I/L en V299L. Een ander spectrum van mutaties werd gevonden in de imatinibbehandelarm. Op basis van *in-vitro*gegevens lijkt dasatinib niet werkzaam te zijn tegen de T315I mutatie.

CML in de chronische fase - resistentie tegen of intolerantie voor een eerdere behandeling met imatinib

Twee klinische onderzoeken werden uitgevoerd bij patiënten die resistent of intolerant waren voor imatinib; het primaire eindpunt voor werkzaamheid in deze onderzoeken was de uitgebreide cytogenetische respons (MCyR).

Studie 1

Een open-label, gerandomiseerd, niet-vergelijkend multicenter onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten die niet reageerden op de initiële behandeling met 400 of 600 mg imatinib. Zij werden gerandomiseerd (2:1) in groepen die behandeld werden met dasatinib (70 mg tweemaal daags) of

imatinib (400 mg tweemaal daags). Crossover naar de andere behandelarm werd toegestaan als de patiënt verschijnselen had van ziekteprogressie of intolerantie die niet behandeld kon worden met aanpassing van de dosering. Het primaire eindpunt was MCyR na 12 weken. Van 150 patiënten zijn resultaten beschikbaar: 101 patiënten werden gerandomiseerd naar dasatinib en 49 naar imatinib (alle imatinib-resistent). De mediane tijd van diagnose tot randomisatie was 64 maanden in de dasatinib-groep en 52 maanden in de imatinib-groep. Alle patiënten werden uitgebreid voorbehandeld.

Voorafgaande complete hematologische respons (CHR) op imatinib werd bereikt bij 93% van de totale patiëntenpopulatie. Een voorafgaande MCyR op imatinib werd bereikt bij respectievelijk 28% en 29% van de patiënten in de dasatinib- en imatinib-armen.

De mediane behandelduur was 23 maanden voor dasatinib (44% van de patiënten wordt tot nu toe al meer dan 24 maanden behandeld) en 3 maanden voor imatinib (10% van de patiënten wordt tot nu toe al meer dan 24 maanden behandeld). Drieënnegentig procent van de patiënten in de dasatinib-arm en 82% van de patiënten in de imatinib-arm bereikte een CHR voorafgaand aan de crossover.

Na 3 maanden kwam in de dasatinib-arm vaker een MCyR (36%) voor dan in de imatinib-arm (29%). Opmerkelijk was dat 22% van de patiënten in de dasatinib-arm een complete cytogenetische respons (CCyR) had, tegen slechts 8% in de imatinib-arm. Met een langere behandeling en follow-up (mediaan van 24 maanden), werd MCyR bereikt bij 53% van de patiënten die behandeld werd met dasatinib (CCyR bij 44%) en bij 33% van de patiënten die behandeld werd met imatinib (CCyR bij 18%) voorafgaand aan de crossover. Onder de patiënten die voorafgaand aan het onderzoek 400 mg imatinib hadden gekregen, werd MCyR bereikt bij 61% van de patiënten in de dasatinib-arm en bij 50% in de imatinib-arm.

Gebaseerd op de Kaplan-Meier-schatting was het deel van de patiënten die MCyR gedurende 1 jaar behielden 92% (95% BI: [85%-100%]) voor dasatinib (CCyR 97%, 95% BI: [92%-100%]) en 74% (95% BI: [49%-100%]) voor imatinib (CCyR 100%). Het deel van de patiënten die MCyR gedurende 18 maanden behield was 90% (95% BI: [82%-98%]) voor dasatinib (CCyR 94%, 95% BI: [87%-100%]) en 74% (95% BI: [49%-100%]) voor imatinib (CCyR 100%).

Gebaseerd op de Kaplan-Meier-raming was het deel van de patiënten met progressievrije overleving (PFS) gedurende 1 jaar 91% (95% BI: [85%-97%]) voor dasatinib en 73% (95% BI: [54%-91%]) voor imatinib. Het deel van de patiënten met PFS na 2 jaar was 86% (95% BI: [78%-93%]) voor dasatinib en 65% (95% BI: [43%-87%]) voor imatinib.

Bij totaal 43% van de patiënten in de dasatinib-arm en 82% in de imatinib-arm mislukte de behandeling. Een mislukking was gedefinieerd als ziekteprogressie of crossover naar de andere behandelarm (geen respons, intolerantie voor de onderzoeksmedicatie, etc.).

De frequentie van MMR (gedefinieerd als $BCR-ABL/mRNA \leq 0,1\%$ bij realtime kwantitatieve-PCR in perifere bloedmonsters) voorafgaand aan de crossover was 29% voor dasatinib en 12% voor imatinib.

Studie 2

Een open-label, enkelarmig, multicenter onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten die resistent of intolerant waren voor imatinib (d.w.z. patiënten die een significante toxiciteit ondervonden tijdens de behandeling met imatinib welke verdere behandeling uitsloot).

In totaal 387 patiënten kregen dasatinib 70 mg tweemaal daags (288 resistent en 99 intolerant). De mediane tijd van diagnose tot aanvang van de behandeling was 61 maanden. Het merendeel van de patiënten (53%) was daarvoor al gedurende meer dan 3 jaar behandeld met imatinib. De meeste resistente patiënten (72%) kregen imatinib doseringen hoger dan 600 mg. 35% van de patiënten had naast imatinib ook eerder cytotoxische chemotherapie ondergaan, 65% was eerder behandeld met interferon en 10% had in het verleden een stamceltransplantatie ondergaan. Achtendertig procent van de patiënten had baselinemutaties waarvan bekend is dat ze resistentie tegen imatinib kunnen veroorzaken. De mediane behandelduur met dasatinib was 24 maanden, waarbij 51% van de patiënten tot nu toe al langer dan 24 maanden behandeld wordt. De resultaten op het gebied van de werkzaamheid worden samengevat in Tabel 11. MCyR werd bereikt bij 55% van de imatinib-resistente patiënten en bij 82% van de imatinib-intolerante patiënten. In een follow-up van

minimaal 24 maanden hadden 21 van de 240 patiënten die een MCyR had bereikt progressie van het ziektebeeld en bereikten zij de mediane duur van de MCyR niet.

Gebaseerd op de Kaplan-Meier-schatting behield 95% (95% BI: [92%-98%]) van de patiënten MCyR gedurende 1 jaar en 88% (95% BI: [83%-93%]) behield MCyR gedurende 2 jaar. Het deel van de patiënten die CCyR gedurende 1 jaar behield was 97% (95% BI: [94%-99%]) en gedurende 2 jaar was het deel 90% (95% BI: [86%-95%]). Tweeënvijftig procent van de imatinib-resistente patiënten zonder voorafgaand MCyR op imatinib (n= 188) bereikte een MCyR met dasatinib.

Er waren 45 verschillende BCR-ABL mutaties bij 38% van de patiënten, die aan het onderzoek begonnen. Complete hematologische respons of MCyR werd bereikt bij patiënten met een verscheidenheid aan BCR-ABL mutaties die worden geassocieerd met imatinib-resistentie met uitzondering van T315I. De MCyR waarden na 2 jaar waren vergelijkbaar voor patiënten met elke BCR-ABL mutatie, P-loop mutatie of geen mutatie bij de start van het onderzoek (respectievelijk 63%, 61% en 62%).

Onder imatinib-resistente patiënten, was de geraamde PFS 88% (95% BI: [84%-92%]) na 1 jaar en 75% (95% BI: [69%-81%]) na 2 jaar. Onder de imatinib-intolerante patiënten, was de geraamde PFS 98% (95% BI: [95%-100%]) na 1 jaar en 94% (95% BI: [88%-99%]) na 2 jaar.

De waarde voor de MMR na 24 maanden was 45% (35% voor imatinib-resistente patiënten en 74% voor imatinib-intolerante patiënten).

Acceleratiefase CML

Een open-label, enkelarmig, multicenter onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten die intolerant of resistent waren voor imatinib. In totaal 174 patiënten kregen dasatinib 70 mg tweemaal daags (161 resistent en 13 intolerant voor imatinib). De mediane tijd van diagnose tot aanvang van de behandeling was 82 maanden. De mediane behandelduur met dasatinib was 14 maanden, waarbij 31% van de patiënten tot nu toe al langer dan 24 maanden behandeld wordt. De mate van major moleculaire respons (beoordeeld bij 41 patiënten met CCyR) was 46% na 24 maanden. Verdere resultaten op het gebied van de werkzaamheid worden samengevat in Tabel 11.

Myeloïde blastaire crisis CML

Een open-label, enkelarmig, multicenter onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten die intolerant of resistent waren voor imatinib. In totaal 109 patiënten kregen dasatinib 70 mg tweemaal daags (99 resistent en 10 intolerant voor imatinib). De mediane tijd van diagnose tot aanvang van de behandeling was 48 maanden. De mediane behandelduur met dasatinib was 3,5 maanden, waarbij 12% van de patiënten tot nu toe al langer dan 24 maanden behandeld wordt. De mate van major moleculaire respons (beoordeeld bij 19 patiënten met CCyR) was 68% na 24 maanden. Verdere resultaten op het gebied van de werkzaamheid worden samengevat in Tabel 11.

CML in de lymfoïde blastaire fase en Ph+ ALL

Een open-label, enkelarmig, multicenter onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten met lymfoïde blastaire crisis van CML of Ph+ ALL, die resistent of intolerant waren voor eerdere imatinibtherapie. In totaal 48 patiënten met lymfoïde blasten-CML kregen dasatinib 70 mg tweemaal daags (42 resistent en 6 intolerant voor imatinib). De mediane tijd van diagnose tot aanvang van de behandeling was 28 maanden. De mediane behandelduur met dasatinib was 3 maanden waarvan 2% van de patiënten tot nu toe langer dan 24 maanden behandeld wordt. De mate van major moleculaire respons (bij alle 22 behandelde patiënten met CCyR) was 50% na 24 maanden. Bovendien kregen in totaal 46 patiënten met Ph+ ALL dasatinib 70 mg tweemaal daags (44 resistent en 2 intolerant voor imatinib). De mediane tijd van diagnose tot aanvang van de behandeling was 18 maanden. De mediane behandelduur met dasatinib was 3 maanden, waarbij 7% van de patiënten tot nu toe langer dan 24 maanden behandeld wordt. De mate van major moleculaire respons (bij alle 25 behandelde patiënten met CCyR) was 52% na 24 maanden. Verdere resultaten op het gebied van de werkzaamheid worden samengevat in Tabel 11. Opmerkelijk was, dat een uitgebreide hematologische respons (MaHR) snel bereikt werd (de meeste binnen 35 dagen na de eerste toediening van dasatinib bij patiënten met lymfoïde blasten-CML en binnen 55 dagen bij patiënten met Ph+ ALL).

Tabel 11: Werkzaamheid in fase II enkelarmig klinisch onderzoek met SPRYCEL^a

	Chronisch (n= 387)	Acceleratie (n= 174)	Myeloïde blastair (n= 109)	Lymfoïde Blastair (n= 48)	Ph+ ALL (n= 46)
Hematologische respons^b (%)					
MaHR (95% BI)	n.v.t.	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
CHR (95% BI)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% BI)	n.v.t.	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Duur van MaHR (%; Kaplan-Meier schattingen)					
1 jaar	n.v.t.	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 jaar	n.v.t.	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Cytogenetische respons^c (%)					
MCyR (95% BI)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95% BI)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Overleving (%; Kaplan-Meier raming)					
Progressievrij					
1 jaar	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 jaar	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Totaal					
1 jaar	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 jaar	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

De gegevens in deze tabel zijn afkomstig van onderzoeken waarbij gebruik gemaakt werd van een startdosering van 70 mg tweemaal daags. Zie rubriek 4.2 voor de aanbevolen startdosering.

^a De vetgedrukte getallen betreffen de resultaten van primaire eindpunten

^b Hematologische responscriteria (alle responsen bevestigd na 4 weken): uitgebreide hematologische respons (MaHR) = complete hematologische respons (CHR) + geen aanwijzingen voor leukemie (NEL).

CHR (chronische CML): witte bloedcellen (WBC) ≤ institutionele ULN, trombocyten < 450.000/mm³, geen blasten of promyelocyten in het perifere bloed, < 5% myelocyten plus metamyelocyten in het perifere bloed, < 20% basofielen in het perifere bloed en geen extramedullaire activiteit.

CHR (gevoerd stadium CML/Ph+ ALL): WBC ≤ institutionele ULN, ANC ≥ 1000/mm³, trombocyten ≥ 100.000/mm³, geen blasten of promyelocyten in het perifere bloed, beenmergblasten ≤ 5%, < 5% myelocyten plus metamyelocyten in het perifere bloed, < 20% basofielen in het perifere bloed en geen extramedullaire activiteit.

NEL: dezelfde criteria als voor CHR maar ANC ≥ 500/mm³ en < 1000/mm³ en/of trombocyten ≥ 20.000/mm³ en ≤ 100.000/mm³.

^c Cytogenetische responscriteria: compleet (0% Ph+ metafasen) of partieel (> 0%-35%). De uitgebreide cytogenetische respons (MCyR) (0%-35%) is een combinatie van de complete en partiële responsen.

n.v.t. = niet van toepassing; BI = betrouwbaarheidsinterval; ULN = bovenlimiet van normaalbereik.

Het resultaat bij patiënten met beenmergtransplantatie na dasatinib behandeling is nog niet volledig onderzocht.

Fase-III klinische onderzoeken bij patiënten met CML in de chronische, geacceleerde of de myeloïde blastaire fase en Ph+ ALL die resistent of intolerant waren voor imatinib

Twee gerandomiseerde, open-label onderzoeken werden uitgevoerd om de werkzaamheid vast te stellen van dasatinib eenmaal daags vergeleken met dasatinib tweemaal daags toegediend. De hieronder beschreven resultaten zijn gebaseerd op een follow-up van minimum 2 jaar en 7 jaar na aanvang van de behandeling met dasatinib.

Studie 1

Tijdens het onderzoek naar CML in de chronische fase, was het primaire eindpunt MCyR in imatinib-resistente patiënten. Het belangrijkste secundaire eindpunt was MCyR bij het totale dagelijkse doseringsniveau in imatinib-resistente patiënten. Andere secundaire eindpunten waren de duur van MCyR, PFS en gehele overleving. Een totaal van 670 patiënten, van wie 497 imatinib-resistent waren, werden gerandomiseerd in de groep met eenmaal daags 100 mg dasatinib, eenmaal daags 140 mg, tweemaal daags 50 mg of tweemaal daags 70 mg. De mediane duur van de behandeling van alle patiënten die nog onder behandeling zijn met een minimum van 5 jaar follow-up (n = 205) was 59 maanden (spreiding 28 - 66 maanden). De mediane behandelduur voor alle patiënten na 7 jaar follow-up was 29,8 maanden (spreiding < 1 - 92,9 maanden).

Werkzaamheid met het eenmaal daagse schema werd in alle dasatinib behandelgroepen bereikt en een vergelijkbare werkzaamheid (non-inferioriteit) met het tweemaal daagse schema bij het primaire eindpunt voor de werkzaamheid werd aangetoond (verschil in MCyR 1,9%; 95% betrouwbaarheidsinterval [-6,8% - 10,6%]); de dosering aan 100 mg eenmaal daags toonde echter een verbeterde veiligheid en tolerantie. Werkzaamheidsresultaten worden weergegeven in Tabel 12 en 13.

Tabel 12: Werkzaamheid van SPRYCEL in fase 3-dosisoptimaliseringsstudie: imatinibresistente of -intolerante patiënten met CML in de chronische fase (resultaten na 2 jaar)^a

Alle patiënten	n=167
Imatinib-resistente patiënten	n=124
Hematologisch responspercentage^b (%) (95% BI)	
CHR	92% (86-95)
Cytogenetische respons^c (%) (95% BI)	
MCyR	
Alle patiënten	63% (56-71)
Imatinib-resistente patiënten	59% (50-68)
CCyR	
Alle patiënten	50% (42-58)
Imatinib-resistente patiënten	44% (35-53)
Belangrijke moleculaire respons bij patiënten die CCyR^d (%) bereiken (95% BI)	
Alle patiënten	69% (58-79)
Imatinib-resistente patiënten	72% (58-83)

^a Resultaten gemeld bij de aanbevolen startdosis van 100 mg eenmaal daags.

^b Hematologische-responscriteria (alle responsen bevestigd na 4 weken): complete hematologische respons (CHR) (chronische CML): WBC ≤ institutioneel ULN, plaatjes < 450.000/mm³, geen blasten of promyelocyten in perifere bloed, < 5% myelocyten plus metamyelocyten in perifere bloed, basofielen in perifere bloed < 20%, en geen extramedullaire betrokkenheid.

^c Cytogenetische responscriteria: compleet (0% Ph+ metafasen) of partieel (> 0% – 35%). MCyR (0% – 35%) combineert zowel complete en partiële responsen.

^d Major moleculaire responscriteria: gedefinieerd als BCR-ABL/controlere transcripten ≤ 0,1% door middel van RQ-PCR in perifere bloedmonsters.

Tabel 13: Werkzaamheid op lange termijn van SPRYCEL fase 3-dosisoptimaliseringsstudie: imatinibresistente of -intolerante patiënten met CML in chronische fase^a

	Minimale follow-upperiode			
	1 jaar	2 jaar	5 jaar	7 jaar
Major moleculaire respons				
Alle patiënten	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Imatinib-resistente patiënten	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Imatinib-intolerante patiënten	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Progressievrije overleving^b				
Alle patiënten	90% (86-95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Imatinib-resistente patiënten	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Imatinib-intolerante patiënten	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
Totale overleving				
Alle patiënten	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Imatinib-resistente patiënten	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Imatinib-intolerante patiënten	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

^a Resultaten gemeld bij de aanbevolen startdosis van 100 mg eenmaal daags.

^b Progressie werd gedefinieerd als een toename in aantal WB, verlies van CHR of MCyR, een $\geq 30\%$ toename in Ph+ metafasen, bevestigde AP/BP of dood. Progressievrije overleving werd geanalyseerd volgens het intent-to-treat principe en patiënten werden gevolgd tot voorvallen inclusief vervolghtherapie.

Uitgaande van de Kaplan-Meier schattingen was het aantal patiënten behandeld met dasatinib 100 mg eenmaal daags met blijvende MCyR gedurende 18 maanden 93% (95% BI: [88%-98%]).

Effectiviteit werd tevens vastgesteld bij patiënten met een imatinib-intolerantie. Bij deze patiëntenpopulatie die eenmaal daags 100 mg toegediend kregen werd in 77% MCyR bereikt en in 67% CCyR.

Studie 2

Tijdens het onderzoek naar CML in de gevorderde fase en Ph+ ALL was het primaire eindpunt MaHR. Een totaal van 611 patiënten werden gerandomiseerd in de groep van eenmaal daags 100 mg dasatinib of de groep van tweemaal daags 70 mg. De mediane duur van de behandeling was ongeveer 6 maanden (bereik 0,03 - 31 maanden).

Het eenmaal daagse schema toonde vergelijkbare werkzaamheid (non-inferioriteit) met het tweemaal daagse schema bij het primaire eindpunt voor de werkzaamheid (verschil in MaHR 0,8%; 95% betrouwbaarheidsinterval [-7,1% - 8,7%]); de dosering van 140 mg eenmaal daags toonde echter een verbeterde veiligheid en tolerantie.

De respons-aantallen worden vermeld in Tabel 14.

Tabel 14: Werkzaamheid van SPRYCEL tijdens fase III-dosisoptimaliseringsstudie: gevorderde fase CML en Ph+ ALL (resultaten na 2 jaar)^a

	Versneld (n= 158)	Myeloïde Blastair (n= 75)	Lymfoïde Blastair (n= 33)	Ph+ALL (n= 40)
MaR^b	66%	28%	42%	38%
(95% BI)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)
CHR^b	47%	17%	21%	33%
(95% BI)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)
NEL^b	19%	11%	21%	5%
(95% BI)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)
MCyR^c	39%	28%	52%	70%
(95% BI)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)
CCyR	32%	17%	39%	50%
(95% BI)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(34-66)

^a Resultaten gemeld bij de aanbevolen startdosis van 140 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.2).

^b Hematologische responscriteria (alle responsen bevestigd na 4 weken): major hematologische respons (MaHR) = volledige hematologische respons (CHR) + geen aanwijzing van leukemie (NEL).

CHR: WBC $\leq$ institutioneel ULN, ANC $\geq 1000/\text{mm}^3$, plaatjes $100.000/\text{mm}^3$, geen blasten of promyleocyten in perifeer bloed, beenmerg blasten $\leq 5\%$, $< 5\%$ myelocyten plus metamyelocyten in perifeer bloed, basofielen in perifeer bloed $< 20\%$ en geen extramedullaire betrokkenheid.

NEL: dezelfde criteria zoals bij CHR maar ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ en $< 1000/\text{mm}^3$ of plaatjes $\geq 20.000/\text{mm}^3$ en $\leq 100.000/\text{mm}^3$.

^c MCyR combineert beide volledige (0% Ph+ metafasen) en partiële ($> 0\%$ -35%) responsen.

BI = betrouwbaarheidsinterval; ULN = bovenlimiet van normaalwaarde.

Bij patiënten met CML in een versnelde fase die behandeld worden met een dosis van 140 mg eenmaal daags werd de mediaan voor de duur van MaHR en de mediaan van totale overleving niet bereikt en was de mediaan voor PFS 25 maanden.

Voor patiënten in de myeloïde blastaire fase CML die behandeld werden met de dosis van 140 mg eenmaal daags was de mediaan voor de duur van MaHR 8 maanden, de mediaan voor PFS was 4 maanden en de mediaan van totale overleving was 8 maanden. Bij patiënten in de lymfoïde blastaire fase CML die behandeld werden met de dosis van 140 mg eenmaal daags was de mediaan voor de duur van de MaHR 5 maanden, de mediaan voor PFS was 5 maanden en de mediaan voor totale overleving was 11 maanden.

Voor patiënten met Ph+ ALL die behandeld werden met de dosis van 140 mg eenmaal daags was de mediaan voor de duur van MaHR 5 maanden, de mediaan voor PFS 4 maanden en de mediaan voor totale overleving was 7 maanden.

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten met CML

Van de 130 patiënten met chronische fase CML (CML-CP) die behandeld werden in twee pediatrische studies, een open label niet-gerandomiseerd fase-I-onderzoek met verschillende doses en een open-label, niet-gerandomiseerd fase-II-onderzoek waren 84 patiënten (uitsluitend uit het fase-II-onderzoek) nieuw gediagnosticeerd met CML-CP en 46 patiënten (17 uit het fase-I-onderzoek en 29 uit het fase-II-onderzoek) resistent of intolerant voor eerdere behandeling met imatinib. Zevenennegentig van de 130 pediatrische patiënten met CML-CP werden behandeld met SPRYCEL tabletten 60 mg/m² éénmaal per dag (maximale dosis van 100 mg eenmaal daags voor patiënten met hoge BSA). Patiënten werden behandeld tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit.

Belangrijke eindpunten voor het meten van werkzaamheid waren: 'complete cytogenetic response' (CCyR), 'major cytogenetic response' (MCyR) en 'major molecular response' (MMR). De resultaten zijn weergegeven in Tabel 15.

Tabel 15: Werkzaamheid van SPRYCEL bij pediatrische patiënten met CML-CP
Cumulatieve respons in de tijd naar minimale follow-up periode

	3 maanden	6 maanden	12 maanden	24 maanden
CCyR				
(95%-BI)				
Nieuw gediagnosticeerd (N = 51) ^a	43,1% 29,3 57,8	66,7% 52,1 79,2	96,1% 86,5 99,5	96,1% 86,5 99,5
Na imatinib (N = 46) ^b	45,7% 30,9 61,0	71,7% 56,5 84,0	78,3% 63,6 89,1	82,6% 68,6 92,2
MCyR				
(95% BI)				
Nieuw gediagnosticeerd (N = 51) ^a	60,8% (46,1 74,2)	90,2% (78,6 96,7)	98,0% (89,6 100)	98,0% (89,6 100)
Na imatinib (N = 46) ^b	60,9% (45,4 74,9)	82,6% (68,6 92,2)	89,1% (76,4 96,4)	89,1% (76,4 96,4)
MMR				
(95%-BI)				
Nieuw gediagnosticeerd (N = 51) ^a	7,8% (2,2 18,9)	31,4% (19,1 45,9)	56,9% (42,2 70,7)	74,5% (60,4 85,7)
Na imatinib (N = 46) ^b	15,2% (6,3 28,9)	26,1% (14,3 41,1)	39,1% (25,1 54,6)	52,2% (36,9 67,1)

^a Patiënten uit een fase-II-onderzoek bij pediatrische patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML-CP die de orale tablet als toedieningsvorm kregen

^b Patiënten uit fase-I- en fase-II-onderzoeken bij pediatrische patiënten bij imatinib-resistente of intolerante CML-CP die de orale tablet toedieningsvorm kregen

In het fase-I-onderzoek bij pediatrische patiënten, na een minimale follow up van 7 jaar onder 17 CML-CP patiënten die imatinib-resistent of intolerant waren, was de mediane duur van PFS 53,6 maanden en het percentage van OS was 82,4%.

In het fase-II-onderzoek bij pediatrische patiënten die de tablet ontvingen, was het geschatte 24-maanden PFS percentage onder de 51 patiënten met nieuwe gediagnosticeerde CML-CP 94,0% (82,6, 98,0) en 81,7% (61,4, 92,0) bij de 29 patiënten met CML-CP die imatinib-resistent/intolerant waren. Na 24 maanden van follow-up was de OS bij nieuw gediagnosticeerde patiënten 100%, en 96,6% bij imatinib-resistente of intolerante patiënten.

In het fase-II-pediatrische onderzoek, vertoonden 1 nieuw gediagnosticeerde en 2 imatinib-resistente of intolerante patiënten progressie naar CML in blastaire fase.

Er waren 33 nieuw gediagnosticeerde pediatrische patiënten met CML-CP die SPRYCEL poeder voor orale suspensie kregen in een dosis van 72 mg/m². Deze dosis geeft 30% lagere blootstelling vergeleken met de aanbevolen dosis (zie rubriek 5.2. van de Samenvatting van productkenmerken voor SPRYCEL poeder voor orale suspensie). Bij deze patiënten waren CCyR en MMR CCyR: 87.9% [95%-BI: (71,8-96,6)] en MMR: 45,5% [95%-BI: (28,1-63,6)] na 12 maanden.

Van de met dasatinib-behandelde pediatrische patiënten met CML-CP die eerder waren blootgesteld aan imatinib, waren de mutaties die aan het einde van de behandeling werden gedetecteerd: T315A, E255K en F317L. E255K en F317L werden echter ook voor de behandeling gevonden. Er werden geen mutaties gedetecteerd bij nieuw gediagnosticeerde CML-CP patiënten aan het einde van de behandeling.

Pediatrische patiënten met ALL

De werkzaamheid van SPRYCEL in combinatie met chemotherapie werd beoordeeld in een registratiestudie bij pediatrische patiënten boven de 1 jaar met nieuw gediagnosticeerde Ph+ ALL.

In deze multicenter, historisch gecontroleerde fase-III-studie met dasatinib toegevoegd aan standaard chemotherapie, kregen 106 patiënten met nieuw gediagnosticeerde Ph+ ALL, waarvan 104 patiënten bevestigde Ph+ALL hadden, dasatinib in een dagelijkse dosis van 60 mg/m² in een continu doseerschema gedurende 24 maanden, in combinatie met chemotherapie. 82 patiënten kregen alleen dasatinib-tabletten en 24 patiënten kregen minstens één keer de poeder voor orale suspensie, 8 daarvan kregen uitsluitend de poeder voor orale suspensie. Het backbone-chemotherapie-regime was hetzelfde als wat gebruikt werd in de AIEOP-BFM ALL 2000 studie (chemotherapeutisch standaard chemotherapieprotocol voor meerdere middelen). Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was een incidentvrije overleving (event-free-survival - EFS) van 3-jaar, deze was 65,5% (55,5-73,7).

Het negatieve percentage voor 'minimal residual disease' (MRD) zoals bepaald met Ig/TcR herrangschikking was 71,7% tegen het einde van de consolidatie bij alle patiënten. Wanneer dit percentage werd gebaseerd op de 85 patiënten met beoordeelbare Ig/TcR bepaling, was de schatting 89,4%. De MRD-negatieve percentages aan het einde van de inductie en consolidatie, zoals berekend met behulp van flowcytometrie, waren respectievelijk 66,0% en 84,0%.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van dasatinib werd onderzocht bij 229 gezonde volwassen proefpersonen en 84 patiënten.

Absorptie

Dasatinib wordt door patiënten na orale toediening snel geabsorbeerd, met piekconcentraties tussen 0,5 en 3 uur. De toename van de gemiddelde blootstelling (AUC_T) na orale toediening is ongeveer evenredig met de dosisverhoging in het doseringsgebied van 25 mg tot 120 mg tweemaal daags. De totale gemiddelde terminale halfwaardetijd van dasatinib is bij de patiënten ongeveer 5 tot 6 uur.

Uit gegevens van gezonde proefpersonen die 30 minuten na een vetrijke maaltijd een enkele dosis van 100 mg dasatinib kregen toegediend, bleek een toename van de gemiddelde AUC voor dasatinib van 14%. Een vetarme maaltijd, 30 minuten voor toediening van dasatinib, resulteerde in een toename van de gemiddelde AUC voor dasatinib met 21%. De waargenomen voedsel effecten hebben geen klinisch relevante veranderingen in blootstelling tot gevolg. De variabiliteit in blootstelling aan

dasatinib is hoger in nuchtere condities (47% CV) dan bij inname na een vetarme maaltijd (39% CV) of vetrijke maaltijd (32% CV).

Op basis van de PK-analyse van de patiëntenpopulatie werd geschat dat de variabiliteit in blootstelling aan dasatinib vooral werd veroorzaakt door de variabiliteit in biologische beschikbaarheid tussen waarnemingen (44% CV) en in mindere mate door variabiliteit in biologische beschikbaarheid of klaring tussen individuen (respectievelijk 30% en 32% CV). Er wordt niet verwacht dat de willekeurige variabiliteit in blootstelling tussen waarnemingen een invloed heeft op de cumulatieve blootstelling en effectiviteit of veiligheid.

Distributie

Bij patiënten heeft dasatinib een groot schijnbaar distributievolume (2.505 l), variatiecoëfficiënt (CV%) 93%, wat erop wijst dat het geneesmiddel ruim wordt gedistribueerd in de extravasculaire ruimte. Bij klinisch relevante dasatinibconcentraties was de binding aan plasma-eiwitten ongeveer 96%, vastgesteld bij *in vitro*-experimenten.

Biotransformatie

Dasatinib wordt bij de mens in hoge mate omgezet tot metabolieten via een groot aantal enzymen. Bij gezonde proefpersonen die 100 mg [¹⁴C]-gelabeld dasatinib kregen toegediend, maakte onveranderd dasatinib 29% uit van de circulerende radioactiviteit in het plasma. De plasmaconcentratie en de gemeten *in vitro*-activiteit wijzen erop, dat de metabolieten van dasatinib waarschijnlijk geen grote rol spelen bij de waargenomen farmacologische effecten van het product. CYP3A4 is een belangrijk enzym bij de metabolisering van dasatinib.

Eliminatie

De mediane terminale halfwaardetijd van dasatinib is 3 tot 5 uur. De mediane aantoonbare orale klaring is 363,8 l/uur (CV% 81,3%).

Dasatinib wordt voornamelijk uitgescheiden via de feces, voor het grootste deel als metabolieten. Na een enkele orale dosis van [¹⁴C]-gelabeld dasatinib werd ongeveer 89% van de dosis binnen 10 dagen geëlimineerd. Respectievelijk 4% en 85% van de radioactiviteit werd teruggevonden in de urine en de feces. Het onveranderde dasatinib in urine en feces was respectievelijk 0,1 en 19% van de dosis, de rest van de dosis werd teruggevonden als metabolieten.

Lever- en nierfunctiestoornissen

Het effect van leverfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van dasatinib bij een enkele dosis werd onderzocht bij 8 patiënten met matig verminderde leverfunctie, die een dosis van 50 mg kregen, en bij 5 patiënten met ernstig verminderde leverfunctie, die een dosis van 20 mg kregen; deze patiënten werden vergeleken met gezonde patiënten die 70 mg dasatinib kregen. De gemiddelde C_{max} en AUC van dasatinib, aangepast voor de dosis van 70 mg, daalde met respectievelijk 47% en 8% bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie, vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie. Bij patiënten met ernstig verminderde leverfunctie was de gemiddelde C_{max} en AUC van dasatinib, aangepast voor de dosis van 70 mg, gedaald met respectievelijk 43% en 28%, vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Dasatinib en zijn metabolieten worden vrijwel niet via de nieren uitgescheiden.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van dasatinib is onderzocht bij 104 pediatrische patiënten met leukemie of solide tumoren (72 die de orale tablet kregen en 32 die de poeder voor orale suspensie kregen).

In een pediatrische farmacokinetische studie, lijkt de naar dosering genormaliseerde blootstelling (C_{avg} , C_{min} en C_{max}) vergelijkbaar tussen 21 patiënten met CP-CML en 16 patiënten met Ph+ ALL.

De farmacokinetiek van dasatinib in tabletvorm werd onderzocht bij 72 pediatrische patiënten met terugkerende of refractaire leukemie of solide tumoren bij orale doses variërend van 60 tot 120 mg/m² éénmaal daags en 50 tot 110 mg/m² tweemaal daags. De gegevens van twee studies werden gepoold en

toonden aan dat dasatinib snel werd geabsorbeerd. Gemiddelde $T_{\max}$ werd waargenomen tussen 0,5 en 6 uur en de gemiddelde halfwaardetijd varieerde van 2 tot 5 uur bij alle dosisniveaus en leeftijdsgroepen. De PK voor dasatinib was dosis-proportioneel met een aan de dosis gerelateerde stijging in blootstelling bij pediatrische patiënten. Er was geen significant verschil in de PK van dasatinib tussen kinderen en adolescenten. De geometrische gemiddelden van dosisgenormaliseerde $C_{\max}$, AUC (0-T) en AUC (INF) van dasatinib bleken vergelijkbaar tussen kinderen en adolescenten bij verschillende dosisniveaus. Een op PPK-model gebaseerde simulatie voorspelde dat de doseringsaanbeveling op basis van lichaamsgewicht zoals beschreven voor de tablet in rubriek 4.2, naar verwachting een vergelijkbare blootstelling oplevert als een tablet dosering van 60 mg/m². Met deze gegevens moet rekening worden gehouden als patiënten overstappen van tabletten op poeder voor orale suspensie of vice versa.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het niet-klinische veiligheidsprofiel van dasatinib werd beoordeeld in een reeks *in vitro*- en *in vivo*-onderzoeken bij muizen, ratten, apen en konijnen.

De primaire toxische reacties werden waargenomen in de gastro-intestinale, hematopoëtische en lymfoïde systemen. De gastro-intestinale toxiciteit bij ratten en apen was dosisgelimiteerd, omdat de darm een constant doelorgaan was. Bij ratten ging een minimale tot kleine afname van het aantal erythrocyten gepaard met veranderingen in het beenmerg; vergelijkbare veranderingen traden op bij apen, maar met een lagere incidentie. De lymfoïde toxiciteit bij ratten bestond uit lymfoïde depletie van de lymfeklieren, milt en thymus en afname van het gewicht van de lymfoïde organen. De veranderingen in de gastro-intestinale, hematopoëtische en lymfoïde systemen waren reversibel na beëindiging van de behandeling.

De veranderingen aan de nieren bij apen die 9 maanden lang behandeld waren, bleven beperkt tot een toename van niet geneesmiddel gerelateerde mineralisatie in de nieren. In een onderzoek met toediening van een acute, enkele orale dosis aan apen werden huidbloedingen waargenomen, maar die werden niet gezien in onderzoeken met herhaalde dosis bij apen of ratten. Bij ratten werd *in vitro* de trombocytenaggregatie door dasatinib geremd en *in vivo* de bloedingstijd bij huidbloedingen verlengd; het veroorzaakte echter geen spontane bloedingen.

De *in vitro*-werking van dasatinib bij hERG- en Purkinjevezelproeven wees op potentie voor verlenging van de cardiale ventriculaire repolarisatie (QT-interval). In een *in vivo*-onderzoek met enkele doses bij apen, die bij bewustzijn waren en via telemetrie werden geobserveerd, traden echter geen veranderingen op in het QT-interval of de vorm van de ECG-golven.

Bij *in vitro*-onderzoek met bacteriële cellen was dasatinib niet mutageen (Ames-test) en bij een *in vivo*-micronucleusonderzoek bij de rat was het niet genotoxisch. Dasatinib was *in vitro* clastogeen voor delende ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO).

Dasatinib had geen invloed op de fertiliteit van mannetjes en vrouwtjes in een conventioneel onderzoek naar fertiliteit en vroege embryo-ontwikkeling bij ratten, maar induceerde sterfte van embryo's bij doseringen, die in de buurt komen van de klinische blootstelling bij de mens. In embryofoetale ontwikkelingsonderzoeken veroorzaakte dasatinib eveneens sterfte van de embryo's die gepaard ging met verkleining van de nesten van ratten evenals afwijkingen van het foetale skelet bij ratten en konijnen. Deze effecten kwamen voor bij doses die geen maternale toxiciteit veroorzaakten. Dit wijst erop dat dasatinib een selectief reproductievergif is van innesteling tot voltooiing van de organogenese.

Bij muizen veroorzaakte dasatinib een dosisgerelateerde immunosuppressie, die effectief behandeld kon worden met dosisvermindering en/of aanpassingen in het doseringsschema. In een *in vitro*-experiment met neutraalroodopname door muizenfibroblasten bleek dasatinib fototoxische eigenschappen te hebben. Dasatinib wordt *in vivo* niet fototoxisch geacht na een enkele orale dosis aan haarloze vrouwelijke muizen. Deze dosis kwam overeen met een blootstelling tot aan driemaal de

humane blootstelling als gevolg van de toediening van de geadviseerde therapeutische dosis (gebaseerd op de AUC).

In een twee jaar durende carcinogeniteitsstudie werden orale dasatinibdoseringen van 0,3, 1, en 3 mg/kg/dag toegediend aan ratten. De hoogste dosis resulteerde in een blootstelling aan een plasmaconcentratie (AUC) die vergelijkbaar is met de humane blootstelling bij de aanbevolen startdosering die variëren van 100 mg tot 140 mg per dag. Een statistisch significante toename in de gecombineerde incidentie van plaveiselcelcarcinomen en papillomen in de baarmoeder en baarmoederhals werd waargenomen bij een met hoge dosis behandelde vrouwelijke ratten en van prostaat adenoom bij met een lage dosis behandelde mannetjes. De relevantie voor de mens van de bevindingen uit de carcinogeniteitsstudie bij ratten is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Natriumcroscarmellose
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearaat

Film laagje

Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 400

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

SPRYCEL 20 mg, SPRYCEL 50 mg en SPRYCEL 70 mg filmomhulde tabletten

Alu/Alu blisters (kalenderblisters of geperforeerde eenheidsblisters).
HDPE-flesje met kindveilige sluiting van polypropyleen.

Doosje met 56 filmomhulde tabletten in 4 kalenderblisters met elk 14 filmomhulde tabletten.

Doosje met 60 x 1 filmomhulde tabletten in een geperforeerde eenheidsblisters.

Doosje met één flesje met 60 filmomhulde tabletten.

SPRYCEL 80 mg, SPRYCEL 100 mg en SPRYCEL 140 mg filmomhulde tabletten

Alu/Alu blisters (geperforeerde eenheidsblisters).
HDPE-flesje met kindveilige sluiting van polypropyleen.

Doosje met 30 x 1 filmomhulde tabletten in een geperforeerde eenheidsblistser.

Doosje met één flesje met 30 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De filmomhulde tabletten bestaan uit een tabletkern die is omhuld met een filmlaagje om blootstelling van artsen en verpleegkundigen aan de actieve stof te voorkomen. Het gebruik van latex of nitrilhandschoenen wordt aanbevolen om tabletten die per ongeluk fijngemaakt of gebroken zijn, op de juiste manier weg te gooien om het risico van blootstelling van de huid te minimaliseren.

Alle het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SPRYCEL 20 mg filmomhulde tabletten

EU/1/06/363/004

EU/1/06/363/007

EU/1/06/363/001

SPRYCEL 50 mg filmomhulde tabletten

EU/1/06/363/005

EU/1/06/363/008

EU/1/06/363/002

SPRYCEL 70 mg filmomhulde tabletten

EU/1/06/363/006

EU/1/06/363/009

EU/1/06/363/003

SPRYCEL 80 mg filmomhulde tabletten

EU/1/06/363/013

EU/1/06/363/012

SPRYCEL 100 mg filmomhulde tabletten

EU/1/06/363/011

EU/1/06/363/010

SPRYCEL 140 mg filmomhulde tabletten

EU/1/06/363/015

EU/1/06/363/014

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 november 2006

Datum van laatste hernieuwing: 15 juli 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SPRYCEL 10 mg/ml poeder voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén fles poeder voor orale suspensie bevat 990 mg dasatinib (als monohydraat).

Na bereiding bevat één fles 99 ml orale suspensie. Iedere ml van orale suspensie bevat 10 mg dasatinib (als monohydraat).

Hulpstof met bekend effect

Iedere ml orale suspensie bevat ongeveer 291 mg sacharose, 2,1 mg natrium, 0,25 mg natriumbenzoaat, 0,25 mg benzoëzuur, 0,017 mg benzylalcohol en <10 ppm zwaveldioxide (E220).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie.

Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

SPRYCEL is geïndiceerd voor de behandeling van pediatrische patiënten met:

- nieuw gediagnosticeerde Philadelphiachromosoom-positieve chronische myeloïde leukemie in de chronische fase (Ph+ CML-CP) of met Ph+ CML-CP die resistent of intolerant zijn voor eerder toegediende geneesmiddelen waaronder imatinib.
- nieuw gediagnosticeerde Ph+ acute lymfatische leukemie (ALL) in combinatie met chemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden ingesteld door een arts met ervaring in de diagnostiek en behandeling van patiënten met leukemie.

Dosering

Dosering is op basis van lichaamsgewicht (zie tabel 1). Dasatinib wordt eenmaal daags oraal toegediend in de vorm van SPRYCEL poeder voor orale suspensie of SPRYCEL filmomhulde tabletten (zie Samenvatting van Productkenmerken voor SPRYCEL filmomhulde tabletten). De dosis dient iedere 3 maanden opnieuw te worden berekend op basis van veranderingen in lichaamsgewicht, of vaker, indien nodig. Tabletten worden niet aanbevolen voor patiënten die minder dan 10 kg wegen; de poeder voor orale suspensie dient bij deze patiënten te worden gebruikt. Dosisverhoging of -verlaging wordt aanbevolen op basis van de respons en verdraagbaarheid van de individuele patiënt. Er is geen ervaring met SPRYCEL behandeling bij kinderen jonger dan 1 jaar.

SPRYCEL filmomhulde tabletten en SPRYCEL poeder voor orale suspensie zijn niet bio-equivalent. Patiënten die tabletten kunnen slikken en die willen overtappen van SPRYCEL poeder voor orale suspensie op SPRYCEL tabletten, of patiënten die die geen tabletten kunnen slikken en willen overstappen van tabletten op orale suspensie, kunnen dat doen, mits de juiste instructies voor de toedieningsvorm worden gevolgd.

De aanbevolen dagelijkse startdosering van SPRYCEL poeder voor orale suspensie voor pediatrische patiënten met Ph+ CML-CP of Ph+ ALL en volwassen patiënten met Ph+ CML-CP die geen tabletten kunnen slikken is weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Dosering van SPRYCEL poeder voor orale suspensie voor patiënten met Ph+ CML-CP en pediatrische patiënten met Ph+ ALL (10 mg/ml suspensie na constitutie)

Lichaamsgewicht (kg)	Dagelijkse dosis, ml (mg)
5 tot minder dan 10 kg	4 ml (40 mg)
10 tot minder dan 20 kg	6 ml (60 mg)
20 tot minder dan 30 kg	9 ml (90 mg)
30 tot minder dan 45 kg	10,5 ml (105 mg)
minstens 45 kg	12 ml (120 mg)

De dosis voor het gebruik van poeder voor orale suspensie bij volwassen patiënten met CML in acceleratie, myeloïde of lymfoïde blastaire fase (gevorderde fase) of Ph+ ALL is niet vastgesteld.

Behandelduur

In klinische studies werd de behandeling met SPRYCEL bij volwassenen met Ph+CML-CP, CML in de acceleratie, myeloïde of lymfoïde blastaire fase (gevorderde fase), of Ph+ ALL en pediatrische patiënten met Ph+ CML-CP voortgezet tot aan ziekteprogressie of tot het niet langer werd verdragen door de patiënt. Het effect van beëindiging van de behandeling op de ziekteresultaten op lange termijn na het bereiken van een cytogenetische of moleculaire respons [inclusief complete cytogenetische respons (CCyR), major molecular response (MMR) en MR4.5] is niet onderzocht.

In klinische studies werd de behandeling met SPRYCEL bij pediatrische patiënten met Ph+ ALL continu toegediend, toegevoegd aan de opeenvolgende blokken van backbone chemotherapie, met een maximale duur van twee jaar. Bij patiënten die vervolgens een stamceltransplantatie ondergaan, kan SPRYCEL toegediend worden gedurende een extra jaar na transplantatie.

Om de aanbevolen dosering mogelijk te maken is SPRYCEL beschikbaar als 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg en 140 mg filmomhulde tabletten en poeder voor orale suspensie (10 mg/ml suspensie na oplossen). Dosisverhoging of -verlaging op basis van de respons van de patiënt alsmede de verdraagbaarheid van het geneesmiddel wordt aanbevolen.

Dosisverhoging

De volgende dosisescalaties die zijn weergegeven in tabel 2 worden aanbevolen voor pediatrische Ph+ CML-CP-patiënten die geen hematologische, cytogenetische en moleculaire respons bereiken op de aanbevolen tijdstippen, volgens de huidige behandelrichtlijnen, en die de behandeling verdragen.

Tabel 2: Dosisescalatie voor pediatrische patiënten met Ph+ CML-CP

	Dosis (maximale dagelijkse dosis)	
	Startdosering	Escalatie
Poeder voor orale suspensie.	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)
	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)
	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)
	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)
	12 ml (120 mg)	16 ml (120 mg)

Dosisescalatie wordt niet aanbevolen voor pediatrische patiënten met Ph+ ALL, omdat SPRYCEL bij die patiënten toegediend wordt in combinatie met chemotherapie.

Aanpassing van de dosis wegens bijwerkingen

Beenmergsuppressie

In klinische onderzoeken werd beenmergsuppressie behandeld door middel van dosisinterruptie, dosisverlaging of staken van de onderzoeksmedicatie. Op indicatie werden trombocytentransfusie en erythrocytentransfusie toegepast. Bij patiënten met aanhoudende beenmergsuppressie is hematopoëtische groeifactor gebruikt.

Richtlijnen voor dosisaanpassingen bij pediatrische patiënten met CML-CP zijn samengevat in tabel 3.

Richtlijnen voor pediatrische patiënten met Ph+ ALL die behandeld werden in combinatie met chemotherapie staan in een aparte paragraaf na de tabel.

Tabel 3: Dosisaanpassingen voor neutropenie en trombocytopenie bij pediatrische patiënten met Ph+ CML-CP

	Dosis (maximale dagelijkse dosis)		
	Oorspronkelijke startdosis	Dosisverlaging met één niveau	Dosisverlaging met twee niveaus
1. Als de cytopenie meer dan 3 weken aanhoudt, controleer dan of de cytopenie gerelateerd is aan leukemie (beenmergaspiraats of biopsie).	Poeder voor	4 ml (40 mg)	3 ml (30 mg)
	orale	6 ml (60 mg)	5 ml (50 mg)
2. Als de cytopenie geen verband houdt met de leukemie, stop dan de behandeling totdat ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ en trombocyten $\geq 75 \times 10^9/l$ en hervat met de oorspronkelijke startdosis of met een verlaagde dosis.	suspensie.		
		9 ml (90 mg)	7 ml (70 mg)
		10,5 ml (105 mg)	9 ml (90 mg)
3. Als de cytopenie opnieuw optreedt, herhaal de beenmergaspiraats/biopsie en herstart de behandeling in een verlaagde dosis.		12 ml (120 mg)	10 ml (100 mg)
			8 ml (80 mg)

ANC: absoluut neutrofielenaantal

Als graad ≥ 3 neutropenie of trombocytopenie opnieuw optreedt tijdens complete hematologische respons (CHR) bij pediatrische patiënten met Ph+ CML-CP, dient de behandeling met SPRYCEL onderbroken te worden. De behandeling kan weer worden hervat in een lagere dosis. Tijdelijke dosisreducties voor matig ernstige vormen van cytopenie en ziekterespons dienen naar behoefte te worden geïmplementeerd.

Voor pediatrische patiënten met Ph+ ALL, wordt er geen aanpassing van de dosering aanbevolen in geval van graad 1 tot 4 hematologische toxiciteiten. Als neutropenie en/of trombocytopenie leidt tot vertraging van meer dan 14 dagen in het volgende blok van de behandeling, dient de behandeling met SPRYCEL te worden gestaakt en hervat op hetzelfde doseringsniveau zodra het volgende blok van behandeling wordt gestart. Als neutropenie en/of trombocytopenie aanhouden en het volgende blok van behandeling met nog eens 7 dagen wordt uitgesteld, dient een beoordeling van het beenmerg te worden uitgevoerd om cellulariteit en percentage van blasten te bepalen. Als de cellulariteit van het beenmerg $<10\%$ is, dient de behandeling met SPRYCEL te worden onderbroken tot ANC $>500/\mu l$ ($0,5 \times 10^9/l$), dat is het moment dat de behandeling weer kan worden hervat in volledige dosis. Als de cellulariteit van het beenmerg $>10\%$ is, kan hervatten van de behandeling met SPRYCEL worden overwogen.

Niet-hematologische bijwerkingen

De behandeling moet onderbroken worden als een matige, graad 2, niet-hematologische bijwerking ontstaat bij gebruik van dasatinib tot de bijwerking is verdwenen of tot de uitgangssituatie is hersteld. De toediening moet hervat worden in dezelfde dosis als dit de eerste bijwerking is, en in een verlaagde dosering als het een hernieuwd optredende bijwerking is. Als er tijdens behandeling met dasatinib een ernstige graad 3 of 4, niet-hematologische bijwerking optreedt, moet de behandeling worden gestaakt totdat de bijwerking is opgelost. Daarna kan de behandeling worden hervat met een lagere dosis, afhankelijk van de aanvankelijke ernst van de bijwerking. Bij pediatrische CML-CP-patiënten met niet-hematologische bijwerkingen dienen de aanbevelingen voor dosisreductie te worden gevolgd zoals hierboven beschreven voor hematologische bijwerkingen. Bij Ph+ ALL pediatrische patiënten met niet-hematologische bijwerkingen kan, indien nodig, een dosisverlaging van één niveau worden gevolgd, volgens de aanbevelingen voor dosisverlaging in geval van hematologische bijwerkingen zoals hierboven beschreven.

Pleurale effusie

De toediening van dasatinib moet onderbroken worden als een pleurale effusie wordt gediagnosticeerd tot de patiënt is onderzocht, asymptomatisch is geworden of tot de uitgangssituatie is hersteld. Als de toestand niet binnen ongeveer een week verbetert, moet een kuur diuretica of corticosteroïden overwogen worden, of allebei samen, te geven (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Als de eerste episode voorbij is, moet het hervatten van dasatinib in de oorspronkelijke dosering overwogen worden. De toediening van dasatinib moet hervat worden op een doseringsniveau lager nadat een volgende episode voorbij is. Na afloop van een ernstige (graad 3 of 4) episode kan de behandeling naar behoefte worden hervat met een verlaagde dosering, die afhankelijk is van de ernst van de bijwerking.

Dosisreductie bij gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4 remmers

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers en grapefruitsap met SPRYCEL dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5). Indien mogelijk dient alternatieve gelijktijdig te gebruiken medicatie te worden geselecteerd, die geen of een minimaal potentieel heeft voor enzymblokkade. Als SPRYCEL toegediend moet worden met een sterke CYP3A4-remmer, overweeg dan een dosisverlaging tot:

- 40 mg per dag voor patiënten die dagelijks een SPRYCEL 140 mg tablet nemen.
- 20 mg per dag voor patiënten die dagelijks een SPRYCEL 100 mg tablet nemen.
- 20 mg per dag voor patiënten die dagelijks een SPRYCEL 70 mg tablet nemen.

Overweeg bij patiënten die dagelijks 60 mg of 40 mg SPRYCEL nemen, om de dosering van SPRYCEL te onderbreken tot de CYP3A4-remmer wordt gestaakt, of over te stappen op een lagere dosering met de poeder voor orale suspensie. Neem een washout-periode van ongeveer één week nadat de remmer is gestopt voor herstarten van de behandeling.

Van deze verlaagde doseringen van SPRYCEL wordt verwacht dat deze de AUC (area under the curve) aanpassen tot het bereik dat is gezien zonder CYP3A4-remmers; klinische data zijn echter niet beschikbaar met deze dosisaanpassingen bij patiënten die sterke CYP3A4-remmers krijgen. Als SPRYCEL niet wordt verdragen na verlagen van de dosering, staak dan de sterkte CYP3A4-remmer of onderbreek de behandeling met SPRYCEL totdat de remmer wordt gestopt. Neem een washout-periode van ongeveer één week nadat de remmer is gestopt voordat de SPRYCEL dosering wordt verhoogd.

Richtlijnen voor dosisverlaging bij pediatrische patiënten waarbij SPRYCEL poeder voor orale suspensie toegediend moet worden met een sterke CYP3A4-remmer, zijn weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Dosisverlaging voor gelijktijdig gebruik met een sterke CYP3A4-remmer bij pediatrische patiënten.

Lichaamsgewicht (kg)	Dosis	
	Oorspronkelijke dosis	Dosisverlaging
Poeder voor orale suspensie.		
5 tot minder dan 10	4 ml (40 mg)	1 ml (10 mg)
10 tot minder dan 20	6 ml (60 mg)	1 ml (10 mg)

20 tot minder dan 30	9 ml (90 mg)	2 ml (20 mg)
30 tot minder dan 45	10,5 ml (105 mg)	2 ml (20 mg)
minstens 45	12 ml (120 mg)	2,5 ml (25 mg)

Speciale populaties

Ouderen

Bij deze patiënten zijn er geen klinisch relevante leeftijdsgebonden verschillen in de farmacokinetiek waargenomen. Er zijn dan ook geen specifieke aanbevelingen voor de dosering nodig bij ouderen.

Leverfunctiestoornissen

Patiënten met mild, matig of ernstig verminderde leverfunctie mogen de aanbevolen startdosering krijgen. Echter SPRYCEL moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornissen

Er zijn geen klinische onderzoeken met SPRYCEL verricht bij patiënten met verminderde nierfunctie (bij de onderzoeken bij nieuw gediagnosticeerde CML patiënten in de chronische fase werden patiënten met een creatininegehalte in het serum > 3 maal de bovengrens van de normale spreiding uitgesloten van deelname, en bij onderzoeken bij patiënten met CML in de chronische fase die resistent of intolerant waren voor een eerdere behandeling met imatinib werden patiënten met een creatininegehalte in het serum > 1,5 maal de bovengrens van de normale spreiding uitgesloten van deelname). Omdat de renale klaring van dasatinib en zijn metabolieten < 4% is, wordt er bij patiënten met nierinsufficiëntie geen vermindering van de totale lichaamsklaring verwacht.

Wijze van toediening

SPRYCEL dient oraal ingenomen te worden. Het kan met of zonder maaltijd worden ingenomen en dient consequent of 's morgens of 's avonds te worden ingenomen (zie rubriek 5.2). De orale suspensie dient niet te worden genomen met grapefruit of grapefruitsap (zie rubriek 4.5). De orale suspensie kan na bereiding verder worden gemengd met melk, yoghurt, appelsap of appelmoes.

Voor meer informatie over de bereiding en toediening van dit geneesmiddel en instructies voor gebruik, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Klinisch relevante interacties

Dasatinib is een substraat en een remmer van cytochroom P450 (CYP) 3A4. Daarom is er kans op interactie met andere, gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die primair door CYP3A4 worden gemetaboliseerd of die de werking van dit enzym beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van dasatinib en geneesmiddelen of stoffen die de werking van CYP3A4 kunnen remmen (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol, erythromycine, clarithromycine, ritonavir, telithromycine, grapefruitsap) kan de blootstelling aan dasatinib verhogen. Daarom wordt bij patiënten die behandeld worden met dasatinib, gelijktijdig gebruik met een potente CYP3A4-remmer niet aangeraden (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van dasatinib en geneesmiddelen die CYP3A4 induceren (zoals dexamethason, fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, fenobarbital of kruidenpreparaten die *Hypericum perforatum* bevatten, ook bekend als sint-janskruid) kan de blootstelling aan dasatinib in aanzienlijke mate verlagen, waardoor de kans op niet aanslaan van de behandeling groter wordt. Daarom moet bij patiënten die behandeld worden met dasatinib gekozen worden voor gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen met een kleinere kans op inductie van CYP3A4 (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van dasatinib en een CYP3A4-substraat kan de blootstelling aan het CYP3A4-substraat verhogen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van dasatinib en CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische breedte, zoals astemizol, terfenadine, cisapride, pimozide, kinidine, bepridil of ergotalkaloïden (ergotamine, dihydroergotamine) (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van dasatinib en een histamine-2 (H₂) antagonist (zoals famotidine), protonpompremmer (zoals omeprazol) of aluminiumhydroxide/magnesiumhydroxide kan de blootstelling aan dasatinib verlagen. Daarom worden H₂-antagonisten en protonpompremmers niet aangeraden. Producten met aluminiumhydroxide/magnesiumhydroxide moeten ten minste 2 uur voor of 2 uur na toediening van dasatinib worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Speciale populaties

Op basis van de uitkomsten van een farmacokinetische studie met een enkele dosis mogen patiënten met milde, matige of ernstige leverfunctiestoornis de aanbevolen startdosering krijgen (zie rubriek 5.2). Door de beperkingen van de klinische studie, is voorzichtigheid geboden bij toediening van dasatinib aan patiënten met leverfunctiestoornissen.

Belangrijke bijwerkingen

Beenmergsuppressie

Behandeling met dasatinib gaat vaak gepaard met anemie, neutropenie en trombocytopenie. Deze komen eerder en vaker voor bij patiënten in gevorderde stadia van CML of Ph⁺ ALL dan in de chronische fase van CML. Bij volwassen patiënten met CML of Ph⁺ ALL in de gevorderde fase die behandeld zijn met dasatinib als monotherapie, dient het totale bloedbeeld de eerste 2 maanden wekelijks gecontroleerd te worden en daarna iedere maand of op klinische indicatie. Bij volwassen en pediatrie CML-patiënten in de chronische fase dient het totale bloedbeeld gedurende 12 weken iedere 2 weken gecontroleerd te worden, en daarna iedere 3 maanden of zoals klinisch geïndiceerd. Bij pediatrie patiënten met Ph⁺ ALL die behandeld zijn met dasatinib in combinatie met chemotherapie, dient het volledige bloedbeeld bepaald te worden voor aanvang van ieder blok van chemotherapie en zoals klinisch geïndiceerd. Tijdens de chemotherapie consolidatie-blokken, dient iedere twee dagen het volledige bloedbeeld bepaald te worden tot herstel (zie rubriek 4.2 en 4.8). De beenmergsuppressie is meestal reversibel en goed behandelbaar door tijdelijk staken van de behandeling met dasatinib of door verlaging van de dosering.

Bloedingen

Bij CML patiënten in de chronische fase (n = 548) hadden 5 patiënten (1%) die dasatinib kregen een graad 3 of 4 bloeding. Tijdens klinische onderzoeken bij patiënten met CML in de vergevorderde fase die de aanbevolen dosis SPRYCEL (n = 304) kregen, trad bij 1% van de patiënten een ernstige bloeding in het centrale zenuwstelsel (CZS) op. Er was één fataal geval dat in verband werd gebracht met Common Toxicity Criteria (CTC) graad 4-trombocytopenie. Bij 6% van de patiënten met CML in de vergevorderde fase trad een graad 3 of 4 gastro-intestinale bloeding op, waarvoor meestal tijdelijk staken van de behandeling en transfusies nodig waren. Bij 2% van de patiënten met CML in de vergevorderde fase traden andere graad 3 of 4 bloedingen op. De meeste bloeding-gerelateerde bijwerkingen bij deze patiënten konden in verband gebracht worden met ernstige, graad 3 of 4, trombocytopenie (zie rubriek 4.8). Daarnaast suggereren *in-vitro* en *in-vivo* bloedplaatjestellingen dat behandeling met SPRYCEL de bloedplaatjesactivering reversibel beïnvloedt.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die behandeld moeten worden met anticoagulantia of geneesmiddelen die de trombocytenfunctie remmen.

Vochtretentie

Behandeling met dasatinib gaat vaak gepaard met vochtretenie. Tijdens het fase III-klinische onderzoek bij nieuw gediagnosticeerde CML patiënten in de chronische fase werd na een follow-upduur van minimaal 60 maanden een graad 3 of 4 vochtretenie gemeld bij 13 patiënten (5%) uit de met dasatinib behandelde groep en bij 2 patiënten (1%) in de met imatinib behandelde groep (zie rubriek 4.8). Bij alle met SPRYCEL behandelde patiënten met CML in de chronische fase vond ernstige vochtretenie plaats bij 32 patiënten (6%) die de aanbevolen dosis SPRYCEL kregen (n = 548). Tijdens klinische onderzoeken bij patiënten met CML of Ph⁺ ALL in de vergevorderde fase die de

aanbevolen dosis SRYCEL kregen (n = 304) werd bij 8% van de patiënten een graad 3 of 4 vochtretentie gemeld, inclusief een graad 3 of 4 pleurale en pericardiale effusie bij respectievelijk 7% en 1% van de patiënten. Bij deze patiënten werd bij 1% graad 3 of 4 longoedeem gemeld en bij 1% werd hypertensie in de longen gemeld.

Bij patiënten met symptomen die kunnen wijzen op pleurale effusie zoals dyspneu of droge hoest moet ter controle een röntgenfoto van de borstorganen gemaakt worden. Bij graad 3 of 4 pleurale effusie kunnen thoracocentese en zuurstoftoediening noodzakelijk zijn. Vochtretentie-gerelateerde bijwerkingen werden behandeld met ondersteunende maatregelen zoals diuretica en kortdurende behandeling met corticosteroïden (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Patiënten van 65 jaar en ouder hebben meer kans op pleurale effusie, dyspneu, hoest, pericardiale effusie en congestief hartfalen dan jongere patiënten en dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden. Gevallen van chylothorax zijn gemeld bij patiënten die zich presenteren met pleurale effusie (zie rubriek 4.8).

Pulmonale arteriële hypertensie (PAH)

PAH (precapillaire pulmonale arteriële hypertensie bevestigd door middel van katheterisatie van de rechter hart helft) is gemeld in verband met behandeling met dasatinib (zie rubriek 4.8). In deze gevallen werd PAH gemeld na het starten van de behandeling met dasatinib, waaronder na meer dan een jaar behandelen.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en symptomen van een onderliggende cardiopulmonale aandoeningen voorafgaand aan het starten van de behandeling met dasatinib. Een echocardiografie moet worden uitgevoerd bij aanvang van de behandeling van iedere patiënt met symptomen van een cardiale aandoening en het moet worden overwogen bij patiënten met risicofactoren voor cardiale of pulmonale ziekte. Patiënten die na aanvang van de behandeling last krijgen van dyspnoe en vermoeidheid moeten worden onderzocht op vaak voorkomende oorzaken, waaronder pleurale effusie, pulmonaal oedeem, anemie of longinfiltratie. In overeenstemming met de aanbevelingen voor het beheersen van niet-hematologische bijwerkingen (zie rubriek 4.2), moet de dosering van dasatinib worden verlaagd of de behandeling worden gestaakt tijdens deze beoordeling. Indien er geen verklaring wordt gevonden, of indien er geen verbetering plaatsvindt na verlagen van de dosering of het staken van de behandeling, moet de diagnose PAH worden overwogen. De diagnostische benadering moet volgens standaard richtlijnen plaatsvinden. Wanneer PAH bevestigd wordt moet de behandeling met dasatinib blijvend gestaakt worden. De follow-up moet volgens standaard richtlijnen plaatsvinden. Er zijn verbeteringen in hemodynamische en klinische parameters waargenomen in met dasatinib behandelde patiënten met PAH na beëindigen van de behandeling met dasatinib.

QT-verlenging

Gegevens uit *in vitro*-onderzoek wijzen erop dat dasatinib de potentie heeft om de cardiale ventriculaire repolarisatie te verlengen (QT-interval) (zie rubriek 5.3). Tijdens het fase III-klinische onderzoek naar nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase met 258 patiënten die werden behandeld met dasatinib en 258 patiënten die werden behandeld met imatinib werd na een follow-upduur van minimaal 60 maanden bij 1 patiënt uit elke groep (< 1%) een verlenging van het QTc-interval gemeld als bijwerking. De mediane verandering in de QTcF ten opzichte van de uitgangswaarde was 3,0 msec bij de met dasatinib behandelde patiënten, versus 8,2 msec bij de met imatinib behandelde patiënten. Bij 1 patiënt (< 1%) in elke groep was de QTcF > 500 msec. Bij 865 patiënten met leukemie, die behandeld werden met dasatinib in klinische fase II-studie, was de gemiddelde verandering van het QTc-interval ten opzichte van de uitgangswaarde 4 tot 6 msec, gemeten met de methode van Fridericia (QTcF); het bovenste 95% betrouwbaarheidsinterval voor alle gemiddelde veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde was < 7 msec (zie rubriek 4.8). Van de 2.182 patiënten die resistent of intolerant waren voor een eerdere behandeling met imatinib en die dasatinib kregen tijdens klinische onderzoeken, werd bij 15 (1%) QTc-verlenging als bijwerking gemeld. Eenentwintig van deze patiënten (1%) hadden een QTcF > 500 msec.

Dasatinib moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die een QTc-verlenging hebben of kunnen ontwikkelen. Hieronder vallen patiënten met hypokaliëmie of hypomagnesiëmie, patiënten met een congenitaal verlengd QT-syndroom, patiënten die worden behandeld met antiaritmica of

andere geneesmiddelen die leiden tot QT-verlenging en patiënten met hooggedoseerde cumulatieve anthracyclinebehandeling. Hypokaliëmie of hypomagnesiëmie moet worden gecorrigeerd voordat dasatinib wordt toegediend.

Cardiale bijwerkingen

Dasatinib werd onderzocht tijdens een gerandomiseerde klinische studie met 519 patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase, waaronder patiënten met een voorgeschiedenis van hartziekten. Bij de patiënten die dasatinib gebruikten werden als cardiale bijwerkingen congestief hartfalen/cardiale disfunctie, pericardiale effusie, aritmie, palpitaties, QT-verlenging en myocardinfarct (inclusief fataal) gemeld. Cardiale bijwerkingen kwamen vaker voor bij patiënten met risicofactoren of met hartziekten in de voorgeschiedenis. Patiënten met risicofactoren (zoals hypertensie, hyperlipidemie en diabetes) of met hartziekten in de voorgeschiedenis (zoals een percutane coronairinterventie en bewezen coronairziekte) moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op klinische klachten of verschijnselen van cardiale disfunctie zoals pijn op de borst, kortademigheid en overmatig zweten.

Als deze klinische klachten of symptomen optreden, wordt artsen geadviseerd om de behandeling met dasatinib te staken en de noodzaak voor een alternatieve CML-specifieke behandeling te overwegen. Na herstel dient een functionele beoordeling te worden uitgevoerd voordat de behandeling met dasatinib kan worden hervat. Dasatinib kan worden hervat in de oorspronkelijke dosis voor milde/matige bijwerkingen ($\leq$ graad 2) en hervat op een verlaagd dosisniveau voor ernstige bijwerkingen ($\geq$ graad 3) (zie rubriek 4.2). Patiënten die de behandeling voortzetten dienen periodiek te worden gecontroleerd.

Patiënten met onbehandelbare of ernstige hart- en vaatziekten werden niet opgenomen in de klinische onderzoeken.

Trombotische microangiopathie (TMA)

Bcr-abl-tyrosinekinaseremmers zijn geassocieerd met trombotische microangiopathie (TMA), waaronder individuele meldingen voor SPRYCEL (zie rubriek 4.8). In geval van laboratoriumuitslagen of klinische bevindingen die geassocieerd worden met TMA bij een patiënt die behandeld wordt met SPRYCEL, dient de behandeling met SPRYCEL te worden gestaakt. Er moet een grondige beoordeling op TMA worden uitgevoerd, waaronder een bepaling van ADAMTS13-activiteit en anti-ADAMTS13-antilichamen. Als anti-ADAMTS13-antilichamen zijn gestegen, in combinatie met een lage ADAMTS13-activiteit, dient de behandeling met SPRYCEL niet opnieuw te worden gestart.

Hepatitis B-reactivering

Reactivering van hepatitis B bij patiënten die chronisch drager van dit virus zijn, is voorgekomen nadat deze patiënten Bcr-abl-tyrosinekinaseremmers hadden gekregen. In sommige gevallen resulteerde dit in acuut leverfalen of fulminante hepatitis die leidde tot levertransplantatie of een fatale afloop.

Voorafgaand aan een behandeling met SPRYCEL, dienen patiënten te worden getest op een HBV-infectie. Specialisten op het gebied van leveraandoeningen en de behandeling van hepatitis B dienen te worden geraadpleegd, voordat er wordt begonnen met een behandeling bij patiënten met een positieve hepatitis B-serologie (inclusief degenen met een actieve aandoening) en bij patiënten die positief testen op een HBV-infectie gedurende de behandeling. HBV-dragers voor wie een behandeling met SPRYCEL noodzakelijk is, dienen nauwkeurig te worden gevolgd op tekenen en symptomen van een actieve HBV-infectie gedurende de behandeling en tot enkele maanden na beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Effecten op groei en ontwikkeling bij pediatrische patiënten

In onderzoeken met SPRYCEL bij pediatrische pPh+ CML-CP-patiënten die resistent/intolerant waren voor imatinib en pediatrische Ph+ CML-CP-patiënten die niet eerder waren behandeld, werden bij 6 (4,6%) van de patiënten, na minstens 2 jaar behandeling, aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen gemeld die zijn geassocieerd met de groei en ontwikkeling van bot. Eén daarvan werd geclassificeerd als ernstig in intensiteit (groeiachterstand graad 3). Onder deze 6 gevallen waren

gevallen van vertraagde fusie van de epifyses, osteopenie, groeiachterstand en gynaecomastie (zie rubriek 5.1). Deze resultaten zijn lastig te interpreteren in de context van chronische ziektes zoals CML en behoeven opvolging over een langere termijn.

In pediatrische onderzoeken met SPRYCEL in combinatie met chemotherapie bij nieuw gediagnosticeerde pediatrische Ph+ ALL-patiënten werd na een maximale behandeling van twee jaar bij 1 (0,6%) patiënt aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen gemeld die werden geassocieerd met botgroei en ontwikkeling. Dit was een graad 1 osteopenie.

In klinische onderzoeken is groeiachterstand waargenomen bij pediatrische patiënten die met SPRYCEL werden behandeld (zie rubriek 4.8). Na een maximum van 2 jaar behandeling wordt er een neerwaartse trend in verwachte lengte gezien, in dezelfde mate als gezien met het gebruik van chemotherapie alleen, zonder invloed op het verwachte gewicht en BMI, en zonder relatie met hormonale afwijkingen of andere laboratoriumparameters. Bij pediatrische patiënten wordt monitoren van de groei en ontwikkeling van de botten aanbevolen.

Hulpstoffen

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 2,1 mg natrium per ml van SPRYCEL orale suspensie. Bij de maximale dagelijkse dosis van 16 ml orale suspensie, kwam dit overeen met 1,7% van de door de WHO vastgestelde maximale dagelijkse inname van 2 g natrium.

Sacharose

SPRYCEL poeder voor orale suspensie bevat ongeveer 0,29 g/ml sacharose na bereiding in water. Voor de aanbevolen pediatrische dosering, bevat SPRYCEL orale suspensie 1,17 gram sacharose per 40 mg dasatinib en 4,37 gram sacharose per 150 mg dasatinib. Hiermee dient rekening te worden gehouden in de afweging bij patiënten met diabetes mellitus.

Patiënten met erfelijke problemen van fructose intolerantie, glucose-galactose-malabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie dienen dit middel niet te gebruiken.

Kan mogelijk schadelijk zijn voor de tanden.

Benzoëzuur en benzoaten

SPRYCEL bevat 0,25 mg benzoëzuur in iedere ml orale suspensie en 0,25 mg natriumbenzoaat in iedere ml orale suspensie.

Benzoëzuur/benzoaatzout kan geelzucht doen toenemen (geel verkleuren van de huid en ogen) bij pasgeboren baby's (tot 4 weken oud).

Benzylalcohol

SPRYCEL bevat 0,017 mg benzylalcohol in iedere ml orale suspensie.

Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Controleer patiënten jonger dan 3 jaar op ademhalingsproblemen.

SPRYCEL dient niet te worden gebruikt tijdens zwangerschap behalve als de klinische conditie van de vrouw behandeling met dasatinib vereist (zie rubriek 4.6). Adviseer patiënten die zwanger zijn, of dat kunnen worden over het mogelijke risico voor de foetus door dasatinib en de hulpstof benzylalcohol, die kan accumuleren in de tijd en metabole acidose kan veroorzaken.

Met voorzichtigheid gebruiken bij patiënten met verminderde lever- of nierfunctie, omdat benzylalcohol kan accumuleren in de tijd en metabole acidose kan veroorzaken.

Zwavedioxide (E220)

Kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en bronchospasmen veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Actieve stoffen die de plasmaconcentraties van dasatinib kunnen verhogen

Gegevens uit *in vitro*-onderzoeken wijzen erop dat dasatinib een CYP3A4-substraat is. Gelijktijdig gebruik van dasatinib en geneesmiddelen of stoffen die de werking van CYP3A4 kunnen remmen (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol, erythromycine, clarithromycine, ritonavir, telithromycine, grapefruitsap) kan de blootstelling aan dasatinib verhogen. Daarom wordt bij patiënten die behandeld worden met dasatinib, systemische toediening van een potente CYP3A4-remmer niet aangeraden (zie rubriek 4.2).

Bij klinisch relevante concentraties bedraagt de binding van dasatinib aan plasma-eiwitten ongeveer 96%, gebaseerd op *in vitro* gegevens. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om de interactie van dasatinib met andere eiwitgebonden geneesmiddelen te onderzoeken. De mogelijke verdringing en de klinische relevantie zijn onbekend.

Actieve stoffen die de plasmaconcentraties van dasatinib kunnen verlagen

Bij gebruik van dasatinib na dagelijkse toediening van 600 mg rifampicine, een potente inductor van CYP3A4, elke avond gedurende 8 dagen, bleek de AUC van dasatinib afgenomen te zijn met 82%. Ook andere geneesmiddelen die CYP3A4-induceren (zoals dexamethason, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of kruidenpreparaten die *Hypericum perforatum* (ook bekend als sint-janskruid) bevatten, kunnen het metabolisme verhogen en de plasmaconcentraties van dasatinib verlagen. Daarom wordt gelijktijdig gebruik van potente CYP3A4-inductoren en dasatinib niet aangeraden. Bij patiënten bij wie het gebruik van rifampicine of andere CYP3A4-inductoren geïndiceerd is, moeten andere geneesmiddelen met een kleinere inductiepotentie voor het enzym worden gebruikt. Gelijktijdig gebruik van dexamethason, een zwakke CYP3A4-inductor, met dasatinib is toegestaan; verwacht wordt dat de AUC van dasatinib afneemt met ongeveer 25% bij gelijktijdig gebruik met dexamethason. Dit is waarschijnlijk niet klinisch betekenisvol.

Histamine-2-antagonisten en protonpompremmers

Langdurige onderdrukking van de maagzuursecretie door H₂-antagonisten of protonpompremmers (zoals famotidine en omeprazol) zal de blootstelling aan dasatinib waarschijnlijk verminderen. In een onderzoek met enkele doses bij gezonde proefpersonen bleek toediening van famotidine, 10 uur voor een enkele dosis SPRYCEL, de blootstelling aan dasatinib te verminderen met 61%. In een onderzoek bij 14 gezonde proefpersonen bleek toediening van een enkele dosis van 100 mg SPRYCEL, 22 uur na een 4-daagse dosis van 40 mg omeprazol op 'steady state', de AUC van dasatinib te verminderen met 43% en de C_{max} met 42%. Bij patiënten die behandeld worden met SPRYCEL moet overwogen worden om antacida te gebruiken in plaats van H₂-antagonisten of protonpompremmers (zie rubriek 4.4).

Antacida

Niet-klinische gegevens tonen aan dat de oplosbaarheid van dasatinib afhankelijk is van de pH. Bij gezonde proefpersonen werd de AUC van een enkele dosis SPRYCEL met 55% en de C_{max} met 58% gereduceerd door gelijktijdig gebruik van aluminiumhydroxide/magnesiumhydroxide antacida en SPRYCEL. Als de antacida echter 2 uur voor toediening van een enkele dosis SPRYCEL werden gebruikt, traden er geen relevante veranderingen op in de concentraties van of de blootstelling aan dasatinib. Antacida mogen dus tot uiterlijk 2 uur vóór en ten minste 2 uur na toediening van SPRYCEL worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

Actieve stoffen waarvan de plasmaconcentraties kunnen veranderen onder invloed van dasatinib
Gelijktijdig gebruik van dasatinib en een CYP3A4-substraat kan de blootstelling aan het CYP3A4-substraat verhogen. In een studie met gezonde proefpersonen verhoogde een enkele dosis van 100 mg dasatinib de AUC en C_{max} van simvastatine, een bekend CYP3A4-substraat, met respectievelijk 20% en 37%. Het kan niet worden uitgesloten dat het effect groter is na meerdere dasatinib doseringen. Daarom moeten CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index (zoals astemizol, terfenadine, cisapride, pimozide, kinidine, bepridil of ergotalkaloïden [ergotamine, dihydroergotamine]) met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met dasatinib (zie rubriek 4.4).

In vitro-gegevens wijzen op een mogelijk risico op interactie met CYP2C8 substraten, zoals glitazonen

Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Zowel seksueel actieve mannen als vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptiemethodes gebruiken tijdens de behandeling.

Zwangerschap

Afgaande op ervaring met mensen, kan worden verwacht dat dasatinib aangeboren afwijkingen, waaronder neurale buisdefecten, en schadelijke farmacologische effecten op de foetus kan veroorzaken wanneer het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

SPRYCEL dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met dasatinib noodzakelijk maakt. Als SPRYCEL tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, moet de patiënt op de hoogte worden gesteld van het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Er zijn onvoldoende/beperkte gegevens beschikbaar over de afscheiding van dasatinib in humane of dierlijke moedermelk. Fysisch-chemische en beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens over dasatinib wijzen op afscheiding in de moedermelk, en een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten.

Het geven van borstvoeding zou moeten worden gestaakt tijdens behandeling met SPRYCEL.

Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, dienen blootstelling aan SPRYCEL poeder voor orale suspensie te vermijden.

Vruchtbaarheid

Uit dierstudies is gebleken dat de fertiliteit van mannelijke en vrouwelijke ratten niet werd beïnvloed door de behandeling met dasatinib (zie rubriek 5.3). Artsen en andere medische zorgverleners dienen mannelijke patiënten vanaf een bepaalde leeftijd te informeren over de mogelijke effecten van SPRYCEL op de fertiliteit en in deze informatie kan ook worden gewezen op de mogelijkheid om eventueel sperma op te slaan.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

SPRYCEL heeft weinig invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De patiënten moet worden uitgelegd dat zij tijdens behandeling met dasatinib last kunnen krijgen van bijwerkingen zoals duizeligheid en wazig zien. Daarom moet hen worden aangeraden om voorzichtig te zijn bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De gegevens die hieronder zijn weergegeven, geven de blootstelling aan SPRYCEL als enkelvoudig middel bij alle doseringen die zijn getest in klinische onderzoeken (n=2.900), waaronder 324 volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in chronische fase, 2.388 volwassen patiënten met imatinib-resistente of -intolerante CML of Ph+ ALL in de chronische of gevorderde fase en 188 pediatrische patiënten.

Bij 2.712 volwassen patiënten met CML in de chronische fase, CML in de gevorderde fase, of Ph+ ALL was de mediane duur van de behandeling 19,2 maanden (spreiding 0 tot 93,2 maanden). In een gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase, was de mediane duur van de behandeling ongeveer 60 maanden. De mediane duur van de behandeling bij 1.618 volwassen patiënten met CML in de chronische fase was 29 maanden (spreiding 0 tot 92,9 maanden). De mediane duur van de behandeling bij 1.094 patiënten met CML in de chronische fase of Ph+ ALL was 6,2 maanden (spreiding 0 tot 93,2 maanden). Onder 188 patiënten in pediatrische studies, was de mediane duur van de therapie 26,3 maanden (spreiding: 0 tot 99,6 maanden). In de subgroep van 130 pediatrische CML patiënten in de chronische fase die met SPRYCEL behandeld werden, was de mediane duur van de behandeling 42,3 maanden (spreiding 0,1 tot 99,6 maanden).

Het grootste gedeelte van de patiënten die met SPRYCEL werden behandeld, kreeg op enig moment last van bijwerkingen. Van de totale populatie van 2.712 met SPRYCEL behandelde volwassen patiënten ondervonden 520 (19%) bijwerkingen die aanleiding gaven tot stopzetting van de behandeling.

Het algehele veiligheidsprofiel van SPRYCEL in de pediatrische Ph+ CML-CP-populatie was vergelijkbaar met dat van de volwassen populatie, ongeacht de toedieningsvorm, met uitzondering van niet-gemelde pericardiale effusie, pleurale effusie, pulmonaal oedeem of pulmonale hypertensie in de pediatrische populatie. Van de 130 pediatrische patiënten met CML-CP die met SPRYCEL werden behandeld, kregen 2 (1,5%) last van bijwerkingen die leidden tot staken van de behandeling.

Tabel met een lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen, met uitzondering van afwijkende laboratoriumwaarden, werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met SPRYCEL als enkelvoudige therapie in klinische studies en en tijdens postmarketing-ervaring (tabel 5). Deze bijwerkingen worden gepresenteerd per orgaansysteemklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($> 1/10.000$, $< 1/1000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 5: Overzichtstabel van de bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	ontsteking (waaronder bacteriële, virale, schimmel-, niet-gespecificeerd)
<i>Vaak</i>	pneumonie (inclusief bacteriële, virale en schimmelpneumonie), ontstekingen/infecties van de bovenste luchtwegen, herpesvirusinfecties (waaronder cytomegalovirus - CMV), enterocolitis, sepsis (inclusief soms voorkomende gevallen met fatale afloop)
<i>Niet bekend</i>	hepatitis B-reactivering
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	beenmergsuppressie (inclusief anemie, neutropenie, trombocytopenie)
<i>Vaak</i>	febriele neutropenie
<i>Soms</i>	lymfadenopathie, lymfopenie
<i>Zelden</i>	aplasie van alleen de rode cellen

Immuunsysteemaandoeningen	
<i>Soms</i>	overgevoeligheid (inclusief erythema nodosum)
<i>Zelden</i>	anafylactische shock
Endocriene aandoeningen	
<i>Soms</i>	hypothyreoïdie
<i>Zelden</i>	hyperthyreoïdie, thyreoïditis
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
<i>Vaak</i>	eetluststoornissen ^a , hyperurikemie
<i>Soms</i>	tumorlyssyndroom, dehydratie, hypoalbuminerie, hypercholesterolemie
<i>Zelden</i>	diabetes mellitus
Psychische stoornissen	
<i>Vaak</i>	depressie, slapeloosheid
<i>Soms:</i>	angst, verwardheid, affectlabiliteit, afgenomen libido
Zenuwstelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	hoofdpijn
<i>Vaak</i>	neuropathie (waaronder perifere neuropathie), duizeligheid, dysgeusie, somnolentie
<i>Soms</i>	bloeding in het CZS ^{*b} , syncope, tremoren, amnesie, evenwichtsstoornissen
<i>Zelden</i>	cerebrovasculair accident, TIA (transient ischaemic attack), convulsies, oogzenuwontsteking, VIIde zenuwparalyse, dementie, ataxie
Oogaandoeningen	
<i>Vaak</i>	visusstoornissen (waaronder verstoorde visus, wazig zien en verminderde visuele scherpte), droge ogen
<i>Soms</i>	gezichtsvermogen afgenomen, conjunctivitis, fotofobie, verhoogd tranen van de ogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
<i>Vaak</i>	tinnitus
<i>Soms</i>	verlies van het gehoor, vertigo
Hartaandoeningen	
<i>Vaak</i>	congestief hartfalen/cardiale disfunctie ^{*c} , pericardiale effusie*, aritmie (inclusief tachycardie), palpitaties
<i>Soms</i>	myocardinfarct (inclusief fatale afloop)*, verlengd QT-interval op het elektrocardiogram*, pericarditis, ventriculaire aritmie (inclusief ventriculaire tachycardie), angina pectoris, cardiomegalie, abnormale T-golf elektrocardiogram, troponine verhoogd
<i>Zelden</i>	cor pulmonale, myocarditis, acuut coronair syndroom, hartstilstand, elektrocardiogram PR verlenging, coronair ziekte, pleuropericarditis
<i>Niet bekend</i>	boezemfibrilleren/boezemflutter
Bloedvataandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	bloedingen ^{*d}
<i>Vaak</i>	hypertensie, opvliegers
<i>Soms</i>	hypotensie, tromboflebitis, trombose
<i>Zelden</i>	diepe veneuze trombose, embolie, livedo reticularis
<i>Niet bekend</i>	trombotische microangiopathie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	pleurale effusie*, dyspneu
<i>Vaak</i>	longoedeem*, pulmonale hypertensie*, longinfiltraten, pneumonitis, hoesten
<i>Soms</i>	pulmonaire arteriële hypertensie, bronchospasmen, astma, chylothorax*
<i>Zelden</i>	longembolie, acuut respiratoir distress syndroom
<i>Niet bekend</i>	interstitiële longziekte
Maagdarmstelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	diarree, braken, misselijkheid, abdominale pijn
<i>Vaak</i>	gastro-intestinale bloeding*, colitis (inclusief neutropenische colitis), gastritis, slijmvliesontsteking (waaronder mucositis/stomatitis), dyspepsie, abdominale distensie, obstipatie, aandoening van de weke delen in de mond

<i>Soms</i>	pancreatitis (inclusief acute pancreatitis), ulcera in het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal, oesofagitis, ascites*, anale fissuren, dysfagie, gastro-oesofageale refluxziekte
<i>Zelden</i>	eiwitverlies bij maagdarmwandaandoening, ileus, anale fistels
<i>Niet bekend</i>	fatale gastro-intestinale bloeding*
Lever- en galaandoeningen	
<i>Soms</i>	hepatitis, cholecystitis, cholestase
Huid- en onderhuidaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	Huiduitslag ^c
<i>Vaak</i>	alopecia, dermatitis (waaronder eczeem), pruritus, acne, droge huid, urticaria, hyperhydrose
<i>Soms</i>	neutrofiele dermatose, fotosensitiviteit, pigmentatieafwijkingen, panniculitis, zweren van de huid, bulleuze aandoeningen, nagelafwijkingen, palmair-plantair erythrodysesthesiesyndroom, haarafwijking
<i>Zelden</i>	leukocytoclastische vasculitis, huidfibrose
<i>Niet bekend</i>	Stevens-Johnson-syndroom ^f
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	pijn aan skeletspierstelsel ^g
<i>Vaak</i>	artralgie, myalgie, spierzwakte, stijfheid van het skeletspierstelsel, spierspasme
<i>Soms</i>	rabdomyolyse, osteonecrose, ontsteking van de spieren, tendinitis, artritis
<i>Zelden</i>	vertraagde fusie van de epifyses ^h groeiachterstand ^h
Nier- en urinewegaandoeningen	
<i>Soms</i>	nierfunctie verminderd (inclusief nierfalen), frequent urineren, proteïnurie
<i>Niet bekend</i>	nefrotisch syndroom
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	
<i>Zelden</i>	abortus
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
<i>Soms</i>	gynecomastie menstruatiestoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
<i>Zeer vaak</i>	perifeer oedeem ⁱ , vermoeidheid, pyrexie, gezichtsoedeem ^j , rillingen
<i>Vaak</i>	astenie, pijn, pijn op de borst, gegeneraliseerd oedeem ^{*k} , rillingen
<i>Soms</i>	algemene malaise, andere oppervlakkige oedemen ^l
<i>Zelden</i>	loopstoornis
Onderzoeken	
<i>Vaak</i>	afname gewicht, toename gewicht
<i>Soms</i>	verhoogd creatinefosfokinase in het serum, verhoogd gamma-glutamyltransferase
Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties	
<i>Vaak</i>	contusie

^a Inclusief verminderde eetlust, snelle verzadiging, verhoogde eetlust.

^b Inclusief CZS-bloeding, cerebraal hematoom, cerebrale bloeding, extraduraal hematoom, intracraniale bloeding, bloedig CVA, subarachnoïdale bloeding, subduraal hematoom, en subdurale bloeding.

^c Inclusief verhoogd natriuretische peptide in de hersenen, ventriculaire disfunctie, disfunctie linker hartklep, disfunctie rechter hartklep, hartfalen, acuut hartfalen, chronisch hartfalen, congestief hartfalen, cardiomyopathie, congestieve cardiomyopathie, diastolische disfunctie, verlaagde ejectiefraction en ventriculair falen, linker ventriculair falen, rechter ventriculair falen en ventriculaire hypokinesie.

^d Met uitsluiting van maagdarm- en CZS-bloeding; deze bijwerkingen zijn vermeld onder respectievelijk de orgaanklasse maagdarmstelselaandoeningen en zenuwstelselaandoeningen.

^e Omvat geneesmiddelenexantheem, erytheem, erythema multiforme, erythroze, schilferende huiduitslag, gegeneraliseerd erytheem, genitale huiduitslag, warmte-uitslag, milia, miliaria, pustulaire psoriasis, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, folliculaire huiduitslag, gegeneraliseerde huiduitslag, maculaire huiduitslag, maculo-papulaire huiduitslag, papulaire huiduitslag, pruritische huiduitslag, pustulaire huiduitslag, vesiculaire huiduitslag, exfoliaties van de huid, huidirritatie, toxisch huidexantheem, urticaria vesiculosa en vasculitische huiduitslag.

^f In de postmarketingsetting zijn individuele gevallen van Stevens-Johnson-syndroom gemeld. Er kon niet bepaald worden of deze mucocutane bijwerkingen direct gerelateerd waren aan Sprycel of aan co-medicatie.

^g Pijn aan het skeletspierstelsel gemeld tijdens of na staken van de behandeling.

^h Frequentie gemeld als vaak in pediatrie studies.

ⁱ Zwaartekracht-oedeem, gelokaliseerd oedeem, perifeer oedeem.

^j Conjunctivaal oedeem, oog-oedeem; oogzwellings, ooglid-oedeem, gezichtsoedeem, lip-oedeem, maculair oedeem, mondoedeem, orbitaal oedeem, periorbitaal oedeem, gezichtszwellings.

^k Vochtovervulling, vochtretentie, maagarmoedeem, gegeneraliseerd oedeem, perifere zwelling, oedeem, oedeem vanwege hartziekte, perinefrische effusie, post-procedureel oedeem, visceraal oedeem.

^l Genitale zwelling, oedeem op incisieplaats, genitaal oedeem, penisoedeem, peniszwelling, scrotumoedeem, scrotumzwelling, teelbalzwelling, vulvovaginale zwelling.

* Voor aanvullende informatie, zie rubriek "Beschrijving van specifieke bijwerkingen"

Beschrijving van specifieke bijwerkingen

Beenmergsuppressie

Een behandeling met SPRYCEL kan gepaard gaan met anemie, neutropenie en trombocytopenie. Deze bijwerkingen komen eerder en frequenter voor bij patiënten met CML in een gevorderd stadium of Ph+ ALL dan bij patiënten met CML in de chronische fase (zie rubriek 4.4).

Bloedingen

Er is melding gemaakt van het optreden van bloedingen als bijwerking van het middel, variërend van petechiae tot graad 3 of 4 gastro-intestinale en CZS-bloedingen, bij patiënten die SPRYCEL gebruiken (zie rubriek 4.4).

Vochtretentie

Verschillende bijwerkingen zoals het ontstaan van pleurale effusie, ascites, longoedeem en pericardiale effusie met of zonder oppervlakkig oedeem kunnen worden aangeduid met de term "vochtretentie". Tijdens het onderzoek naar nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase werden na een follow-upduur van minimaal 60 aan werden dasatinib gerelateerde vochtretentiebijwerkingen vastgesteld waaronder pleurale effusie (28%), oppervlakkig oedeem (14%), pulmonale hypertensie (5%), gegeneraliseerd oedeem (4%) en pericardiale effusie (4%). Congestief hartfalen/cardiale disfunctie en longoedeem werden gemeld bij < 2% van de patiënten.

Het cumulatieve percentage van aan dasatinib gerelateerde pleurale effusie (alle graden) in de tijd was 10% na 12 maanden, 14% na 24 maanden, 19% na 36 maanden, 24% na 48 maanden en 28% na 60 maanden. In totaal hadden 46 met dasatinib behandelde patiënten terugkerende pleurale effusies. Zeventien patiënten ondervonden 2 afzonderlijke bijwerkingen, 6 hadden 3 bijwerkingen, 18 hadden 4 tot 8 bijwerkingen 5 hadden > 8 episodes van pleurale effusie.

De mediane duur tot de eerste aan dasatinib gerelateerde graad 1 of 2 pleurale effusie was 114 weken (spreiding: 4 tot 299 weken). Minder dan 10% van de patiënten met pleurale effusie had ernstige (graad 3 of 4) aan dasatinibgerelateerde pleurale effusies. De mediane duur tot het eerste voorval van graad 3 of meer aan dasatinib gerelateerde pleurale effusie was 175 weken (spreiding: 114 tot 274 weken). De mediane duur van de aan dasatinib gerelateerde pleurale effusie (alle graden) was 283 dagen (ca. 40 weken).

Pleurale effusie was meestal reversibel en kon worden behandeld door het staken van de SPRYCEL behandeling en het gebruik van diuretica of andere passende ondersteunende maatregelen (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Onder met dasatinib behandelde patiënten met geneesmiddelgerelateerde pleurale effusie (n = 73), werd bij 45 (62%) de doses onderbroken en bij 30 (41%) de doses verlaagd. Daarnaast kregen 34 (47%) diuretica, 23 (32%) corticosteroïden en 20 (27%) kregen zowel corticosteroïden als diuretica. Negen patiënten (12%) ondergingen therapeutische thoracentese. Zes procent van de met dasatinib behandelde patiënten staakten de behandeling vanwege geneesmiddelgerelateerde pleurale effusie.

Pleurale effusie had geen negatieve invloed op de respons van de patiënten. Van de met dasatinib behandelde patiënten met pleurale effusie bereikte 96% een cCCyR, 82% bereikt een MMR en 50% bereikt een MR4.5 ondanks de dosisonderbrekingen of dosisaanpassing.

Zie rubriek 4.4 voor verdere informatie omtrent patiënten met chronische fase CML en CML in vergevorderde fase of Ph+ ALL.

Gevallen van chylothorax zijn gemeld bij patiënten die zich presenteren met pleurale effusie.

Sommige gevallen van chylothorax verdwenen bij stopzetting, onderbreking of een dosisvermindering van dasatinib, maar in de meeste gevallen was aanvullende behandeling vereist.

Pulmonale arteriële hypertensie (PAH)

PAH (precapillaire pulmonale arteriële hypertensie bevestigd door middel van catheterisatie van de rechter hart helft) is gemeld in verband met behandeling met dasatinib. In deze gevallen werd PAH gemeld na het starten van de behandeling met dasatinib, waaronder na meer dan een jaar behandeling.

Patiënten waarbij PAH gemeld werd tijdens de behandeling met dasatinib werden vaak tegelijkertijd behandeld met andere geneesmiddelen, of hadden comorbiditeiten naast de onderliggende ziekte. Er zijn verbeteringen in hemodynamische en klinische parameters waargenomen in met dasatinib behandelde patiënten met PAH na beëindigen van de behandeling met dasatinib.

QT-verlenging

Tijdens de fase III-studie bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase had 1 patiënt die met SPRYCEL werd behandeld (< 1%) een QTcF van > 500 msec na een follow-upduur van minimaal 12 maanden (zie rubriek 4.4). Er werden geen nieuwe patiënten gemeld met QTcF > 500 msec na een follow-upduur van minimaal 60 maanden.

Tijdens 5 fase II-klinische onderzoeken bij 865 patiënten die resistent of intolerant waren voor een eerdere behandeling met imatinib en die werden behandeld met tweemaal daags 70 mg SPRYCEL werden op vooraf vastgestelde tijdstippen (bij het begin van en tijdens het onderzoek) ECG's gemaakt en centraal beoordeeld. Het QT-interval werd volgens de methode van Fridericia gecorrigeerd voor de hartfrequentie. In alle gevallen was op dag 8 na de toediening de gemiddelde afwijking ten opzichte van de uitgangswaarde in het QTcF-interval 4-6 msec, met een 95% bovenste betrouwbaarheidsinterval van < 7 msec. Bij de 2.182 patiënten die resistent of intolerant waren voor een eerdere behandeling met imatinib die tijdens klinische onderzoeken werden behandeld met SPRYCEL werd in 15 gevallen (1%) melding gemaakt van QTc-verlenging als bijwerking. Bij 21 patiënten (1%) was het QTcF > 500 msec (zie rubriek 4.4).

Cardiale bijwerkingen

Patiënten met risicofactoren of hartziekten in de voorgeschiedenis moeten nauwkeurig worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen die kunnen passen bij hartfalen en zij moeten dan worden onderzocht en gericht worden behandeld (zie rubriek 4.4).

Hepatitis B-reactivering

Hepatitis B-reactivering is gemeld in verband met zogenaamde BCR-ABL-TKI's (Bcr-abl-tyrosinekinaseremmers). In een aantal gevallen resulteerde dit in acuut leverfalen of fulminante hepatitis die leidde tot levertransplantatie of een fatale afloop (zie rubriek 4.4).

Tijdens het fase III-dosisoptimaliseringsonderzoek onder patiënten met CML in de chronische fase die resistent of intolerant waren voor een eerdere behandeling met imatinib (mediane behandelduur 30 maanden), was de incidentie van pleurale effusie en congestief hartfalen/cardiale disfunctie lager bij patiënten die behandeld werden met eenmaal daags 100 mg SPRYCEL dan bij patiënten die behandeld werden met tweemaal daags 70 mg SPRYCEL. Beenmergsuppressie werd eveneens minder frequent gerapporteerd bij behandelingsgroep met 100 mg eenmaal daags dosering (zie Afwijkende laboratoriumwaarden hieronder). De mediane duur van de behandeling in de behandelingsgroep met eenmaal daags 100 mg was 37 maanden (spreiding 1-91 maanden). Cumulatieve percentages van geselecteerde bijwerkingen die gemeld werden bij de aanbevolen startdosis van 100 mg eenmaal daags worden weergegeven in Tabel 6a.

Tabel 6a: Geselecteerde bijwerkingen gemeld tijdens een fase 3-dosisoptimaliseringsonderzoek (imatinibintolerant of -resistent CML in de chronische fase)^a

	Minimaal 2 jaar follow-up		Minimaal 5 jaar follow-up		Minimaal 7 jaar follow-up	
	Alle graden	Graad 3/4	Alle graden	Graad 3/4	Alle graden	Graad 3/4
Voorkeursterm	Procent (%) patiënten					
Diarree	27	2	28	2	28	2
Vochtretentie	34	4	42	6	48	7
Oppervlakkig oedeem	18	0	21	0	22	0
Pleurale effusie	18	2	24	4	28	5
Gegeneraliseerd oedeem	3	0	4	0	4	0
Pericardiale effusie	2	1	2	1	3	1
Pulmonale hypertensie	0	0	0	0	2	1
Bloeding	11	1	11	1	12	1
Gastro-intestinale bloeding	2	1	2	1	2	1

^a Fase 3 dosisoptimaliseringsonderzoekresultaten gemeld bij de populatie met de aanbevolen startdosis van 100 mg eenmaal daags (n = 165)

Tijdens het fase III-dosisoptimaliseringsonderzoek bij patiënten met CML in de gevorderde fase en Ph+ ALL was de mediane behandelduur van de behandeling 14 maanden voor CML in acceleratiefase, 3 maanden voor myeloïde blastaire CML, 4 maanden voor lymfoïde blastaire CML en 3 maanden voor Ph+ ALL. Geselecteerde bijwerkingen die werden gemeld bij de aanbevolen startdosis van 140 mg eenmaal daags worden weergegeven in Tabel 6b. Er werd eveneens een dosering van 70 mg tweemaal daags onderzocht. De dosering van 140 mg eenmaal daags vertoonde een vergelijkbaar werkzaamheidsprofiel met de dosering van 70 mg tweemaal daags, maar een beter veiligheidsprofiel.

Tabel 6b: Geselecteerde bijwerkingen gemeld tijdens fase III-dosisoptimaliseringsonderzoek: CML in de gevorderde fase en Ph+ ALL^a

	140 mg eenmaal daags n = 304	
	Alle graden	Graad 3/4
Voorkeursterm	Procent (%) patiënten	
Diarree	28	3
Vochtretentie	33	7
Oppervlakkig oedeem	15	< 1
Pleurale effusie	20	6
Gegeneraliseerd oedeem	2	0
Congestief hartfalen /cardiale disfunctie ^b	1	0
Pericardiale effusie	2	1
Pulmonaal oedeem	1	1
Bloeding	23	8
Gastro-intestinale bloeding	8	6

^a Fase 3 dosisoptimaliseringsonderzoekresultaten gemeld bij de populatie met de aanbevolen startdosis van 140 mg eenmaal daags (n = 304) bij de laatste onderzoeksfollow-up na 2 jaar.

^b Inclusief ventriculaire disfunctie, hartfalen, congestief hartfalen, cardiomyopathie, congestieve cardiomyopathie, diastolische disfunctie, verlaagde ejectiefractie en ventriculair falen.

Daarnaast waren er twee studies bij in totaal 161 pediatrische patiënten met Ph+ ALL, waarbij SPRYCEL toegediend werd in combinatie met chemotherapie. In de registratiestudie, kregen 106 pediatrische patiënten SPRYCEL in combinatie met chemotherapie in een continu doseerschema. In een ondersteunende studie kregen 35 van de 55 pediatrische patiënten SPRYCEL in combinatie met

chemotherapie in een discontinu doseerschema (twee weken op behandeling, gevolgd door één of twee weken zonder) en 20 kregen SPRYCEL in combinatie met chemotherapie in een continu doseerschema. Bij de 126 pediatrische Ph+ ALL-patiënten die behandeld waren met SPRYCEL in een continu doseerschema, was de mediane duur van de behandeling 23,6 maanden (spreiding 1,4 tot 33 maanden).

Van de 126 pediatrische Ph+ ALL patiënten met een continu doseerschema, hadden er 2 (1,6%) bijwerkingen die leidden tot staken van de behandeling. Bijwerkingen met een frequentie van $\geq 10\%$ gemeld in deze twee pediatrische studies bij patiënten die behandeld waren in een continu doseerschema zijn weergegeven in tabel 7. NB, pleurale effusie werd gemeld bij 7 (5,6%) patiënten in deze groep en is daarom niet opgenomen in de tabel.

Tabel 7: Bijwerkingen gemeld bij $>10\%$ van de pediatrische patiënten met Ph+ ALL die behandeld waren met SPRYCEL in een continu doseringsschema in combinatie met chemotherapie (n=126)^a

Bijwerking	Percentage (%) van de patiënten	
	Alle graden	Graad 3/4
Febriele neutropenie	27,0	26,2
Misselijkheid	20,6	5,6
Braken	20,6	4,8
Pijn in de buik	14,3	3,2
Diarree	12,7	4,8
Pyrexie	12,7	5,6
Hoofdpijn	11,1	4,8
Verminderde eetlust	10,3	4,8
Vermoeidheid	10,3	0

a In de registratiestudie kregen 24 van de in totaal 106 patiënten minstens één keer de poeder voor orale suspensie, 8 daarvan kregen uitsluitend de formulering van de poeder voor orale suspensie.

Afwijkende laboratoriumwaarden

Afwijkende laboratoriumwaarden

Tijdens het Fase III-onderzoek bij patiënten met een nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase die SPRYCEL gebruikten, werden na een follow-upduur van minimaal 12 maanden de volgende graad 3 of 4 afwijkingen bij laboratoriumonderzoek gemeld: neutropenie (21%), trombocytopenie (19%) en anemie (10%). Na een follow-upduur van minimaal 60 maanden waren de cumulatieve percentages van neutropenie, trombocytopenie en anemie respectievelijk 29%, 22% en 13%.

Bij met SPRYCEL behandelde patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase met graad 3 of 4 beenmergsuppressie trad meestal herstel op na korte dosisinterrupties en/of vermindering. Bij 1,6% van de patiënten werd de behandeling permanent gestaakt na een follow-upduur van minimaal 12 maanden. Na een follow-upduur van minimaal 60 maanden werd bij een cumulatief percentage van 2,3% van de patiënten de behandeling als gevolg van graad 3 of 4 myelosuppressie permanent gestaakt.

Bij patiënten met CML die resistent of intolerant waren voor een eerdere behandeling met imatinib waren cytopenieën (trombocytopenie, neutropenie en anemie) een consistente bevinding. Het voorkomen van cytopenieën was echter ook duidelijk afhankelijk van het stadium van de ziekte. De frequentie van graad 3 of 4 hematologische afwijkingen is weergegeven in Tabel 8.

Tabel 8: CTC graad 3/4 hematologische laboratoriumafwijkingen in klinische onderzoeken bij patiënten die resistent of intolerant waren voor een eerdere behandeling met imatinib^a

	Chronische fase (n= 165) ^b	Acceleratiefase (n= 157) ^c	Myeloïde blastaire crisis (n= 74) ^c	Lymfoïde blastaire crisis en Ph+ ALL (n= 168) ^c
Percentage (%) van de patiënten				
Hematologieparameters				
Neutropenie	36	58	77	76
Trombocytopenie	23	63	78	74
Anemie	13	47	74	44

^a Fase 3-dosisoptimaliseringsonderzoeksresultaten gemeld bij de onderzoeksfollow-up na 2 jaar.

^b CA180-034 onderzoeksresultaten van aanbevolen startdosis van 100 mg eenmaal daags.

^c CA180-035 onderzoeksresultaten van aanbevolen startdosis van 140 mg eenmaal daags.

CTC graden: neutropenie (Graad 3 $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$, Graad 4 $< 0,5 \times 10^9/l$); trombocytopenie (Graad 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, Graad 4 $< 25 \times 10^9/l$); anemie (hemoglobine Graad 3 $\geq 65 - < 80$ g/l, Graad 4 < 65 g/l).

Cumulatieve graad 3 of 4 cytopenieën onder patiënten die werden behandeld met 100 mg eenmaal daags waren vergelijkbaar na 2 en 5 jaar waaronder: neutropenie (35% versus 36%), trombocytopenie (23% versus 24%) en anemie (13% versus 13%).

Bij patiënten met 3e of 4e-graads beenmergsuppressie trad meestal herstel op na korte dosisinterrupties en/of vermindering van de dosering. Bij 5% van de patiënten werd de behandeling gestaakt. Bij de meeste patiënten kon de behandeling worden voortgezet zonder verdere verschijnselen van beenmergsuppressie.

Biochemische afwijkingen

Tijdens het onderzoek naar nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase werd bij 4% van de met SPRYCEL behandelde patiënten graad 3 of 4 hypofosfatemie vastgesteld, en graad 3 of 4 toename van de concentratie van transaminasen, creatinine en bilirubine bij $\leq 1\%$ na een follow-upduur van minimaal 12 maanden. Na een follow-up duur van minimaal 60 maanden was het cumulatieve percentage van graad 3 of 4 hypofosfatemie 7%, graad 3 of 4 stijging van creatinine en bilirubine was 1% en graad 3 of 4 toename van transaminases bleef 1%. In geen enkel geval werd de behandeling met SPRYCEL gestaakt wegens afwijkingen in deze biochemische laboratoriumparameters.

Follow-up van 2 jaar

Verhoging van transaminasen of bilirubine graad 3 of 4 werd gemeld bij 1% van de patiënten in de chronische fase van CML (resistent of intolerant voor imatinib), maar de verhogingen werden met hogere frequentie van 1 tot 7% gemeld bij patiënten met gevorderde fase CML en Ph+ ALL. De behandeling bestond meestal uit dosisreductie of dosisinterruptie. Tijdens het fase III-dosisoptimaliseringsonderzoek bij patiënten met CML in de chronische fase, werden graad 3 of 4 verhogingen van transaminasen of bilirubine gemeld bij $\leq 1\%$ van de patiënten; een vergelijkbare lage incidentie in de vier behandelgroepen. Bij het fase III dosisoptimaliseringsonderzoek bij patiënten met gevorderde fase CML en Ph+ ALL werden graad 3 of 4 verhogingen van transaminasen of bilirubine gemeld bij 1% tot 5% van de patiënten over de volledig behandelde groep.

Ongeveer 5% van de patiënten met normale uitgangswaarden die behandeld werden met SPRYCEL, hadden op enig moment in de loop van het onderzoek een graad 3 of 4 voorbijgaande hypocalciëmie. In het algemeen traden er geen klinische symptomen van een verlaagde calciumconcentratie op. Patiënten met graad 3 of 4 hypocalciëmie herstelden vaak met orale calciumsuppletie. Graad 3 of 4 hypocalciëmie, hypokaliëmie en hypofosfatemie werden gemeld bij patiënten in alle fasen van CML maar werden met een verhoogde frequentie gemeld bij patiënten met myeloïde of lymfoïde blasten crisis CML en Ph+ ALL. Bij patiënten in de chronische fase CML werden 3e of 4e-graads verhogingen in creatinine gemeld bij $< 1\%$ met een toegenomen frequentie van 1 tot 4% bij patiënten in de gevorderde fase CML.

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van SPRYCEL toegediend als enkelvoudig middel bij pediatrische patiënten met Ph+ CML-CP was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

Het veiligheidsprofiel van Sprycel toegediend in combinatie met chemotherapie bij pediatrische patiënten met Ph+ ALL was consistent met het bekende veiligheidsprofiel van Sprycel bij volwassenen en het verwachte effect van chemotherapie, met uitzondering van een lager percentage pleurale effusie vergeleken met volwassen patiënten.

In pediatrische CML studies was het percentage laboratoriumafwijkingen consistent met het bekende profiel voor laboratorium parameters bij volwassenen.

In de pediatrische ALL-studies, waren de percentages van laboratoriumafwijkingen consistent met het bekende profiel voor laboratoriumparameters bij volwassenen, binnen de context van een acute leukemiepatiënt die behandeld wordt met een background-chemotherapie-regime.

Speciale populaties

Hoewel het veiligheidsprofiel van SPRYCEL bij ouderen vergelijkbaar is met dat bij de jongere populatie, hebben patiënten van 65 jaar en ouder meer kans op vaak gemelde bijwerkingen zoals vermoeidheid, pleurale effusie, dyspneu, hoesten, lage gastro-intestinale bloedingen en eetluststoornissen en meer kans op minder vaak gemelde bijwerkingen zoals een opgeblazen buik, duizeligheid, pericardiale effusie, congestief hartfalen en gewichtsverlies en dienen zij zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De ervaring met overdosering van SPRYCEL tijdens klinisch onderzoek is beperkt tot incidentele gevallen. De hoogste overdosering van 280 mg per dag gedurende één week is beschreven bij twee patiënten en in beide gevallen trad een significante daling van het aantal trombocyten op. Aangezien dasatinib geassocieerd wordt met een graad 3 of 4 beenmergsuppressie (zie rubriek 4.4), dienen patiënten die meer dan de aanbevolen dosis innemen zorgvuldig te worden gecontroleerd op beenmergsuppressie en zonodig ondersteunend behandeld te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastisch middel en proteïnekinaseremmer, ATC-code: L01EA02

Farmacodynamische effecten

Dasatinib remt de werking van het BCR-ABL-kinase, de kinases van de SRC-familie en een aantal andere geselecteerde oncogenetische kinases zoals c-KIT, ephrin (EPH) receptorkinases en PDGFβ-receptor. Dasatinib is een potente, subnanomolaire remmer van BCR-ABL-kinase met potentie bij een concentratie van 0,6 0,8 nM. Het bindt zich aan zowel de inactieve als de actieve vormen van het BCR-ABL-enzym.

Werkingsmechanisme

In vitro is dasatinib werkzaam in de leukemische cellijnen die representatief zijn voor varianten van imatinibgevoelige en -resistente ziekte. Deze niet-klinische onderzoeken tonen aan dat de

werkzaamheid van dasatinib niet wordt belemmerd door imatinibresistentie ten gevolge van BCR-ABL-overexpressie, BCR-ABL-kinase domeinmutaties, activering van alternatieve signaalroutes via de kinases van de SRC-familie (LYN, HCK) en overexpressie van de genen voor multidrug resistentie. Dasatinib remt ook de kinases van de SRC-familie bij subnanomolaire concentraties.

In los van elkaar staande experimenten met knaagdiermodellen van CML *in vivo*, voorkwam dasatinib de progressie van chronische CML naar de blastaire crisis en verlengde het de overleving van muizen waarbij van patiënten afkomstige CML-cellijnen op verschillende plaatsen, waaronder het centrale zenuwstelsel, geïmplant werden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In het fase I-onderzoek werden hematologische en cytogenetische responsen waargenomen in alle fasen van CML en bij Ph+ ALL bij de eerste 84 behandelde patiënten die gedurende 27 maanden werden gevolgd. De responsen waren duurzaam in alle fasen van CML en Ph+ ALL.

Vier klinische, enkelarmige, ongecontroleerde, open-label fase II-onderzoeken werden uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van dasatinib vast te stellen bij patiënten met CML in chronische fase, acceleratiefase of myeloïde blastaire fase, die resistent waren tegen imatinib of dit niet konden verdragen. Eén gerandomiseerd, niet-vergelijkend onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten in de chronische fase die niet reageerden op de initiële behandeling met 400 of 600 mg imatinib. De startdosering van dasatinib was 70 mg tweemaal daags. Dosisaanpassingen waren toegestaan voor het verbeteren van de werkzaamheid of ter voorkoming van toxiciteit (zie rubriek 4.2).

Twee gerandomiseerde, open-label fase III-onderzoeken zijn uitgevoerd om de werkzaamheid te vergelijken van eenmaal daags toegediend dasatinib en tweemaal daags toegediend dasatinib. Daarnaast werd een open-label, gerandomiseerd, vergelijkend fase III-onderzoek uitgevoerd bij volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase.

De werkzaamheid van dasatinib werd vastgesteld aan de hand van de frequentie waarmee een hematologische en cytogenetische respons optrad.

De duurzaamheid van de respons en geschatte overlevingsfrequentie leveren aanvullend bewijs voor het klinisch voordeel van dasatinib.

In totaal werden tijdens klinische studies 2712 patiënten geëvalueerd; 23% van deze patiënten was 65 jaar of ouder en 5% 75 jaar of ouder.

CML in de chronische fase nieuw gediagnosticeerd

Bij volwassen patiënten met een nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase werd een internationaal open-label, multicenter, gerandomiseerd, vergelijkend fase III-onderzoek uitgevoerd. De patiënten werden gerandomiseerd voor het krijgen van eenmaal daags 100 mg SPRYCEL of eenmaal daags 400 mg imatinib. Het primaire eindpunt was de frequentie van bevestigde, complete cytogenetische responses (cCCyR) binnen 12 maanden. Secundaire eindpunten omvatten de duur van de cCCyR (maat voor de duurzaamheid van de respons), de tijd tot het optreden van de cCCyR, de frequentie van Major Molecular Response (MMR), de tijd tot het optreden van een MMR, de progressie-vrije overleving (progression free survival, PFS) en de totale overleving (overall survival, OS). Andere relevante resultaten wat betreft de werkzaamheid omvatten de CCyR en de frequentie van de complete moleculaire respons (CMR). Het onderzoek is gaande.

In totaal werden 519 patiënten gerandomiseerd voor een behandeling: 259 voor SPRYCEL en 260 voor imatinib. De uitgangskarakteristieken in de twee behandelgroepen waren goed vergelijkbaar, zowel wat betreft de leeftijd (de mediane leeftijd in de SPRYCEL groep was 46 jaar en in de imatinibgroep 49 jaar, terwijl respectievelijk 10% en 11% van de patiënten ouder was dan 65 jaar), het geslacht (respectievelijk 44% en 37% vrouwen) als het ras (respectievelijk 51% en 55% blank en 42% en 37% Aziatisch). Bij het begin van het onderzoek was de verdeling van de Hasfordscores in de met SPRYCEL en imatinib behandelde groepen vergelijkbaar (respectievelijk laag risico: 33% en 34%; middelmatig risico: 48% en 47%; hoog risico: 19% en 19%).

Na een follow-upduur van minimaal 12 maanden kreeg 85% van de patiënten die waren gerandomiseerd voor SPRYCEL en 81% van de patiënten die waren gerandomiseerd voor imatinib

nog steeds de eerstelijnsbehandeling. Bij 3% van de met SPRYCEL behandelde patiënten en bij 5% van de met imatinib behandelde patiënten werd de behandeling binnen 12 maanden gestaakt wegens progressie van de ziekte.

Na een follow-upduur van minimaal 60 maanden kreeg 60% van de patiënten die waren gerandomiseerd voor SPRYCEL en 63% van de patiënten die waren gerandomiseerd voor imatinib nog steeds de eerstelijnsbehandeling. Bij 11% van de SPRYCEL behandelde patiënten en bij 14% van de met imatinib behandelde patiënten werd de behandeling binnen 60 maanden gestaakt wegens progressie van de ziekte.

De resultaten wat betreft de werkzaamheid zijn vermeld in Tabel 9. Een statistisch significant groter deel van de patiënten uit de SPRYCEL groep bereikte gedurende de eerste 12 maanden van de behandeling een cCCyR, vergeleken met de patiënten uit de imatinibgroep. De werkzaamheid van SPRYCEL werd steeds aangetoond in verschillende subgroepen (uitgesplitst naar leeftijd, geslacht en Hasfordscore bij het begin van het onderzoek).

Tabel 9: Werkzaamheidsresultaten van een fase 3-onderzoek bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase

	SPRYCEL n= 259	imatinib n= 260	p-waarde
	Responspercentage (95% BI)		
Cytogenetische respons			
 binnen 12 maanden			
cCCyR ^a	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1-71,9)	p< 0,007*
CCyR ^b	85,3% (80,4-89,4)	73,5% (67,7-78,7)	—
 binnen 24 maanden			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	—
CCyR ^b	87,3%	82,3%	—
 binnen 36 maanden			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	—
CCyR ^b	88,0%	83,5%	—
 binnen 48 maanden			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	—
CCyR ^b	87,6%	83,8%	—
 binnen 60 maanden			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	—
CCyR ^b	88,0%	83,8%	—
Major moleculaire respons^c			
12 maanden	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p< 0,00003*
24 maanden	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	—
36 maanden	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	—
48 maanden	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	—
60 maanden	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p = 0,0021
	Hazard ratio (HR)		
	binnen 12 maanden (99.99% BI)		
Tijd tot cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Tijd tot MMR	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
Duurzaamheid van de cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
	binnen 24 maanden (95% BI)		
Tijd tot cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		—
Tijd tot MMR	1,69 (1,34-2,12)		—
Duurzaamheid van cCCyR	0,77 (0,55-1,10)		—
	binnen 36 maanden (95% BI)		
Tijd tot cCCyR	1,48 (1,22-1,80)		—
Tijd tot MMR	1,59 (1,28-1,99)		—
Duurzaamheid van de cCCyR	0,77 (0,53-1,11)		—
	binnen 48 maanden (95% BI)		
Tijd tot cCCyR	1,45 (1,20-1,77)		—
Tijd tot MMR	1,55 (1,26-1,91)		—
Duurzaamheid van de cCCyR	0,81 (0,56-1,17)		—
	binnen 60 maanden (95% BI)		
Tijd tot cCCyR	1,46 (1,20-1,77)		p = 0,0001
Tijd tot MMR	1,54 (1,25-1,89)		p < 0,0001
Duurzaamheid van de cCCyR	0,79 (0,55-1,13)		p = 0,1983

^a Bevestigde complete cytogenetische respons (cCCyR) wordt gedefinieerd als een respons die op twee opeenvolgende tijdstippen (met minimaal 28 dagen tussenruimte) wordt waargenomen.

^b Complete cytogenetische respons (CCyR) is gebaseerd op een enkel cytogenetisch onderzoek van het beenmerg.

^c Major Moleculaire Respons (op elk moment) wordt gedefinieerd als een BCR-ABL-ratio van ≤ 0,1% in perifere bloedmonsters, gestandaardiseerd naar de Internationale schaal. Dit zijn cumulatieve percentages die de minimale follow-up weergeven van de gespecificeerde tijdsduur.

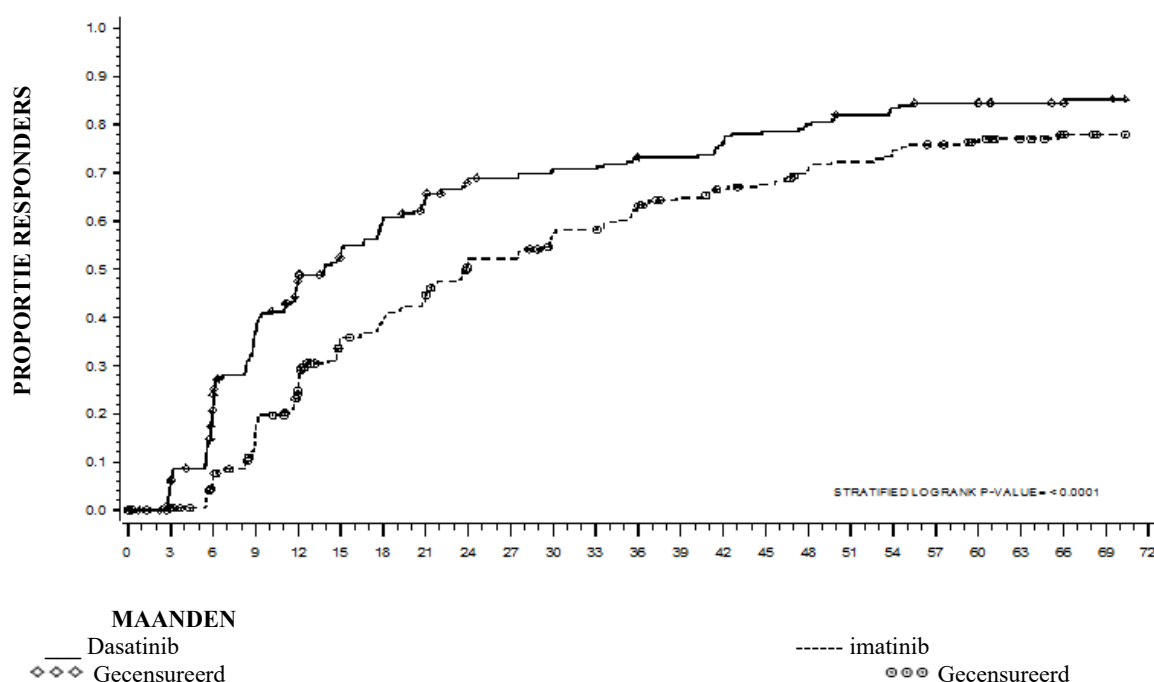
*Gecorrigeerd voor Hasfordscore en wijzend op een statistisch significante uitkomst op een vooraf gedefinieerd significantieniveau.

BI = betrouwbaarheidsinterval

Na een follow-upduur van 60 maanden was de mediane tijd tot cCCyR bij patiënten met een bevestigde CCyR 3,1 maanden in de SPRYCEL groep en 5,8 maanden in de imatinibgroep. De mediane tijd tot MMR na een follow-upduur van 60 maanden bij patiënten met een MMR was 9,3 maanden in de SPRYCEL groep en 15,0 maanden in de imatinibgroep. Deze resultaten zijn consistent met de resultaten gezien bij 12, 24 en 36 maanden.

De tijd tot MMR is grafisch weergegeven in Figuur 1. De tijd tot MMR was consistent korter bij met dasatinib behandelde patiënten in vergelijking met patiënten die behandeld werden met imatinib.

Figuur 1: Kaplan-Meier schatting van de tijd tot Major Moleculaire Respons (MMR)



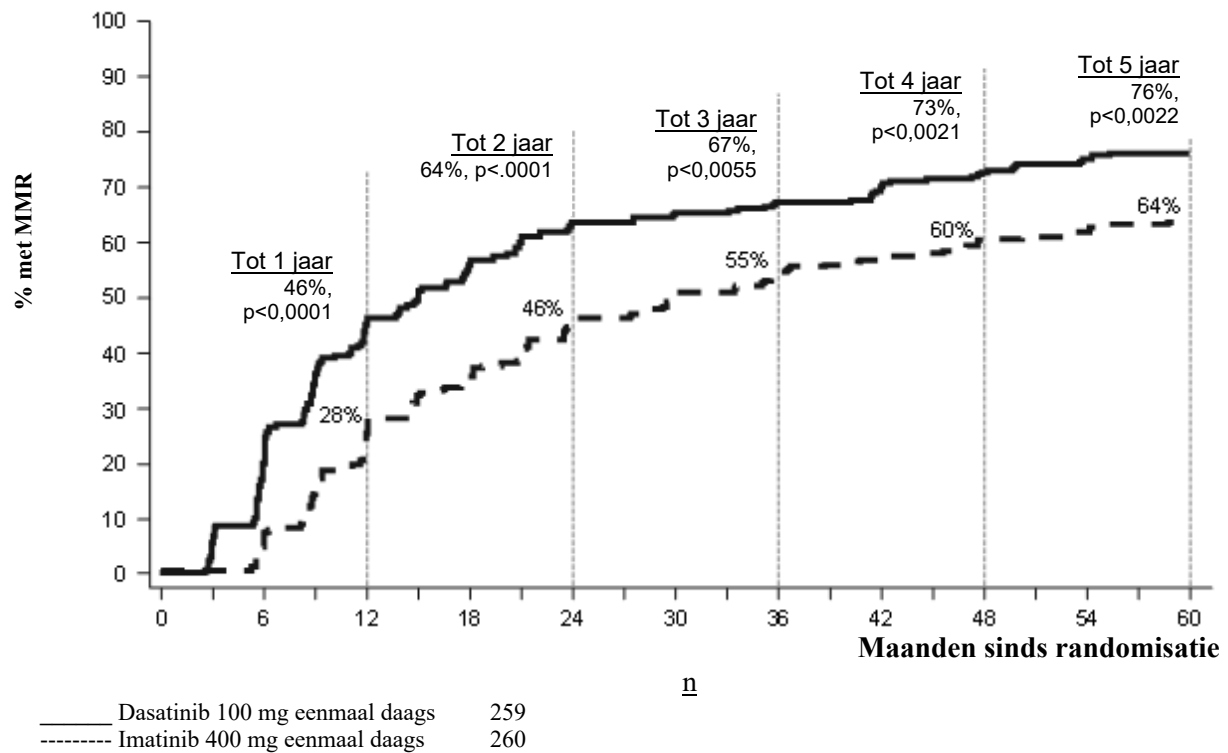
GROEP	# RESPONDERS / # GERANDOMISEERD	HAZARD RATIO (95% BI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib t.o.v. imatinib		1,54 (1,25 - 1,89)

De frequentie van cCCyR in de met SPRYCEL en de met imatinib behandelde groep na 3 maanden (resp. 54% en 30%), 6 maanden (resp. 70% en 56%), 9 maanden (resp. 75% en 63%), 24 maanden (80% en 74%), 36 maanden (83% en 77%), 48 maanden (83% en 79%) en 60 maanden (83% en 79%) voldeden aan het primaire eindpunt. De frequentie van MMR in de met SPRYCEL en de met imatinib behandelde groep na 3 maanden (resp. 8% en 0,4%), 6 maanden (resp. 27% en 8%), 9 maanden (resp. 39% en 18%), 12 maanden (resp.

46% en 28%), 24 maanden (64% en 46%), 36 maanden (67% en 55%), 48 maanden (73% en 60%) en 60 maanden (76% en 64%) voldeden eveneens aan het primaire eindpunt.

MMR percentages per specifiek tijdstip worden grafisch weergegeven in Figuur 2. Percentages MMR waren consistent hoger bij met dasatinib behandelde patiënten in vergelijking met patiënten die behandeld werden met imatinib.

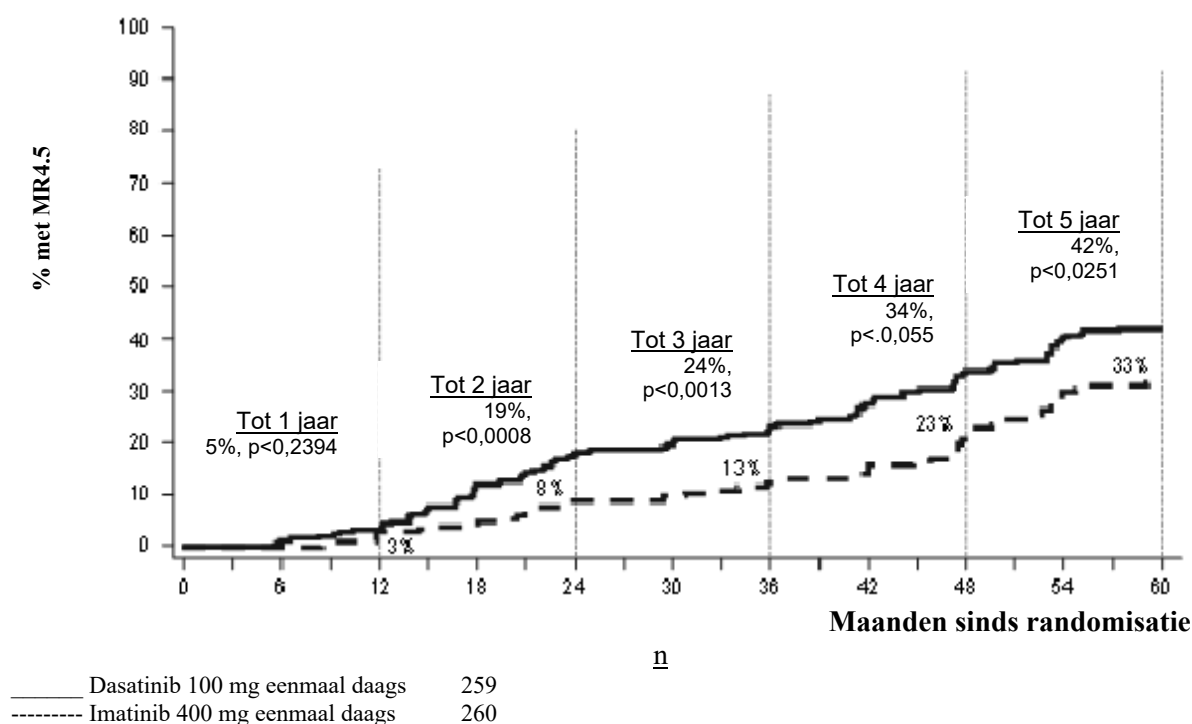
Figuur 2: MMR percentages in de tijd - Alle gerandomiseerde patiënten in een fase 3-studie bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met CML in een chronische fase



Het gedeelte van de patiënten dat BCR-ABL ratio van $\leq 0,01\%$ (4 log afname) bereikte was op elk moment hoger in de met SPRYCEL behandelde groep dan de met imatinib behandelde groep (54,1% versus 45%). Het gedeelte van de patiënten dat BCR-ABL ratio bereikte van $\leq 0,0032\%$ (4,5 log afname) was op elk moment hoger in de met SPRYCEL behandelde groep dan de met imatinib behandelde groep (44% versus 34%).

MR4.5-percentages in de tijd worden grafische weergegeven in Figuur 3. Percentages MR4.5 in de tijd waren consistent hoger bij met dasatinib behandelde patiënten in vergelijking met patiënten die behandeld werden met imatinib.

Figuur 3: MR4.5-percentages in de tijd - Alle gerandomiseerde patiënten in een fase 3-studie bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met CML in de chronische fase



Het percentage van MMR op elk moment in iedere risico groep, vastgesteld door de Hasfordscore, was hoger in de met SPRYCEL behandelde groep dan de met imatinib behandelde groep (respectievelijk: laag risico: 90% en 69%; middelmatig risico: 71% en 65%; hoog risico: 67% en 54%).

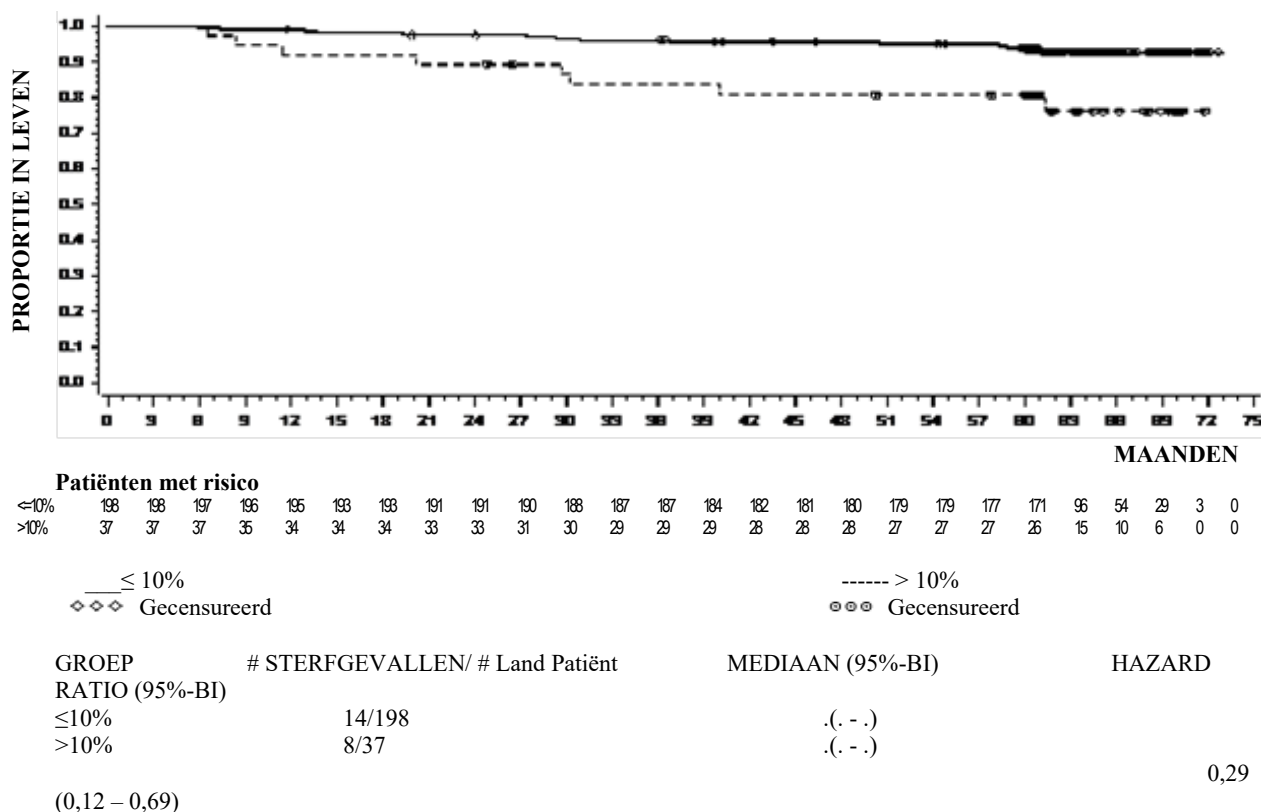
In een aanvullende analyse bereikten meer met dasatinib behandelde patiënten (84%) vroeg moleculaire respons (gedefinieerd als BCR-ABL spiegels $\leq 10\%$ na 3 maanden) dan met imatinib behandelde patiënten (64%). Patiënten die vroeg moleculaire respons bereikten, hadden een lager risico op transformatie, een hogere frequentie van progressievrije overleving (PFS) en een hogere frequentie van algehele overleving (OS), zoals te zien is in tabel 10.

Tabel 10: Dasatinib-patiënten met BCR-ABL $\leq 10\%$ en $> 10\%$ na 3 maanden

Dasatinib N = 235	Patiënten met BCR-ABL $\leq 10\%$ na 3 maanden	Patiënten met BCR-ABL $> 10\%$ na 3 maanden
Aantal patiënten (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformatie bij patiënten met mijlpaal na 60 maanden, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Frequentie van PFS na 60 maanden (95% BI)	92,0% (89,6, 95,2)	73,8% (52,0, 86,8)
Frequentie van OS na 60 maanden (95% BI)	93,8% (89,3, 96,4)	80,6% (63,5, 90,2)

Het OS-percentages per specifiek tijdstip is grafisch weergegeven in Figuur 4. Het OS-percentages was consistent hoger bij met dasatinib behandelde patiënten die een BCR-ABL-niveau $\leq 10\%$ bereikten bij 3 maanden, dan bij patiënten voor wie dit niet het geval was.

Figuur 4: Landmark Plot voor totale overleving (OS) voor dasatinib bij BCR-ABL-niveau ($\leq 10\%$ of $> 10\%$) bij 3 maanden in een fase 3-studie bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met CML in de chronische fase



Ziekteprogressie was gedefinieerd als een toename van het aantal witte bloedcellen ondanks een gerichte therapeutische behandeling, vermindering van CHR, gedeeltelijke CyR of CCyR, progressie naar de geaccelereerde of de blastaire fase, of overlijden. De geschatte PFS-frequentie na 60 maanden was voor zowel de met dasatinib als de met imatinib behandelde groep 88,9% (BI: 84% - 92,4%). Transformatie naar de geaccelereerde of de blastaire fase na 60 maanden vond plaats bij minder met dasatinib behandelde patiënten (n = 8; 3%) dan met imatinib behandelde patiënten (n = 15; 5,8%). De geschatte overlevingsfrequentie na 60 maanden was voor de met dasatinib en met imatinib behandelde patiënten respectievelijk 90,9% (BI: 86,6%-93,8%) en 89,6% (BI: 85,2%-92,8%). Er was geen verschil in OS (HR 1,01, 95% BI: 0,58-1,73, p = 0,9800) en PFS (HR 1,00, 95% BI: 0,58-1,72, p = 0,9998) tussen dasatinib en imatinib.

Bij patiënten bij wie progressie van de ziekte werd gemeld of waarbij de behandeling met dasatinib of imatinib werd gestaakt, werd BCR-ABL-sequencing uitgevoerd op bloedmonsters van patiënten indien deze beschikbaar waren. In beide behandelarmen werden vergelijkbare mutatiepercentages gevonden. De mutaties die werden gevonden bij de met dasatinib behandelde patiënten waren T315I, F317I/L en V299L. Een ander spectrum van mutaties werd gevonden in de imatinibbehandelarm. Op basis van *in-vitro*gegevens lijkt dasatinib niet werkzaam te zijn tegen de T315I mutatie.

CML in de chronische fase resistentie tegen of intolerantie voor een eerdere behandeling met imatinib

Twee klinische onderzoeken werden uitgevoerd bij patiënten die resistent of intolerant waren voor imatinib; het primaire eindpunt voor werkzaamheid in deze onderzoeken was de uitgebreide cytogenetische respons (MCyR).

Studie 1

Een open-label, gerandomiseerd, niet-vergelijkend multicenter onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten die niet reageerden op de initiële behandeling met 400 of 600 mg imatinib. Zij werden gerandomiseerd (2:1) in groepen die behandeld werden met dasatinib (70 mg tweemaal daags) of imatinib (400 mg tweemaal daags). Crossover naar de andere behandelarm werd toegestaan als de

patiënt verschijnselen had van ziekteprogressie of intolerantie die niet behandeld kon worden met aanpassing van de dosering. Het primaire eindpunt was MCyR na 12 weken. Van 150 patiënten zijn resultaten beschikbaar: 101 patiënten werden gerandomiseerd naar dasatinib en 49 naar imatinib (alle imatinib-resistent). De mediane tijd van diagnose tot randomisatie was 64 maanden in de dasatinib-groep en 52 maanden in de imatinib-groep. Alle patiënten werden uitgebreid voorbehandeld.

Voorafgaande complete hematologische respons (CHR) op imatinib werd bereikt bij 93% van de totale patiëntenpopulatie. Een voorafgaande MCyR op imatinib werd bereikt bij respectievelijk 28% en 29% van de patiënten in de dasatinib- en imatinib-armen.

De mediane behandelduur was 23 maanden voor dasatinib (44% van de patiënten wordt tot nu toe al meer dan 24 maanden behandeld) en 3 maanden voor imatinib (10% van de patiënten wordt tot nu toe al meer dan 24 maanden behandeld). Drieënnegentig procent van de patiënten in de dasatinib-arm en 82% van de patiënten in de imatinib-arm bereikte een CHR voorafgaand aan de crossover.

Na 3 maanden kwam in de dasatinib-arm vaker een MCyR (36%) voor dan in de imatinib-arm (29%). Opmerkelijk was dat 22% van de patiënten in de dasatinib-arm een complete cytogenetische respons (CCyR) had, tegen slechts 8% in de imatinib-arm. Met een langere behandeling en follow-up (mediaan van 24 maanden), werd MCyR bereikt bij 53% van de patiënten die behandeld werd met dasatinib (CCyR bij 44%) en bij 33% van de patiënten die behandeld werd met imatinib (CCyR bij 18%) voorafgaand aan de crossover. Onder de patiënten die voorafgaand aan het onderzoek 400 mg imatinib hadden gekregen, werd MCyR bereikt bij 61% van de patiënten in de dasatinib-arm en bij 50% in de imatinib-arm.

Gebaseerd op de Kaplan-Meier-schatting was het deel van de patiënten die MCyR gedurende 1 jaar behielden 92% (95% BI: [85%-100%]) voor dasatinib (CCyR 97%, 95% BI: [92%-100%]) en 74% (95% BI: [49%-100%]) voor imatinib (CCyR 100%). Het deel van de patiënten die MCyR gedurende 18 maanden behield was 90% (95% BI: [82%-98%]) voor dasatinib (CCyR 94%, 95% BI: [87%-100%]) en 74% (95% BI: [49%-100%]) voor imatinib (CCyR 100%).

Gebaseerd op de Kaplan-Meier-raming was het deel van de patiënten met progressievrije overleving (PFS) gedurende 1 jaar 91% (95% BI: [85%-97%]) voor dasatinib en 73% (95% BI: [54%-91%]) voor imatinib. Het deel van de patiënten met PFS na 2 jaar was 86% (95% BI: [78%-93%]) voor dasatinib en 65% (95% BI: [43%-87%]) voor imatinib.

Bij totaal 43% van de patiënten in de dasatinib-arm en 82% in de imatinib-arm mislukte de behandeling. Een mislukking was gedefinieerd als ziekteprogressie of crossover naar de andere behandelarm (geen respons, intolerantie voor de onderzoeksmedicatie, etc.).

De frequentie van MMR (gedefinieerd als BCR-ABL/mRNA $\leq 0,1\%$ bij realtime kwantitatieve-PCR in perifere bloedmonsters) voorafgaand aan de crossover was 29% voor dasatinib en 12% voor imatinib.

Studie 2

Een open-label, enkelarmig, multicenter onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten die resistent of intolerant waren voor imatinib (d.w.z. patiënten die een significante toxiciteit ondervonden tijdens de behandeling met imatinib welke verdere behandeling uitsloot).

In totaal 387 patiënten kregen dasatinib 70 mg tweemaal daags (288 resistent en 99 intolerant). De mediane tijd van diagnose tot aanvang van de behandeling was 61 maanden. Het merendeel van de patiënten (53%) was daarvoor al gedurende meer dan 3 jaar behandeld met imatinib. De meeste resistente patiënten (72%) kregen imatinib doseringen hoger dan 600 mg. 35% van de patiënten had naast imatinib ook eerder cytotoxische chemotherapie ondergaan, 65% was eerder behandeld met interferon en 10% had in het verleden een stamceltransplantatie ondergaan. Achtendertig procent van de patiënten had baselinemutaties waarvan bekend is dat ze resistentie tegen imatinib kunnen veroorzaken. De mediane behandelduur met dasatinib was 24 maanden, waarbij 51% van de patiënten tot nu toe al langer dan 24 maanden behandeld wordt. De resultaten op het gebied van de werkzaamheid worden samengevat in Tabel 11. MCyR werd bereikt bij 55% van de imatinib-resistente patiënten en bij 82% van de imatinib-intolerante patiënten. In een follow-up van minimaal 24 maanden hadden 21 van de 240 patiënten die een MCyR had bereikt progressie van het ziektebeeld en bereikten zij de mediane duur van de MCyR niet.

Gebaseerd op de Kaplan-Meier schatting behield 95% (95% BI: [92%-98%]) van de patiënten MCyR gedurende 1 jaar en 88% (95% BI: [83%-93%]) behield MCyR gedurende 2 jaar. Het deel van de patiënten die CCyR gedurende 1 jaar behield was 97% (95% BI: [94%-99%]) en gedurende 2 jaar was het deel 90% (95% BI: [86%-95%]). Tweeënvijftig procent van de imatinib-resistente patiënten zonder voorafgaand MCyR op imatinib (n= 188) bereikte een MCyR met dasatinib.

Er waren 45 verschillende BCR-ABL mutaties bij 38% van de patiënten, die aan het onderzoek begonnen. Complete hematologische respons of MCyR werd bereikt bij patiënten met een verscheidenheid aan BCR-ABL mutaties die worden geassocieerd met imatinib-resistentie met uitzondering van T315I. De MCyR waarden na 2 jaar waren vergelijkbaar voor patiënten met elke BCR-ABL mutatie, P-loop mutatie of geen mutatie bij de start van het onderzoek (respectievelijk 63%, 61% en 62%).

Onder imatinib-resistente patiënten, was de geraamde PFS 88% (95% BI: [84%-92%]) na 1 jaar en 75% (95% BI: [69%-81%]) na 2 jaar. Onder de imatinib-intolerante patiënten, was de geraamde PFS 98% (95% BI: [95%-100%]) na 1 jaar en 94% (95% BI: [88%-99%]) na 2 jaar.

De waarde voor de MMR na 24 maanden was 45% (35% voor imatinib-resistente patiënten en 74% voor imatinib-intolerante patiënten).

Acceleratiefase CML

Een open-label, enkelarmig, multicenter onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten die intolerant of resistent waren voor imatinib. In totaal 174 patiënten kregen dasatinib 70 mg tweemaal daags (161 resistent en 13 intolerant voor imatinib). De mediane tijd van diagnose tot aanvang van de behandeling was 82 maanden. De mediane behandelduur met dasatinib was 14 maanden, waarbij 31% van de patiënten tot nu toe al langer dan 24 maanden behandeld wordt. De mate van major moleculaire respons (beoordeeld bij 41 patiënten met CCyR) was 46% na 24 maanden. Verdere resultaten op het gebied van de werkzaamheid worden samengevat in Tabel 11.

Myeloïde blastaire crisis CML

Een open-label, enkelarmig, multicenter onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten die intolerant of resistent waren voor imatinib. In totaal 109 patiënten kregen dasatinib 70 mg tweemaal daags (99 resistent en 10 intolerant voor imatinib). De mediane tijd van diagnose tot aanvang van de behandeling was 48 maanden. De mediane behandelduur met dasatinib was 3,5 maanden, waarbij 12% van de patiënten tot nu toe al langer dan 24 maanden behandeld wordt. De mate van major moleculaire respons (beoordeeld bij 19 patiënten met CCyR) was 68% na 24 maanden. Verdere resultaten op het gebied van de werkzaamheid worden samengevat in Tabel 11.

CML in de lymfoïde blastaire fase en Ph+ ALL

Een open-label, enkelarmig, multicenter onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten met lymfoïde blastaire crisis van CML of Ph+ ALL, die resistent of intolerant waren voor eerdere imatinibtherapie. In totaal 48 patiënten met lymfoïde blasten-CML kregen dasatinib 70 mg tweemaal daags (42 resistent en 6 intolerant voor imatinib). De mediane tijd van diagnose tot aanvang van de behandeling was 28 maanden. De mediane behandelduur met dasatinib was 3 maanden waarvan 2% van de patiënten tot nu toe langer dan 24 maanden behandeld wordt. De mate van major moleculaire respons (bij alle 22 behandelde patiënten met CCyR) was 50% na 24 maanden. Bovendien kregen in totaal 46 patiënten met Ph+ ALL dasatinib 70 mg tweemaal daags (44 resistent en 2 intolerant voor imatinib). De mediane tijd van diagnose tot aanvang van de behandeling was 18 maanden. De mediane behandelduur met dasatinib was 3 maanden, waarbij 7% van de patiënten tot nu toe al langer dan 24 maanden behandeld wordt. De mate van major moleculaire respons (bij alle 25 behandelde patiënten met CCyR) was 52% na 24 maanden. Verdere resultaten op het gebied van de werkzaamheid worden samengevat in Tabel 11. Opmerkelijk was, dat een uitgebreide hematologische respons (MaHR) snel bereikt werd (de meeste binnen 35 dagen na de eerste toediening van dasatinib bij patiënten met lymfoïde blasten-CML en binnen 55 dagen bij patiënten met Ph+ ALL).

Tabel 11: Werkzaamheid in fase II enkelarmig klinisch onderzoek met SPRYCEL^a

	Chronisch (n= 387)	Acceleratie (n= 174)	Myeloïde blastair (n= 109)	Lymfoïde Blastair (n= 48)	Ph+ ALL (n= 46)
Hematologische respons^b (%)					
MaHR (95% BI)	n.v.t.	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
CHR (95% BI)	91% (8894)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% BI)	n.v.t.	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Duur van MaHR (%; Kaplan-Meier schattingen)					
1 jaar	n.v.t.	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 jaar	n.v.t.	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Cytogenetische respons^c (%)					
MCyR (95% BI)	62% (5767)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95% BI)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Overleving (%; Kaplan-Meier raming)					
Progressievrij					
1 jaar	91% (8894)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 jaar	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Totaal					
1 jaar	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 jaar	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

De gegevens in deze tabel zijn afkomstig van onderzoeken waarbij gebruik gemaakt werd van een startdosering van 70 mg tweemaal daags. Zie rubriek 4.2 voor de aanbevolen startdosering.

^a De vetgedrukte getallen betreffen de resultaten van primaire eindpunten.

^b Hematologische responscriteria (alle responsen bevestigd na 4 weken): uitgebreide hematologische respons (MaHR) = volledige hematologische respons (CHR) + geen aanwijzing voor leukemie (NEL).

CHR (chronische CML): witte bloedcellen (WBC) ≤ institutionele ULN, trombocyten < 450.000/mm³, geen blasten of promyelocyten in het perifere bloed, < 5% myelocyten plus metamyelocyten in het perifere bloed, < 20% basofielen in het perifere bloed en geen extramedullaire activiteit.

CHR (gevoerd stadium CML/Ph+ ALL): WBC ≤ institutionele ULN, ANC ≥ 1000/mm³, trombocyten ≥ 100.000/mm³, geen blasten of promyelocyten in het perifere bloed, beenmergblasten ≤ 5%, < 5% myelocyten plus metamyelocyten in het perifere bloed, < 20% basofielen in het perifere bloed en geen extramedullaire activiteit.

NEL: dezelfde criteria als voor CHR maar ANC ≥ 500/mm³ en < 1000/mm³ of trombocyten ≥ 20.000/mm³ en ≤ 100.000/mm³.

^c Cytogenetische responscriteria: compleet (0% Ph+ metafasen) of partieel (> 0%-35%). De uitgebreide cytogenetische respons (MCyR) (0%-35%) is een combinatie van de complete en partiële responsen.

n.v.t. = niet van toepassing; BI = betrouwbaarheidsinterval; ULN = bovenlimiet van normaalbereik.

Het resultaat bij patiënten met beenmergtransplantatie na dasatinib behandeling is nog niet volledig onderzocht.

Fase-III klinische onderzoeken bij patiënten met CML in de chronische, geaccelereerde of de myeloïde blastaire fase en Ph+ ALL die resistent of intolerant waren voor imatinib

Twee gerandomiseerde, open-label onderzoeken werden uitgevoerd om de werkzaamheid vast te stellen van dasatinib eenmaal daags vergeleken met dasatinib tweemaal daags toegediend. De hieronder beschreven resultaten zijn gebaseerd op een follow-up van minimum 2 jaar en 7 jaar na aanvang van de behandeling met dasatinib.

Studie 1

Tijdens het onderzoek naar CML in de chronische fase, was het primaire eindpunt MCyR in imatinib-resistente patiënten. Het belangrijkste secundaire eindpunt was MCyR bij het totale dagelijkse doseringsniveau in imatinib-resistente patiënten. Andere secundaire eindpunten waren de duur van MCyR, PFS en gehele overleving. Een totaal van 670 patiënten, van wie 497 imatinib-resistent waren, werden gerandomiseerd in de groep met eenmaal daags 100 mg dasatinib, eenmaal daags 140 mg, tweemaal daags 50 mg of tweemaal daags 70 mg. De mediane duur van de behandeling van alle patiënten die nog onder behandeling zijn met een minimum van 5 jaar follow-up (n = 205) was 59 maanden (spreiding 28-66 maanden). De mediane behandelduur voor alle patiënten na 7 jaar follow-up was 29,8 maanden (spreiding < 1-92,9 maanden).

Werkzaamheid met het eenmaal daagse schema werd in alle dasatinib behandelgroepen bereikt en een vergelijkbare werkzaamheid (non-inferioriteit) met het tweemaal daagse schema bij het primaire eindpunt voor de werkzaamheid werd aangetoond (verschil in MCyR 1,9%; 95% betrouwbaarheidsinterval [-6,8%-10,6%]); de dosering aan 100 mg eenmaal daags toonde echter een verbeterde veiligheid en tolerantie. De respons-aantallen worden vermeld in Tabel 12 en 13.

Tabel 12: Werkzaamheid van SPRYCEL in fase 3-dosisoptimaliseringsstudie: imatinibresistente of -intolerante patiënten met CML in de chronische fase (resultaten na 2 jaar)^a

Alle patiënten	n=167
Imatinib-resistente patiënten	n=124
Hematologisch responspercentage^b (%) (95%-BI)	
CHR	92% (86–95)
Cytogenetische respons^c (%) (95%-BI)	
MCyR	
Alle patiënten	63% (56-71)
Imatinib-resistente patiënten	59% (50-68)
CCyR	
Alle patiënten	50% (42-58)
Imatinib-resistente patiënten	44% (35-53)
Belangrijke moleculaire respons bij patiënten die CCyR bereiken^d (%) (95%-BI)	
Alle patiënten	69% (58-79)
Imatinib-resistente patiënten	72% (58-83)

^a Resultaten gemeld bij de aanbevolen startdosis van 100 mg eenmaal daags.

^b Hematologische-responscriteria (alle responsen bevestigd na 4 weken): complete hematologische respons (CHR) (chronische CML): WBC ≤ institutioneel ULN, plaatjes < 450.000/mm³, geen blasten of promyelocyten in perifeer bloed, < 5% myelocyten plus metamyelocyten in perifeer bloed, basofielen in perifeer bloed < 20%, en geen extramedullaire betrokkenheid.

^c Cytogenetische responscriteria: compleet (0% Ph+ metafasen) of partieel (> 0% – 35%). MCyR (0% – 35%) combineert zowel complete en partiële responsen.

^d Major moleculaire responscriteria: gedefinieerd als BCR-ABL/controle transcripts ≤ 0,1% door middel van RQ-PCR in perifere bloedmonsters.

Tabel 13: Werkzaamheid op lange termijn van SPRYCEL fase 3-dosisoptimaliseringsstudie: imatinibresistente of -intolerante patiënten met CML in chronische fase^a

	Minimale follow-upperiode			
	1 jaar	2 jaar	5 jaar	7 jaar
Major moleculaire respons				
Alle patiënten	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Imatinib-resistente patiënten	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Imatinib-intolerante patiënten	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Progressievrije overleving^b				
Alle patiënten	90% (86-95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Imatinib-resistente patiënten	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Imatinib-intolerante patiënten	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
Totale overleving				
Alle patiënten	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Imatinib-resistente patiënten	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Imatinib-intolerante patiënten	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

^a Resultaten gemeld bij de aanbevolen startdosis van 100 mg eenmaal daags.

^b Progressie werd gedefinieerd als een toename in aantal WB, verlies van CHR of MCyR, een $\geq 30\%$ toename in Ph+ metafasen, bevestigde AP/BP of dood. Progressievrije overleving werd geanalyseerd volgens het intent-to-treat principe en patiënten werden gevolgd tot voorvallen inclusief vervolghtherapie.

Uitgaande van de Kaplan-Meier schattingen was het aantal patiënten behandeld met dasatinib 100 mg eenmaal daags met blijvende MCyR gedurende 18 maanden 93% (95% BI: [88%-98%]).

Effectiviteit werd tevens vastgesteld bij patiënten met een imatinib-intolerantie. Bij deze patiëntenpopulatie die eenmaal daags 100 mg toegediend kregen werd in 77% MCyR bereikt en in 67% CCyR.

Studie 2

Tijdens het onderzoek naar CML in de gevorderde fase en Ph+ ALL was het primaire eindpunt MaHR. Een totaal van 611 patiënten werden gerandomiseerd in de groep van eenmaal daags 100 mg dasatinib of de groep van tweemaal daags 70 mg. De mediane duur van de behandeling was ongeveer 6 maanden (bereik 0,03-31 maanden).

Het eenmaal daagse schema toonde vergelijkbare werkzaamheid (non-inferioriteit) met het tweemaal daagse schema bij het primaire eindpunt voor de werkzaamheid (verschil in MaHR 0,8%; 95% betrouwbaarheidsinterval [-7,1%-8,7%]); de dosering van 140 mg eenmaal daags toonde echter een verbeterde veiligheid en tolerantie.

De respons-aantallen worden vermeld in Tabel 14.

Tabel 14: Werkzaamheid van SPRYCEL tijdens fase III-dosisoptimaliseringsstudie: gevorderde fase CML en Ph+ ALL (resultaten na 2 jaar)^a

	Versneld (n= 158)	Myeloïde Blastair (n= 75)	Lymfoïde Blastair (n= 33)	Ph+ALL (n= 40)
MaHR^b	66%	28%	42%	38%
(95%-BI)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)
CHR^b	47%	17%	21%	33%
(95%-BI)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)
NEL^b	19%	11%	21%	5%
(95%-BI)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)
MCyR^c	39%	28%	52%	70%
(95% BI)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)
CCyR	32%	17%	39%	50%
(95%-BI)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(34-66)

^a Resultaten gemeld bij de aanbevolen startdosis van 140 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.2).

^b Hematologische-responscriteria (alle responsen bevestigd na 4 weken): major hematologische respons (MaHR)

= volledige hematologische respons (CHR) + geen aanwijzing van leukemie (NEL).

CHR: WBC ≤ institutioneel ULN, ANC ≥ 1000/mm³, plaatjes 100.000/mm³, geen blasten of promyleocyten in perifeer bloed, beenmerg blasten ≤ 5%, < 5% myelocyten plus metamyelocyten in perifeer bloed, basofielen in perifeer bloed < 20% en geen extramedullaire betrokkenheid.

NEL: dezelfde criteria zoals voor CHR maar ANC ≥ 500/mm³ en < 1000/mm³ of plaatjes ≥ 20.000/mm³ en ≤ 100.000/mm³.

^c MCyR combineert beide volledige (0% Ph+ metafasen) en partiële (> 0%-35%) responsen.

BI = betrouwbaarheidsinterval; ULN = bovenlimiet van normaalwaarde.

Bij patiënten met CML in een versnelde fase die behandeld worden met een dosis van 140 mg eenmaal daags werd de mediaan voor de duur van MaHR en de mediaan van totale overleving niet bereikt en was de mediaan voor PFS 25 maanden.

Voor patiënten in de myeloïde blastaire fase CML die behandeld werden met de dosis van 140 mg eenmaal daags was de mediaan voor de duur van MaHR 8 maanden, de mediaan voor PFS was 4 maanden en de mediaan van totale overleving was 8 maanden. Bij patiënten in de lymfoïde blastaire fase CML die behandeld werden met de dosis van 140 mg eenmaal daags was de mediaan voor de duur van de MaHR 5 maanden, de mediaan voor PFS was 5 maanden en de mediaan voor totale overleving was 11 maanden.

Voor patiënten met Ph+ ALL die behandeld werden met de dosis van 140 mg eenmaal daags was de mediaan voor de duur van MaHR 5 maanden, de mediaan voor PFS 4 maanden en de mediaan voor totale overleving was 7 maanden.

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten met CML

Van de 130 patiënten met chronische fase CML (CML-CP) die behandeld werden in twee pediatrische studies, een open label, niet-gerandomiseerd, fase-I-onderzoek met verschillende doses en een open-label, niet-gerandomiseerd fase-II-onderzoek waren 84 patiënten (uitsluitend uit het fase-II-onderzoek) nieuw gediagnosticeerd met CML-CP en 46 patiënten (17 uit het fase-I-onderzoek en 29 uit het fase-II-onderzoek) resistent of intolerant voor eerdere behandeling met imatinib. Zevenennegentig van de 130 pediatrische patiënten met CML-CP werden behandeld met SPRYCEL tabletten 60 mg/m² éénmaal per dag (maximale dosis van 100 mg eenmaal daags voor patiënten met hoge BSA). Patiënten werden behandeld tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit.

Belangrijke eindpunten voor het meten van werkzaamheid waren: 'complete cytogenetic response' (CCyR), 'major cytogenetic response' (MCyR) en 'major molecular response' (MMR). De resultaten zijn weergegeven in Tabel 15.

Tabel 15: Werkzaamheid van SPRYCEL bij pediatrische patiënten met CML-CP
Cumulatieve respons in de tijd naar minimale follow-up periode

	3 maanden	6 maanden	12 maanden	24 maanden
CCyR (95%-BI)				
Nieuw gediagnosticeerd (N = 51) ^a	43,1% (29,3, 57,8)	66,7% (52,1, 79,2)	96,1% (86,5, 99,5)	96,1% (86,5, 99,5)
Na imatinib (N = 46) ^b	45,7% (30,9, 61,0)	71,7% (56,5, 84,0)	78,3% (63,6, 89,1)	82,6% (68,6, 92,2)
MCyR (95%-BI)				
Nieuw gediagnosticeerd (N = 51) ^a	60,8% (46,1, 74,2)	90,2% (78,6, 96,7)	98,0% (89,6, 100)	98,0% (89,6, 100)
Na imatinib (N = 46) ^b	60,9% (45,4, 74,9)	82,6% (68,6, 92,2)	89,1% (76,4, 96,4)	89,1% (76,4, 96,4)
MMR (95%-BI)				
Nieuw gediagnosticeerd (N = 51) ^a	7,8% (2,2, 18,9)	31,4% (19,1, 45,9)	56,9% (42,2, 70,7)	74,5% (60,4, 85,7)
Na imatinib (N = 46) ^b	15,2% (6,3, 28,9)	26,1% (14,3, 41,1)	39,1% (25,1, 54,6)	52,2% (36,9, 67,1)

^a Patiënten uit een fase-II-onderzoek bij pediatrische patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML-CP die de orale tablet als toedieningsvorm kregen

^b Patiënten uit een fase-I- en fase-II-onderzoek bij pediatrische patiënten bij imatinib-resistente of intolerante CML-CP die de orale tablet toedieningsvorm kregen

In het fase-I-onderzoek bij pediatrische patiënten, na een minimale follow up van 7 jaar onder 17 CML-CP patiënten die imatinib-resistent of intolerant waren, was de mediane duur van PFS 53,6 maanden en het percentage van OS was 82,4%.

In het fase-II-onderzoek bij pediatrische patiënten die de tablet ontvingen, was het geschatte 24-maanden PFS percentage onder de 51 patiënten met nieuwe gediagnosticeerde CML-CP 94,0% (82,6, 98,0) en 81,7% (61,4, 92,0) bij de 29 patiënten met CML-CP die imatinib-resistent/intolerant waren. Na 24 maanden van follow-up, was de OS bij nieuw gediagnosticeerde patiënten 100%, en 96,6% bij imatinib-resistente of intolerante patiënten.

In het fase-II-pediatrische onderzoek, vertoonden 1 nieuw gediagnosticeerde en 2 imatinib-resistente of intolerante patiënten progressie naar CML in blastaire fase.

Er waren 33 nieuw gediagnosticeerde pediatrische patiënten met CML-CP die SPRYCEL poeder voor orale suspensie kregen in een dosis van 72 mg/m². De dosis geeft 30% lagere blootstelling vergeleken met de aanbevolen dosis (zie rubriek 5.2). Bij deze patiënten waren CCyR en MMR CCyR: 87,9% [95%-BI: (71,8-96,6)] en MMR: 45,5% [95%-BI: (28,1-63,6)] na 12 maanden.

Van de met dasatinib-behandelde pediatrische patiënten met CML-CP die eerder waren blootgesteld aan imatinib, waren de mutaties die aan het einde van de behandeling werden gedetecteerd: T315A, E255K en F317L. E255K en F317L werden echter ook voor de behandeling gevonden. Er werden geen mutaties gedetecteerd bij nieuw gediagnosticeerde CML-CP patiënten aan het einde van de behandeling.

Pediatrische patiënten met ALL

De werkzaamheid van SPRYCEL in combinatie met chemotherapie werd beoordeeld in een registratiestudie bij pediatrische patiënten boven de 1 jaar met nieuw gediagnosticeerde Ph+ ALL.

In deze multicenter, historisch gecontroleerde fase-III-studie met dasatinib toegevoegd aan standaard chemotherapie, kregen 106 patiënten met nieuw gediagnosticeerde Ph+ ALL, waarvan 104 patiënten bevestigde Ph+ALL hadden, dasatinib in een dagelijkse dosis van 60 mg/m² in een continu doseerschema gedurende 24 maanden, in combinatie met chemotherapie. 82 patiënten kregen alleen dasatinib-tabletten en 24 patiënten kregen minstens één keer de poeder voor orale suspensie, 8 daarvan kregen uitsluitend de poeder voor orale suspensie. Het backbone-chemotherapie-regime was dezelfde als wat gebruikt werd in de AIEOP-BFM ALL 2000-studie (chemotherapeutisch standaard chemotherapieprotocol voor meerdere middelen). Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was een incidentvrije overleving (event-free-survival - EFS) van 3-jaar, deze was 65,5% (55,5-73,7).

Het negatieve percentage voor 'minimal residual disease' (MRD) zoals bepaald met Ig/TcR herrangschikking was 71,7% tegen het einde van de consolidatie bij alle patiënten. Wanneer dit percentage werd gebaseerd op de 85 patiënten met beoordeelbare Ig/TcR bepaling, was de schatting 89,4%. De MRD-negatieve percentages aan het einde van de inductie en consolidatie, zoals berekend met behulp van flowcytometrie, waren respectievelijk 66,0% en 84,0%.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van dasatinib werd onderzocht bij 229 gezonde volwassen proefpersonen en 84 patiënten.

Absorptie

Dasatinib wordt door patiënten na orale toediening snel geabsorbeerd, met piekconcentraties tussen 0,5 en 3 uur. De toename van de gemiddelde blootstelling (AUC_T) na orale toediening is ongeveer evenredig met de dosisverhoging in het doseringsgebied van 25 mg tot 120 mg tweemaal daags. De totale gemiddelde terminale halfwaardetijd van dasatinib is bij de patiënten ongeveer 5 tot 6 uur.

Uit gegevens van gezonde proefpersonen die 30 minuten na een vetrijke maaltijd een enkele dosis van 100 mg dasatinib kregen toegediend, bleek een toename van de gemiddelde AUC voor dasatinib van 14%. Een vetarme maaltijd, 30 minuten voor toediening van dasatinib, resulteerde in een toename van de gemiddelde AUC voor dasatinib met 21%. De waargenomen voedsel-effecten hebben geen klinisch relevante veranderingen in blootstelling tot gevolg. De variabiliteit in blootstelling aan dasatinib is hoger in nuchtere condities (47% CV) dan bij inname na een vetarme maaltijd (39% CV) of vetrijke maaltijd (32% CV).

Op basis van de PK-analyse van de patiëntenpopulatie werd geschat dat de variabiliteit in blootstelling aan dasatinib vooral werd veroorzaakt door de variabiliteit in biologische beschikbaarheid tussen waarnemingen (44% CV) en in mindere mate door variabiliteit in biologische beschikbaarheid of klaring tussen individuen (respectievelijk 30% CV en 32% CV). Er wordt niet verwacht dat de willekeurige variabiliteit in blootstelling tussen waarnemingen een invloed heeft op de cumulatieve blootstelling en effectiviteit of veiligheid.

Distributie

Bij patiënten heeft dasatinib een groot schijnbaar distributievolume (2.505 l), variatiecoëfficiënt (CV%) 93%, wat erop wijst dat het geneesmiddel ruim wordt gedistribueerd in de extravasculaire ruimte. Bij klinisch relevante dasatinibconcentraties was de binding aan plasma-eiwitten ongeveer 96%, vastgesteld bij *in vitro*-experimenten.

Biotransformatie

Dasatinib wordt bij de mens in hoge mate omgezet tot metabolieten via een groot aantal enzymen. Bij gezonde proefpersonen die 100 mg [¹⁴C]-gelabeld dasatinib kregen toegediend, maakte onveranderd dasatinib 29% uit van de circulerende radioactiviteit in het plasma. De plasmaconcentratie en de gemeten *in vitro*-activiteit wijzen erop, dat de metabolieten van dasatinib waarschijnlijk geen grote rol

spelen bij de waargenomen farmacologische effecten van het product. CYP3A4 is een belangrijk enzym bij de metabolisering van dasatinib.

Eliminatie

De mediane terminale halfwaardetijd van dasatinib is 3 tot 5 uur. De mediane aantoonbare orale klaring is 363,8 l/uur (CV% 81,3%).

Dasatinib wordt voornamelijk uitgescheiden via de feces, voor het grootste deel als metabolieten. Na een enkele orale dosis van [¹⁴C]-gelabeld dasatinib werd ongeveer 89% van de dosis binnen 10 dagen geëlimineerd. Respectievelijk 4% en 85% van de radioactiviteit werd teruggevonden in de urine en de feces. Het onveranderde dasatinib in urine en feces was respectievelijk 0,1 en 19% van de dosis, de rest van de dosis werd teruggevonden als metabolieten.

Lever- en nierfunctiestoornissen

Het effect van leverfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van dasatinib bij een enkele dosis werd onderzocht bij 8 patiënten met matig verminderde leverfunctie, die een dosis van 50 mg kregen, en bij 5 patiënten met ernstig verminderde leverfunctie, die een dosis van 20 mg kregen; deze patiënten werden vergeleken met gezonde patiënten die 70 mg dasatinib kregen. De gemiddelde C_{max} en AUC van dasatinib, aangepast voor de dosis van 70 mg, daalde met respectievelijk 47% en 8% bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie, vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie. Bij patiënten met ernstig verminderde leverfunctie was de gemiddelde C_{max} en AUC van dasatinib, aangepast voor de dosis van 70 mg, gedaald met respectievelijk 43% en 28%, vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Dasatinib en zijn metabolieten worden vrijwel niet via de nieren uitgescheiden.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van dasatinib is onderzocht bij 104 pediatrische patiënten met leukemie of solide tumoren (72 kregen de orale tablet en 32 kregen de poeder voor orale suspensie).

In een pediatrische farmacokinetische studie, lijkt de naar dosering genormaliseerde blootstelling (C_{avg} , C_{min} en C_{max}) vergelijkbaar tussen 21 patiënten met CP-CML en 16 patiënten met Ph+ ALL.

Een bioequivalentie-studie waarbij de poeder voor orale suspensie werd beoordeeld met als referentie de tabletformulering bij 77 volwassen patiënten liet zien dat de blootstelling voor de poeder voor orale suspensie 19% minder was dan dat voor de referentietabletten. Gegevens over de concentratie bij 32 pediatrische patiënten die behandeld werden met de poeder voor orale suspensie in een dosis van 72 mg/m² werd gepooled met data van de tablet voor een PPK-analyse. Deze liet zien dat de blootstelling van de poeder voor orale suspensie (zoals gemeten door concentratiegemiddelde over tijd bij steady state [C_{avgss}]) bij 72 mg/m² ongeveer 30% lager was dan van de tablet bij 60 mg/m². Een op een PPK-model gebaseerde simulatie voorspelde dat de doseringsaanbevelingen op basis van het lichaamsgewicht zoals beschreven voor de poeder voor orale suspensie in rubriek 4.2 van de Samenvatting van de Productkenmerken, naar verwachting een vergelijkbare blootstelling oplevert als een tabletdosering van 60 mg/m². Met deze gegevens moet rekening worden gehouden als patiënten overstappen van tabletten op poeder voor orale suspensie of vice versa.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het niet-klinische veiligheidsprofiel van dasatinib werd beoordeeld in een reeks *in vitro*- en *in vivo*-onderzoeken bij muizen, ratten, apen en konijnen.

De primaire toxische reacties werden waargenomen in de gastro-intestinale, hematopoëtische en lymfoïde systemen. De gastro-intestinale toxiciteit bij ratten en apen was dosisgelimiteerd, omdat de darm een constant doelorgaan was. Bij ratten ging een minimale tot kleine afname van het aantal erythrocyten gepaard met veranderingen in het beenmerg; vergelijkbare veranderingen traden op bij apen, maar met een lagere incidentie. De lymfoïde toxiciteit bij ratten bestond uit lymfoïde depletie van de lymfeklieren, milt en thymus en afname van het gewicht van de lymfoïde organen. De

veranderingen in de gastro-intestinale, hematopoëtische en lymfoïde systemen waren reversibel na beëindiging van de behandeling.

De veranderingen aan de nieren bij apen die 9 maanden lang behandeld waren, bleven beperkt tot een toename van niet geneesmiddel gerelateerde mineralisatie in de nieren. In een onderzoek met toediening van een acute, enkele orale dosis aan apen werden huidbloedingen waargenomen, maar die werden niet gezien in onderzoeken met herhaalde dosis bij apen of ratten. Bij ratten werd *in vitro* de trombocytenaggregatie door dasatinib geremd en *in vivo* de bloedingstijd bij huidbloedingen verlengd; het veroorzaakte echter geen spontane bloedingen.

De *in vitro*-werking van dasatinib bij hERG- en Purkinjevezelproeven wees op potentie voor verlenging van de cardiale ventriculaire repolarisatie (QT-interval). In een *in vivo*-onderzoek met enkele doses bij apen, die bij bewustzijn waren en via telemetrie werden geobserveerd, traden echter geen veranderingen op in het QT-interval of de vorm van de ECG-golven.

Bij *in vitro*-onderzoek met bacteriële cellen was dasatinib niet mutageen (Ames-test) en bij een *in vivo*-micronucleusonderzoek bij de rat was het niet genotoxisch. Dasatinib was *in vitro* clastogeen voor delende ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO).

Dasatinib had geen invloed op de fertiliteit van mannetjes en vrouwtjes in een conventioneel onderzoek naar fertiliteit en vroege embryo-ontwikkeling bij ratten, maar induceerde sterfte van embryo's bij doseringen, die in de buurt komen van de klinische blootstelling bij de mens. In embryofoetale ontwikkelingsonderzoeken veroorzaakte dasatinib eveneens sterfte van de embryo's die gepaard ging met verkleining van de nesten van ratten evenals afwijkingen van het foetale skelet bij ratten en konijnen. Deze effecten kwamen voor bij doses die geen maternale toxiciteit veroorzaakten. Dit wijst erop dat dasatinib een selectief reproductievergift is van innesteling tot voltooiing van de organogenese.

Bij muizen veroorzaakte dasatinib een dosisgerelateerde immunosuppressie, die effectief behandeld kon worden met dosisvermindering en/of aanpassingen in het doseringsschema. In een *in vitro*-experiment met neutraalroodopname door muizenfibroblasten bleek dasatinib fototoxische eigenschappen te hebben. Dasatinib wordt *in vivo* niet fototoxisch geacht na een enkele orale dosis aan haarloze vrouwelijke muizen. Deze dosis kwam overeen met een blootstelling tot aan driemaal de humane blootstelling als gevolg van de toediening van de geadviseerde therapeutische dosis (gebaseerd op de AUC).

In een twee jaar durende carcinogeniteitsstudie werden orale dasatinibdoseringen van 0,3, 1, en 3 mg/kg/dag toegediend aan ratten. De hoogste dosis resulteerde in een blootstelling aan een plasmaconcentratie (AUC) die vergelijkbaar is met de humane blootstelling bij de aanbevolen startdosering die variëren van 100 mg tot 140 mg per dag. Een statistisch significante toename in de gecombineerde incidentie van plaveiselcelcarcinomen en papillomen in de baarmoeder en baarmoederhals werd waargenomen bij een met hoge dosis behandelde vrouwelijke ratten en van prostaat adenoom bij met een lage dosis behandelde mannetjes. De relevantie voor de mens van de bevindingen uit de carcinogeniteitsstudie bij ratten is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sacharose

Natriumcarmellose

Simeticon-emulsie

bestaande uit:

simeticon,

polyethyleenglycol sorbitaantristearaat,

polyethoxylaats stearaat,

glyceriden,
methylcellulose,
xanthaangom,
benzoëzuur,
sorbinezuur,
zwavelzuur.

Wijnsteenzuur

Watervrij trinatriumcitraat

Natriumbenzoaat (E211)

Silica, colloïdaal hydrofoob

Gemengde bessensmaak [bevat benzylalcohol, zwaveldioxide (E220)]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende fles

3 jaar.

Na bereiding

De orale suspensie is 60 dagen stabiel. In koelkast bewaren (2°C 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bereide orale suspensie die gemengd is met melk, yoghurt, appelsap of appelmoes mag maximaal één uur worden bewaard bij of lager dan 25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Voor bewaarcondities na bereiding van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hoge dichtheid polyethyleen fles van 120-ml met polypropyleen kindveilige sluiting die 33 g poeder voor orale suspensie bevat.

Verpakkingsgrootte: 1 fles

Iedere verpakking bevat ook indruk-fles-adapter (PIBA, press-in-bottle adapter) van lage dichtheid polyethyleen en een 12-ml-spuit voor orale toediening (polypropyleen spuitcilinder met zuigerstaaf van hoge dichtheid polyethyleen) in een verzegelde plastic zak.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

SPRYCEL poeder voor orale suspensie moet worden bereid door een apotheker of een gekwalificeerde medisch beroepsbeoefenaar voordat het aan de patiënt mag worden meegegeven. De poeder voor orale suspensie bestaat uit een poedermengsel met de werkzame stof plus hulpstoffen. Dit zit in een fles voor bereiding. Na bereiding bevat de fles 99 ml orale suspensie, waarvan 90 ml bedoeld is voor dosering en toediening.

Het gebruik van latex of nitrilhandschoenen wordt aanbevolen om poeder dat per ongeluk is gemorst, op de juiste manier weg te gooien om het risico van blootstelling van de huid te minimaliseren.

Instructies voor het bereiden van de poeder voor orale suspensie!

SPRYCEL poeder orale suspensie moet als volgt worden bereid:

Noot: Als u meer dan één fles moet bereiden, rond dan per keer één fles af.

Was uw handen vóór aanvang van de bereiding. Deze procedure dient te worden uitgevoerd op een schoon oppervlak.

Stap 1: Tik voorzichtig op de bodem van iedere fles (die 33 g SPRYCEL poeder voor orale suspensie bevat) om de poeder los te maken. Verwijder de kindveilige sluiting en folieverzegeling. Voeg 77,0 ml gezuiverd water ineens toe aan de fles en sluit stevig.

Stap 2: Draai het flesje onmiddellijk om en schud goed gedurende niet minder dan 60 seconden om een gelijkmatige suspensie te krijgen. Als er nog klontjes zichtbaar zijn, ga dan door met schudden tot er geen klontjes meer zichtbaar zijn. Bereiden op deze manier geeft 90 ml (af te geven volume) van 10 mg/ml SPRYCEL orale suspensie.

Stap 3: Verwijder de sluiting, breng de indruk-fles-adapter (PIBA) in de flessenhals en sluit de fles stevig met de kindveilige sluiting.

Stap 4: Schrijf de vervaldatum van de bereide orale suspensie op het etiket op de fles (de vervaldatum van de bereide orale suspensie is 60 dagen vanaf datum van bereiden).

Stap 5: Geef de fles met ingebrachte PIBA, bijsluiters en orale doseerspuit in het originele doosje aan de patiënt of zorgverlener. Herinner de patiënt of zorgverlener eraan om de fles krachtig te schudden voor ieder gebruik.

Instructies voor toediening aan de patiënt

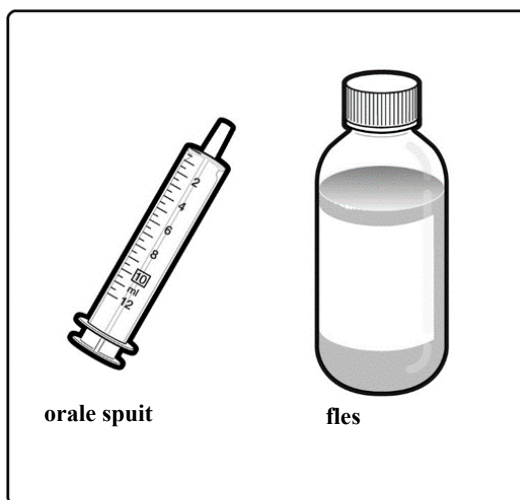
- Neem SPRYCEL orale suspensie in op een lege of volle maag.
- Was uw handen vóór en na ieder gebruik.
- Bewaar de bereide orale suspensie in een koelkast (2°C 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
- Lees de totale voorgeschreven dosis en bepaal het aantal milliliters (ml) dat u nodig heeft.
- Als de hoeveelheid meer is dan 11 ml, dient het over 2 toedieningen te worden verdeeld, zoals aangegeven in tabel 16.

Tabel 16: Hoe een dosis orale suspensie te splitsen die groter is dan 11 ml

Totale voorgeschreven dosis (ml)	Eerste dosis (ml)	Tweede dosis (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Voordat u een dosis SPRYCEL orale suspensie bereidt voor toediening aan de patiënt, zorg er dan voor dat u de volgende spullen klaar heeft staan:

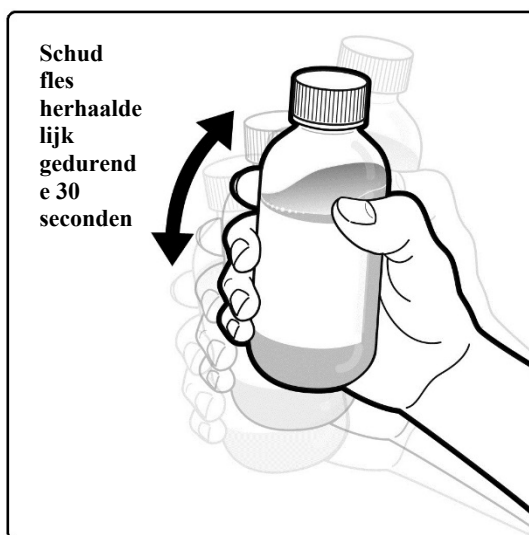
- Papieren doekje
- 1 flesje SPRYCEL orale suspensie die een witte tot gele opaalachtige suspensie bevat.
- 12-ml-spuit voor orale toediening die is meegeleverd met de fles.
- Een klein bakje gevuld met water om de spuit te reinigen.



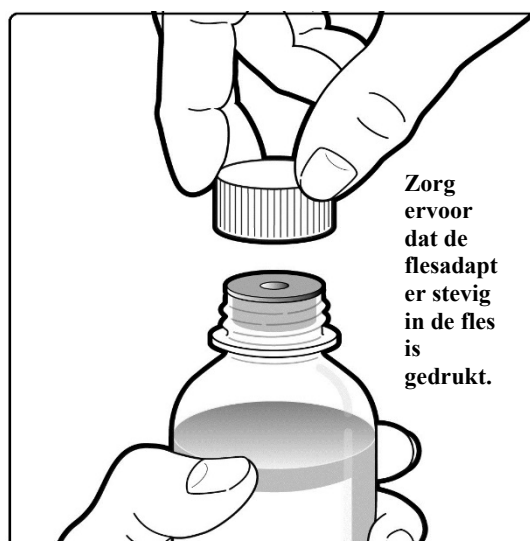
Bereid de SPRYCEL orale suspensie voorzichtig voordat het wordt toegediend, meet de dosis en vul de spuit als volgt:

1. Meng de SPRYCEL orale suspensie in de gesloten fles door de fles gedurende 30 seconden te schudden.

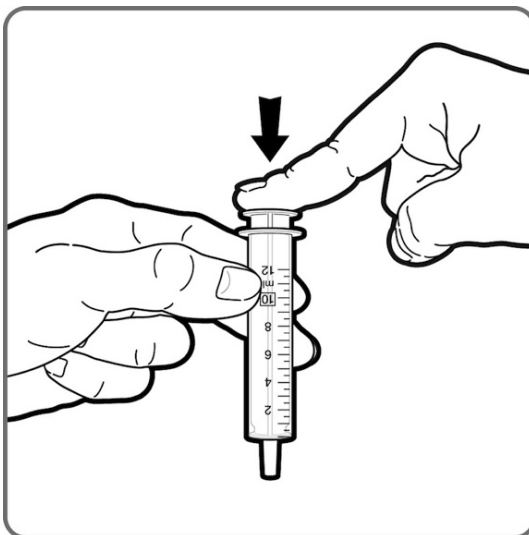
- Schud goed voor ieder gebruik.



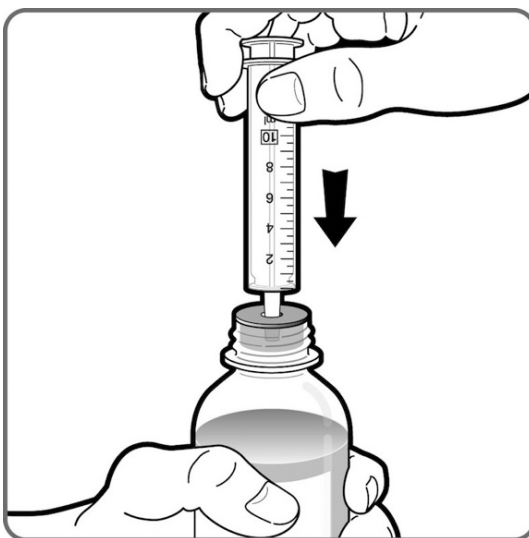
2. Neem de sluiting van de fles. Zorg ervoor dat de adapter die is meegeleverd om de spuit te bevestigen stevig in de fles is gedrukt.



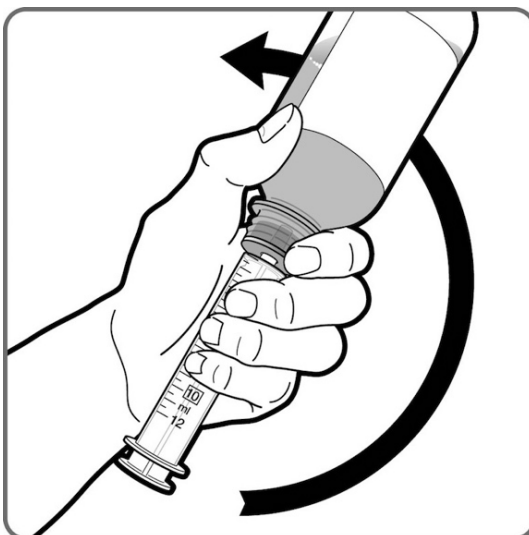
3. Kijk naar de maatverdeling aan de zijkant van de spuit zodat u kunt zien hoeveel u deze dient te vullen voordat u begint. Let op dat de markeringen op de spuit in ml aangegeven zijn. Vind de markering die overeenkomt met die welke door uw arts is voorgeschreven. Zorg er voor ieder gebruik voor dat de zuiger tot aan de onderkant van de spuitcilinder is geduwd.



4. Zet de fles rechtop en breng de punt van de spuit stevig in de flesadapter.

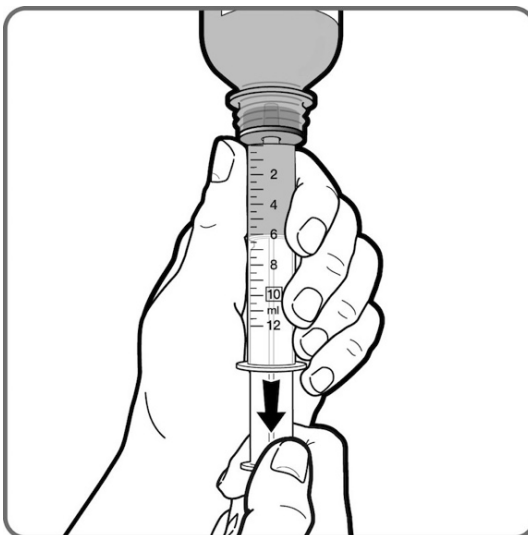


5. Houd de punt van de spuit stevig in de fles, draai de fles met de spuit ondersteboven.

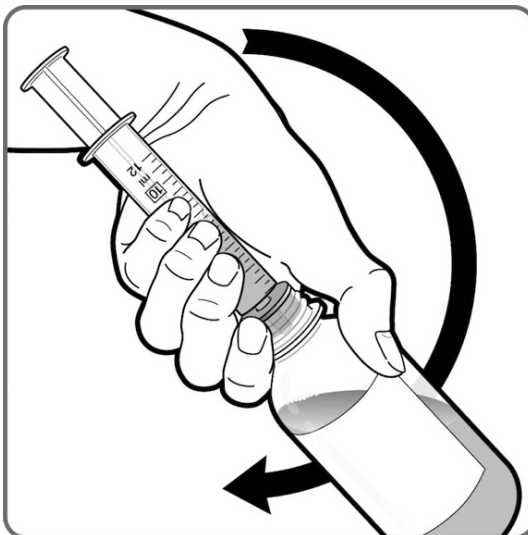


6. Zuig langzaam de hoeveelheid SPRYCEL orale suspensie op die is voorgeschreven, door aan de zuiger te trekken tot deze de markering van de voorgeschreven dosis bereikt.

- Houd de zuiger vast om te voorkomen dat deze beweegt. Er kan een vacuüm ontstaan die de zuiger terug in de cilinder trekt.
- Indien het niet mogelijk is om met één fles te vullen, gebruik dan de tweede fles om de volledige voorgeschreven dosis te verkrijgen. Zorg ervoor dat de tweede fles goed geschud is voor gebruik.



7. Houd de punt van de spuit stevig in de fles, draai de fles met de spuit weer rechtop.

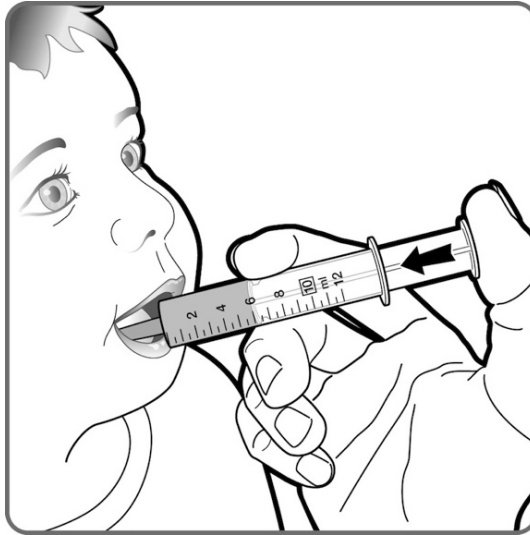


8. Verwijder de spuit uit de fles en let op dat de zuiger niet omlaag wordt gedrukt.



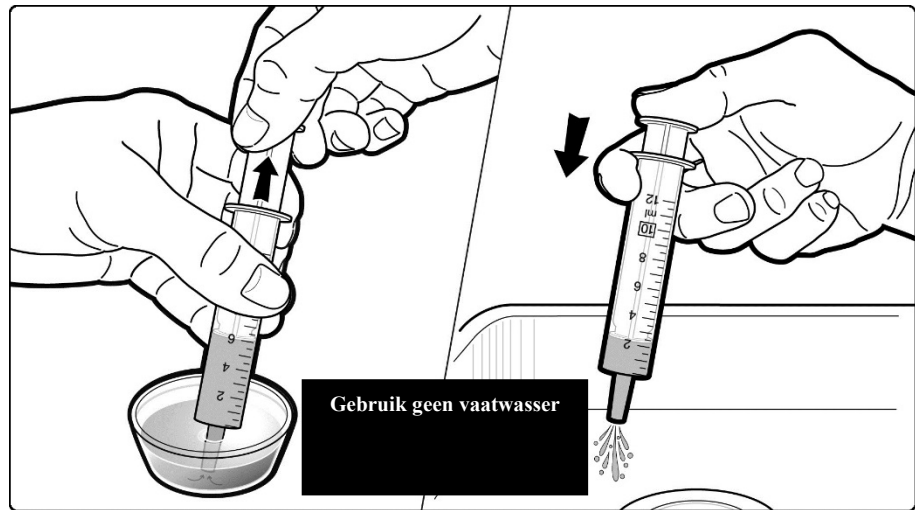
9. Breng, met de patiënt rechtop, de punt van de spuit in de mond tussen de zijkant van de mond en de tong. Duw de zuiger langzaam in totdat de volledige dosis is toegediend.

- Controleer om er zeker van te zijn dat de patiënt de dosis volledig heeft doorgeslikt.
- Als er een tweede dosis nodig is om de totale voorgeschreven dosis te geven, herhaal dan stappen 3 tot en met 10.
- Doe de sluiting weer op de fles en sluit stevig. Rechtop bewaren.

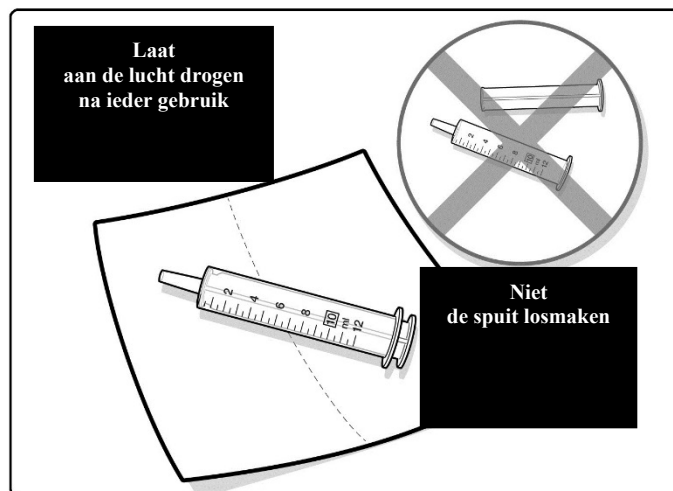


10. Was de buitenkant en de binnenkant van de spuit met water en laat aan de lucht drogen na ieder gebruik voor hergebruik de volgende dag.

- **Niet in een vaatwasser wassen.**



- **Haal de spuit niet uit elkaar om te voorkomen dat deze beschadigt.**



11. Zie de bijsluiter (rubriek 5, 'Hoe bewaart u dit middel') voor instructies over het weggooien van ongebruikt geneesmiddel, de spuit en de fles.

Na bereiding mag de orale suspensie alleen worden toegediend met gebruikmaking van de spuit voor orale toediening, die is meegeleverd in iedere verpakking. Lees de bijsluiter voor meer gedetailleerde instructies voor gebruik.

Alle het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/363/016

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 november 2006
Datum van laatste hernieuwing: 15 juli 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

SPRYCEL 20 mg filmomhulde tabletten
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ierland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

SPRYCEL 10 mg/ml poeder voor orale suspensie
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15 Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare, V14 DD39
Ierland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2)

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

▪ Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

▪ Risk Management Plan (RMP- risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

**BUITENVERPAKKING EN ETIKET VOOR FLESVERPAKKING
BUITENVERPAKKING VOOR BLISTERVERPAKKING**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SPRYCEL 20 mg filmomhulde tabletten
dasatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg dasatinib (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: bevat lactose monohydraat.
Zie de bijsluiter voor overige informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 filmomhulde tabletten
60 x 1 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Buitenverpakking:

EXP:

Etiket fles:

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/363/004 - 56 filmomhulde tabletten (blisters)
EU/1/06/363/007 - 60 x 1 filmomhulde tabletten (eenheidsverpakking blisterverpakkingen)
EU/1/06/363/001 - 60 filmomhulde tabletten (fles)

13. BATCHNUMMER

Buitenverpakking:

Lot:

Etiket fles:

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Buitenverpakking
sprycel 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Buitenverpakking
2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

Buitenverpakking

PC

SN

NN

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SPRYCEL 20 mg tabletten
dasatinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

kalenderverpakking:

maandag
dinsdag
woensdag
donderdag
vrijdag
zaterdag
zondag

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

**BUITENVERPAKKING EN ETIKET VOOR FLESVERPAKKING
BUITENVERPAKKING VOOR BLISTERVERPAKKING**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SPRYCEL 50 mg filmomhulde tabletten
dasatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg dasatinib (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: bevat lactose monohydraat.
Zie de bijsluiter voor overige informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 filmomhulde tabletten
60 x 1 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Buitenverpakking:

EXP:

Etiket fles:

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/363/005 - 56 filmomhulde tabletten (blisters)
EU/1/06/363/008 - 60 x 1 filmomhulde tabletten (eenheidsverpakking blisterverpakkingen)
EU/1/06/363/002 - 60 filmomhulde tabletten (fles)

13. BATCHNUMMER

Buitenverpakking:

Lot:

Etiket fles:

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Buitenverpakking
sprycel 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Buitenverpakking
2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

Buitenverpakking

PC

SN

NN

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SPRYCEL 50 mg tabletten
dasatinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

kalenderverpakking:

maandag
dinsdag
woensdag
donderdag
vrijdag
zaterdag
zondag

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

**BUITENVERPAKKING EN ETIKET VOOR FLESVERPAKKING
BUITENVERPAKKING VOOR BLISTERVERPAKKING**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SPRYCEL 70 mg filmomhulde tabletten
dasatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 70 mg dasatinib (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: bevat lactose monohydraat.
Zie de bijsluiter voor overige informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 filmomhulde tabletten
60 x 1 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Buitenverpakking:

EXP:

Etiket fles:

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/363/006 - 56 filmomhulde tabletten (blisters)
EU/1/06/363/009 - 60 x 1 filmomhulde tabletten (eenheidsverpakking blisterverpakkingen)
EU/1/06/363/003 - 60 filmomhulde tabletten (fles)

13. BATCHNUMMER

Buitenverpakking:

Lot:

Etiket fles:

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Buitenverpakking
sprycel 70 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Buitenverpakking
2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

Buitenverpakking

PC

SN

NN

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SPRYCEL 70 mg tabletten
dasatinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

kalenderverpakking:

maandag
dinsdag
woensdag
donderdag
vrijdag
zaterdag
zondag

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

**BUITENVERPAKKING EN ETIKET VOOR FLESVERPAKKING
BUITENVERPAKKING VOOR BLISTERVERPAKKING**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SPRYCEL 80 mg filmomhulde tabletten
dasatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg dasatinib (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: bevat lactose monohydraat.
Zie de bijsluiter voor overige informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 x 1 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Buitenverpakking:

EXP:

Etiket fles:

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/363/013 - 30 x 1 filmomhulde tabletten (eenheidsverpakking blisterverpakkingen)
EU/1/06/363/012 - 30 filmomhulde tabletten (fles)

13. BATCHNUMMER

Buitenverpakking:

Lot:

Etiket fles:

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Buitenverpakking
sprycel 80 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Buitenverpakking
2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

Buitenverpakking

PC

SN

NN

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SPRYCEL 80 mg tabletten
dasatinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

**BUITENVERPAKKING EN ETIKET VOOR FLESVERPAKKING
BUITENVERPAKKING VOOR BLISTERVERPAKKING**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SPRYCEL 100 mg filmomhulde tabletten
dasatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg dasatinib (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: bevat lactose monohydraat.
Zie de bijsluiter voor overige informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 x 1 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Buitenverpakking:

EXP:

Etiket fles:

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/363/011 - 30 x 1 filmomhulde tabletten (eenheidsverpakking blisterverpakkingen)
EU/1/06/363/010 - 30 filmomhulde tabletten (fles)

13. BATCHNUMMER

Buitenverpakking:

Lot:

Etiket fles:

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Buitenverpakking
sprycel 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Buitenverpakking
2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

Buitenverpakking

PC

SN

NN

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SPRYCEL 100 mg tabletten
dasatinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

**BUITENVERPAKKING EN ETIKET VOOR FLESVERPAKKING
BUITENVERPAKKING VOOR BLISTERVERPAKKING**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SPRYCEL 140 mg filmomhulde tabletten
dasatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 140 mg dasatinib (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: bevat lactose monohydraat.
Zie de bijsluiter voor overige informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 x 1 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Buitenverpakking:

EXP:

Etiket fles:

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/363/015 - 30 x 1 filmomhulde tabletten (eenheidsverpakking blisterverpakkingen)
EU/1/06/363/014 - 30 filmomhulde tabletten (fles)

13. BATCHNUMMER

Buitenverpakking:

Lot:

Etiket fles:

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Buitenverpakking
sprycel 140 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Buitenverpakking
2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

Buitenverpakking

PC

SN

NN

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SPRYCEL 140 mg tabletten
dasatinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

BUITENVERPAKKING EN ETIKET VOOR FLESVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SPRYCEL 10 mg/ml poeder voor orale suspensie
dasatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén fles poeder voor orale suspensie bevat 990 mg dasatinib (als monohydraat).
Na bereiding bevat een fles 99 ml orale suspensie. Iedere ml van orale suspensie bevat 10 mg dasatinib (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: bevat sacharose, natrium, natriumbenzoaat, benzoëzuur, benzylalcohol en zwaveldioxide.
Zie de bijsluiter voor overige informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor orale suspensie.

Buitenverpakking:

1 fles van 33 g poeder

1 flesadapter

1 orale spuit

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik na bereiding.

Na bereiding bij ieder gebruik de fles goed schudden.

Gebruik de orale spuit die meegeleverd is in de verpakking.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Poeder: bewaren beneden 25°C.

Na bereiding: bewaren in een koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Gooi alle ongebruikte suspensie 60 dagen na bereiding weg.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/363/016

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Buitenverpakking
sprycel 10 mg/ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Buitenverpakking
2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

Buitenverpakking

PC

SN

NN

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

SPRYCEL 20 mg filmomhulde tabletten
SPRYCEL 50 mg filmomhulde tabletten
SPRYCEL 70 mg filmomhulde tabletten
SPRYCEL 80 mg filmomhulde tabletten
SPRYCEL 100 mg filmomhulde tabletten
SPRYCEL 140 mg filmomhulde tabletten
dasatinib

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is SPRYCEL en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is SPRYCEL en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

SPRYCEL bevat de werkzame stof dasatinib. Dit geneesmiddel wordt gebruikt om chronische myeloïde leukemie (CML) te behandelen bij volwassenen, jongeren tot 18 jaar en kinderen van minstens 1 jaar. Leukemie is een kanker van de witte bloedcellen. Doorgaans helpen deze witte cellen het lichaam bij het bestrijden van infecties. Bij patiënten met CML beginnen granulocyten, bepaalde witte cellen, ongecontroleerd te groeien. SPRYCEL remt de groei van deze leukemische cellen.

SPRYCEL wordt ook gebruikt voor behandeling van Philadelphia-chromosoom positieve (Ph+) acute lymfoblastaire leukemie (ALL) bij volwassenen, jongeren en kinderen van minimaal 1 jaar, en van volwassenen met lymfoïde blasten CML die niet goed gereageerd hebben op een eerdere behandeling. Bij mensen met ALL vermenigvuldigen lymfocyten, andere witte bloedcellen, zich te snel en ze leven te lang. SPRYCEL remt de groei van deze leukemische cellen.

Neem contact op met uw arts als u vragen heeft over de werking van SPRYCEL of als u wilt weten waarom dit middel aan u is voorgeschreven.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Vraag uw arts om advies als u allergisch zou kunnen zijn.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- **als u geneesmiddelen gebruikt om uw bloed te verdunnen** of om stolsels te voorkomen (zie Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?)
- als u lever- of hartproblemen heeft of in het verleden heeft gehad
- **als u problemen krijgt met ademen, of last krijgt van pijn in de borst of hoesten** tijdens het gebruik van SPRYCEL: dit kan een teken zijn van vochtophoping in de longen of de borstholte (hetgeen vaker voor kan komen bij patiënten van 65 jaar en ouder), of als gevolg van veranderingen in de bloedvaten die bloed naar de longen brengen
- wanneer u ooit een hepatitis B-infectie hebt gehad of die nu mogelijk hebt. Dit is omdat SPRYCEL er voor kan zorgen dat de hepatitis B opnieuw actief wordt, wat in sommige gevallen fataal kan zijn. Voordat met de behandeling wordt begonnen, worden patiënten door hun arts zorgvuldig gecontroleerd op tekenen van deze infectie.
- als u last heeft van blauwe plekken, bloedingen, koorts, vermoeidheid en verwardheid terwijl u behandeld wordt met SPRYCEL, neem dan contact op met uw arts. Dit kan een teken zijn van een bepaald soort schade aan uw bloedvaten, die ook wel trombotische microangiopathie (TMA) wordt genoemd.

Uw arts zal uw toestand regelmatig controleren om na te gaan of SPRYCEL het gewenste effect heeft. Tijdens uw behandeling met SPRYCEL wordt ook uw bloed regelmatig onderzocht.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen die jonger zijn dan één jaar. Er is nog weinig ervaring met het gebruik van SPRYCEL in deze leeftijdsgroep. De groei en ontwikkeling van de botten wordt nauwgezet gecontroleerd bij kinderen die SPRYCEL nemen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast SPRYCEL nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts of apotheker.**

SPRYCEL wordt vooral afgebroken door de lever. Bepaalde geneesmiddelen kunnen invloed hebben op de werking van SPRYCEL wanneer ze samen worden gebruikt.

De volgende geneesmiddelen mogen niet gebruikt worden in combinatie met SPRYCEL:

- ketoconazol, itraconazol - dit zijn **geneesmiddelen tegen schimmels**
- erythromycine, clarithromycine, telithromycine - dit zijn **antibiotica**
- ritonavir - dit is een **antiviraal geneesmiddel**
- fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital - dit zijn geneesmiddelen voor **epilepsie**
- rifampicine - dit is een geneesmiddel voor **tuberculose**
- famotidine, omeprazol - dit zijn geneesmiddelen die het **maagzuur blokkeren**
- St. Janskruid - een kruidenpreparaat dat zonder voorschrift kan worden verkregen en gebruikt wordt bij **depressie** en andere aandoeningen (wordt ook aangeduid met *Hypericum perforatum*)

Neem geen geneesmiddelen die maagzuur neutraliseren (de zogenaamde **antacida**, zoals aluminiumhydroxide of magnesiumhydroxide) vanaf **2 uur voor en tot 2 uur na het innemen van SPRYCEL**.

Vertel het uw arts als u geneesmiddelen gebruikt **om het bloed te verdunnen** of bloedstolsels te voorkomen.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Neem SPRYCEL niet met grapefruit of grapefruitsap.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? **Neem dan direct contact op met uw arts of apotheker** voordat u dit geneesmiddel gebruikt. **SPRYCEL mag niet tijdens de zwangerschap worden**

gebruikt, tenzij dat strikt noodzakelijk is. Uw arts zal met u praten over de risico's van het gebruik van SPRYCEL tijdens de zwangerschap.

Zowel mannen als vrouwen die SPRYCEL gebruiken worden geadviseerd om tijdens de behandeling effectieve anticonceptie te gebruiken.

Als u borstvoeding geeft, vertel dat dan aan uw arts. U moet stoppen met het geven van borstvoeding als u SPRYCEL gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Wees voorzichtig met autorijden of het gebruik van machines als u last hebt van bijwerkingen zoals duizeligheid en wazig zien.

SPRYCEL bevat lactose

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

SPRYCEL wordt u alleen voorgeschreven door een arts die ervaring heeft met de behandeling van leukemie. Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. SPRYCEL wordt voorgeschreven aan volwassenen en kinderen die minstens 1 jaar zijn.

De aanbevolen aanvangsdosis voor volwassen patiënten met CML in de chronische fase is éénmaal per dag 100 mg.

De aanbevolen aanvangsdosis voor volwassen patiënten met CML in de acceleratiefase of blastaire crisis of Ph+ ALL is eenmaal per dag 140 mg.

Dosering bij kinderen met CML in de chronische fase of Ph+ ALL is op basis van lichaamsgewicht. SPRYCEL wordt éénmaal per dag oraal toegediend in de vorm van ofwel SPRYCEL tabletten of SPRYCEL poeder voor orale suspensie. SPRYCEL tabletten worden niet aanbevolen voor patiënten die minder dan 10 kg wegen. De poeder voor orale suspensie dient te worden gebruikt bij patiënten die minder dan 10 kg wegen en patiënten die geen tabletten kunnen slikken. Een verandering van dosis kan optreden wanneer tussen de verschillende vormen veranderd wordt (tabletten en poeder voor orale suspensie), dus u moet niet overstappen van de ene vorm op de andere.

Uw arts zal de juiste dosering voor u bepalen, op basis van uw gewicht, bijwerkingen en respons op de behandeling. De startdosis van SPRYCEL bij kinderen wordt berekend op basis van lichaamsgewicht zoals hieronder weergegeven:

Lichaamsgewicht (kg)^a	Dagelijkse dosis (mg)
10 tot minder dan 20 kg	40 mg
20 tot minder dan 30 kg	60 mg
30 tot minder dan 45 kg	70 mg
minstens 45 kg	100 mg

^aTabletten worden niet aanbevolen voor patiënten die minder wegen dan 10 kg; de poeder voor orale suspensie dient bij deze patiënten te worden gebruikt.

Er is geen ervaring met SPRYCEL behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar.

Afhankelijk van uw reactie op de behandeling kan uw arts u aanraden om een hogere of lagere dosis te gebruiken of zelfs voor korte tijd met de behandeling te stoppen. Voor hogere of lagere doseringen kan het mogelijk zijn dat u verschillende tabletsterkten moet gebruiken.

De tabletten worden soms geleverd in verpakkingen met kalenderblisters. Dit zijn blisterverpakkingen met daarop de dagen van de week aangegeven. Er staan pijlen op die aangeven welke tablet u de volgende keer in moet nemen afhankelijk van uw behandelingschema.

Hoe neemt u dit middel in?

Neem uw tabletten iedere dag op het zelfde moment. Slik de tabletten in hun geheel door. De tabletten niet fijnmaken, snijden of kauwen. Neem geen uiteengevallen tabletten in. U kunt er niet zeker van zijn dat u de juiste dosis binnenkrijgt als u de tabletten fijnmaakt, snijdt, kauwt of als ze uiteen zijn gevallen. SPRYCEL tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Speciale aanwijzingen voor het hanteren van SPRYCEL

In het onwaarschijnlijke geval dat de SPRYCEL tabletten gebroken zijn, wordt men aangeraden om handschoenen te gebruiken bij het hanteren ervan, voor de patiënt is dit niet nodig.

Hoe lang moet u SPRYCEL gebruiken

Neem SPRYCEL dagelijks totdat uw arts u zegt dat u moet stoppen. Zorg ervoor dat u SPRYCEL net zo lang gebruikt als het is voorgeschreven.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem **direct** contact op met uw arts als u per ongeluk te veel tabletten heeft ingenomen. Misschien heeft u dan medische hulp nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem de volgende dosis op het gewone tijdstip in.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Onderstaande klachten kunnen tekenen zijn van ernstige bijwerkingen:

- U krijgt last van pijn op de borst, ademhalingsmoeilijkheden, hoesten en flauwvallen
- U krijgt **onverwachts een bloeding of blauwe plekken** zonder vallen of stoten
- U vindt bloed bij uw braaksel, ontlasting of urine, of als u zwarte ontlasting heeft
- U merkt **tekenen op van een infectie**, zoals koorts en koude rillingen
- U krijgt koorts, een pijnlijke mond of keel, blaren of afschilfering van de huid en/of slijmvlies

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van een van bovenstaande klachten.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kan meer dan 1 van de 10 gebruikers treffen)

- **Infecties** (waaronder bacteriële, virale en schimmelinfecties)
- **Hart en longen:** kortademigheid
- **Spijverteringsproblemen:** diarree, zich ziek voelen of ziek zijn (misselijkheid of braken)
- Huid, haar, oog, algemeen: huiduitslag, koorts, zwelling van het gezicht, de handen en voeten, hoofdpijn, vermoeidheid of zwakte, bloeding
- **Pijn:** spierpijn (tijdens of na stoppen van de behandeling), buikpijn
- **Tests kunnen uitwijzen:** te weinig bloedplaatjes, te weinig witte bloedlichaampjes (neutropenie), bloedarmoede, vocht rond de longen

Vaak voorkomende bijwerkingen (kan tot 1 van de 10 gebruikers treffen)

- **Infecties:** longontsteking, infecties met het herpesvirus (waaronder cytomegalovirus - CMV), bovenste luchtweginfectie, ernstige infectie van het bloed of weefsels (met inbegrip van soms voorkomende gevallen met dodelijke afloop)

- **Hart en longen:** hartkloppingen, onregelmatige hartslag, congestief hartfalen, zwakke hartspeer, hoge bloeddruk, verhoogde bloeddruk in de longen, hoesten
- **Spijverteringsproblemen:** eetluststoornissen, smaakstoornissen, opgeblazen of opgezwollen gevoel in de buik, ontsteking van de dikke darm, obstipatie, zuurbranden, zweren in de mond, afname of toename van het lichaamsgewicht, ontsteking van de maagwand (gastritis)
- **Huid, haar, oog, algemeen:** tintelingen van de huid, jeuk, droge huid, acné, ontsteking van de huid, aanhoudend geluid in de oren, haaruitval, overmatige transpiratie, oogaandoeningen (waaronder wazig zien en verstoord zicht), droge ogen, bloeditstorting, depressie, slapeloosheid, blozen, duizeligheid, contusie (blauwe plekken), verlies van eetlust (anorexie), slaperigheid, gegeneraliseerd oedeem
- **Pijn:** gewrichtspijn, spierzwakte, pijn op de borst, pijn aan de handen en voeten, rillingen, stijfheid van spieren en gewrichten, spierkramp
- **Tests kunnen uitwijzen:** vocht rond het hart, vocht in de longen, hartritmestoornissen, febrile neutropenie (te weinig witte bloedlichaampjes en koorts), bloeding in het maagdarmkanaal, hoge concentratie urinezuur in het bloed

Soms voorkomende bijwerkingen (kan tot 1 van de 100 gebruikers treffen)

- **Hart en longen:** hartaanval (met inbegrip van dodelijke afloop), ontsteking van de bekleding (hartzakje) rondom het hart, onregelmatige hartslag, pijn op de borst wegens gebrek aan bloedaanvoer naar het hart (angina), lage bloeddruk, vernauwing van de luchtwegen dat kan leiden tot ademhalingsmoeilijkheden, aanvalsgewijs optredende benauwdheid door kramp van de spieren van de luchtwegen en zwelling van het slijmvlies van de luchtwegen (astma), verhoogde bloeddruk in de slagaders van de longen
- **Spijverteringsproblemen:** ontsteking van de alvleesklier (pancreas), maagzweer, ontsteking van de slokdarm, gezwollen buik, scheur in de huid van het anale kanaal, slikproblemen, ontsteking van de galblaas, verstopping van de galgangen, gastro-oesofageale reflux (een aandoening waarbij maagzuur en andere maaginhoud terugstroomt naar de keel)
- **Huid, haar, oog, algemeen:** allergische reactie waaronder gevoelige, rode knobbels op de huid (erythema nodosum), angst, verwardheid, stemmingswisselingen, verminderd zin in seks, flauwvallen, beven, ontsteking van oog wat leidt tot roodheid en pijn, een huidziekte gekenmerkt door gevoelige, rode, duidelijk omliggende vlekken met het plotseling optreden van koorts en verhoogd aantal witte bloedcellen (neutrofiele dermatosis), gehoorverlies, gevoeligheid voor licht, afgenomen gezichtsvermogen, verhoogd tranen van de ogen, verandering van huidkleur, ontsteking van onderhuids vet, huidzweer, blaren van de huid, nagelafwijking, haarafwijking, hand-voetafwijking, nierfalen, vaak moeten urineren, borstvergroting bij mannen, menstruele afwijking, algehele zwakte en ongemak, lage schildklierfunctie, evenwichtsverlies bij lopen, osteonecrose (een aandoening waarbij de bloedtoevoer naar de botten vermindert, waardoor botverlies of afsterven van het bot kan ontstaan), artritis, opzwellen van de huid overal op het lichaam
- **Pijn:** ontsteking van een ader die roodheid, gevoeligheid en zwelling kan veroorzaken, peesontsteking
- **Hersenen:** geheugenverlies
- **Bij onderzoeken kan het volgende worden gevonden:** abnormale bloedtestresultaten en mogelijk verstoorde nierfunctie veroorzaakt door de afvalproducten van de stervende tumor (tumorlyssyndroom), lage albuminespiegels in het bloed, laag aantal lymfocyten (een type witte bloedcellen) in het bloed, hoge cholesterolspiegels in het bloed, gezwollen lymfeklieren, hersenbloeding, onregelmatigheid van de elektrische activiteit van het hart, vergroot hart, ontsteking van de lever, eiwitten in de urine, verhoogde creatinefosfokinase (een enzym dat hoofdzakelijk in het hart, hersenen en skeletspieren wordt gevonden), verhoogde troponine (een enzym dat voornamelijk in de hartspeer en de skeletspieren wordt gevonden), verhoogd gamma-glutamyltransferase (een enzym dat voornamelijk in de lever wordt gevonden), een melk-achtig vocht rond de longen (chylothorax)

Zelden voorkomende bijwerkingen (kan tot 1 van de 1.000 gebruikers treffen)

- **Hart en longen:** groter worden van de rechter hartkamer, ontsteking van de hartspeer, verzameling van aandoeningen die leiden tot verstopping van de bloedtoevoer naar de hartspeer (acuut coronair syndroom), hartstilstand (stoppen van de bloedstroom vanuit het hart), ziekte

van de kransslagaders, ontsteking van het weefsel dat het hart en de longen omgeeft, bloedstolsels, bloedstolsels in de longen

- **Spijsverteringsproblemen:** verlies van vitale voedingsstoffen zoals eiwit uit uw spijsverteringskanaal, verstopping van de darmen, anale fistel (een abnormale opening vanuit de anus naar de huid rond de anus), afwijking van de nierfunctie, diabetes
- **Huid, haar, oog, algemeen:** toeval/stuip (convulsie), ontsteking van de oogzenuw die een volledig of gedeeltelijk verlies van het gezichtsvermogen kan veroorzaken, het ontstaan van blauw-paarse vlekken op de huid, abnormaal hoge schildklierfunctie, ontsteking van de schildklier, ataxie (een aandoening die gepaard gaat met een gebrek aan spiercoördinatie), problemen bij lopen, miskraam, ontsteking van de bloedvaten in de huid, huidfibrose
- Hersenen: beroerte, tijdelijke periode van verstoorde werking van zenuwen veroorzaakt door verlies van bloeddorstroming, verlamming van de aangezichtsenuw, dementie
- **Afweersysteem:** ernstige allergische reactie
- **Skelet, spierstelsel en bindweefsel:** vertraagde fusie van de afgeronde uiteinden die gewrichten vormen (epifyses); langzamere of vertraagde groei

Andere bijwerkingen die gemeld zijn (met een onbekende frequentie (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens))

- Longontsteking
- Bloedingen in maag en darmen die tot de dood kunnen leiden
- Opnieuw optreden (reactivering) van hepatitis B-infectie, wanneer u in het verleden hepatitis B (een leverinfectie) hebt gehad
- Een reactie met koorts, blaren op de huid, en zweervorming van de slijmvliezen
- Aandoeningen van de nieren met symptomen waaronder oedeem en abnormale laboratoriumwaarden zoals eiwitten in de urine en laag eiwitgehalte in het bloed
- Schade aan bloedvaten. wat ook wel trombotische microangiopathie (TMA) wordt genoemd, waaronder afname in aantal rode bloedcellen, verminderd aantal bloedplaatjes en het ontstaan van bloedstolsels.

Tijdens de behandeling zal uw arts u controleren op een aantal van deze bijwerkingen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, **neem dan contact op met uw arts of apotheker**. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket van de fles, de blister of het doosje, na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor de opslag van dit geneesmiddel zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen nodig.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is dasatinib. Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg of 140 mg dasatinib (als monohydraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - *Tabletkern:* lactosemonohydraat (zie rubriek 2 "SPRYCEL bevat lactose"); microkristallijne cellulose; natriumcroscarmellose; hydroxypropylcellulose; magnesiumstearaat
 - *Filmomhulling:* hypromellose; titaniumdioxide (E171); macrogol 400

Hoe ziet SPRYCEL eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

SPRYCEL 20 mg: de filmomhulde tabletten zijn wit tot gebroken wit, dubbelbol, rond met "BMS" gegraveerd op de ene zijde en "527" op de andere zijde.

SPRYCEL 50 mg: de filmomhulde tabletten zijn wit tot gebroken wit, dubbelbol, ovaal met "BMS" gegraveerd op de ene zijde en "528" op de andere zijde.

SPRYCEL 70 mg: de filmomhulde tabletten zijn wit tot gebroken wit, dubbelbol, rond met "BMS" gegraveerd op de ene zijde en "524" op de andere zijde.

SPRYCEL 80 mg: de filmomhulde tabletten zijn wit tot gebroken wit, dubbelbol, driehoekig met "BMS 80" gegraveerd op de ene zijde en "855" op de andere zijde.

SPRYCEL 100 mg: de filmomhulde tabletten zijn wit tot gebroken wit, dubbelbol, ovaal met "BMS 100" gegraveerd op de ene zijde en "852" op de andere zijde.

SPRYCEL 140 mg: de filmomhulde tabletten zijn wit tot gebroken wit, dubbelbol, rond met "BMS 140" gegraveerd op de ene zijde en "857" op de andere zijde.

SPRYCEL 20 mg, 50 mg en 70 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in doosjes met 56 filmomhulde tabletten in 4 kalenderblisters van elk 14 filmomhulde tabletten, en in doosjes met 60 x1 filmomhulde tabletten in geperforeerde eenheidsdosisblisters. Zij zijn ook verkrijgbaar in flesjes met kindveilige sluiting, die 60 filmomhulde tabletten bevatten. Iedere verpakking bevat één fles.

SPRYCEL 80 mg, 100 mg of 140 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in doosjes met 30 x1 filmomhulde tabletten in geperforeerde eenheidsdosisblisters. Zij zijn ook verkrijgbaar in flesjes met kindveilige sluiting, die 30 filmomhulde tabletten bevatten. Iedere verpakking bevat één fles.

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ierland

Fabrikant

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ierland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau:

<http://www.emea.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en behandelingen.

Bijsluiter: Informatie voor de gebruiker

SPRYCEL 10 mg/ml poeder voor orale suspensie dasatinib

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is SPRYCEL en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is SPRYCEL en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

SPRYCEL bevat de werkzame stof dasatinib. Dit geneesmiddel wordt gebruikt om chronische myeloïde leukemie (CML) en Philadelphia chromosoom positieve (Ph+) acute lymfoblastaire leukemie (ALL) te behandelen bij volwassenen, jongeren tot 18 jaar en kinderen van minstens 1 jaar. Leukemie is een kanker van de witte bloedcellen. Doorgaans helpen deze witte cellen het lichaam bij het bestrijden van infecties. Bij patiënten met CML beginnen granulocyten, bepaalde witte cellen, ongecontroleerd te groeien. SPRYCEL remt de groei van deze leukemische cellen.

Neem contact op met uw arts als u vragen heeft over de werking van SPRYCEL of als u wilt weten waarom dit middel aan u, of aan uw kind, is voorgeschreven.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Vraag uw arts om advies als u, of uw kind, allergisch zou kunnen zijn.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- **als u geneesmiddelen gebruikt om uw bloed te verdunnen** of om stolsels te voorkomen (zie Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?)
- als u lever- of hartproblemen heeft of in het verleden heeft gehad
- **als u problemen krijgt met ademen, of last krijgt van pijn in de borst of hoesten** tijdens het gebruik van SPRYCEL: dit kan een teken zijn van vochtophoping in de longen of de borstholte (hetgeen vaker voor kan komen bij patiënten van 65 jaar en ouder), of als gevolg van veranderingen in de bloedvaten die bloed naar de longen brengen
- wanneer u ooit een hepatitis B-infectie hebt gehad of die nu mogelijk hebt. Dit is omdat SPRYCEL er voor kan zorgen dat de hepatitis B opnieuw actief wordt, wat in sommige gevallen

- fataal kan zijn. Voordat met de behandeling wordt begonnen, worden patiënten door hun arts zorgvuldig gecontroleerd op tekenen van deze infectie.
- als u last heeft van blauwe plekken, bloedingen, koorts, vermoeidheid en verwardheid terwijl u behandeld wordt met SPRYCEL, neem dan contact op met uw arts. Dit kan een teken zijn van een bepaald soort schade aan uw bloedvaten, die ook wel trombotische microangiopathie (TMA) wordt genoemd.

Uw arts zal uw toestand regelmatig controleren om na te gaan of SPRYCEL het gewenste effect heeft. Tijdens uw behandeling met SPRYCEL, of de behandeling van uw kind, worden er regelmatig bloedonderzoeken uitgevoerd.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen die jonger zijn dan één jaar.

De groei en ontwikkeling van de botten wordt nauwgezet gecontroleerd bij kinderen die SPRYCEL nemen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast SPRYCEL nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts of apotheker.**

SPRYCEL wordt vooral afgebroken door de lever. Bepaalde geneesmiddelen kunnen invloed hebben op de werking van SPRYCEL wanneer ze samen worden gebruikt.

De volgende geneesmiddelen mogen niet gebruikt worden in combinatie met SPRYCEL:

- ketoconazol, itraconazol - dit zijn **geneesmiddelen tegen schimmels**
- erythromycine, claritromycine, telitromycine - dit zijn **antibiotica**
- ritonavir - dit is een **antiviraal geneesmiddel**
- fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital - dit zijn geneesmiddelen voor **epilepsie**
- rifampicine - dit is een geneesmiddel voor **tuberculose**
- famotidine, omeprazol - dit zijn geneesmiddelen die het **maagzuur blokkeren**
- St. Janskruid - een kruidenpreparaat dat zonder voorschrift kan worden verkregen en gebruikt wordt bij **depressie** en andere aandoeningen (wordt ook aangeduid met *Hypericum perforatum*)

Neem geen geneesmiddelen die maagzuur neutraliseren (de zogenaamde **antacida**, zoals aluminiumhydroxide of magnesiumhydroxide) vanaf **2 uur voor en tot 2 uur na het innemen van SPRYCEL**.

Vertel het uw arts als u geneesmiddelen gebruikt **om het bloed te verdunnen** of bloedstolsels te voorkomen.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Neem SPRYCEL niet met grapefruit of grapefruitsap.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? **Neem dan direct contact op met uw arts of apotheker** voordat u dit geneesmiddel gebruikt. **SPRYCEL mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt**, tenzij dat strikt noodzakelijk is. Uw arts zal met u praten over de risico's van het gebruik van SPRYCEL tijdens de zwangerschap.

Zowel mannen als vrouwen die SPRYCEL gebruiken worden geadviseerd om tijdens de behandeling effectieve anticonceptie te gebruiken.

Als u borstvoeding geeft, vertel dat dan aan uw arts. U moet stoppen met het geven van borstvoeding als u SPRYCEL gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Wees voorzichtig met autorijden of het gebruik van machines als u last hebt van bijwerkingen zoals duizeligheid en wazig zien.

SPRYCEL bevat sacharose

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Bevat 0,29 g sacharose per ml orale suspensie. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met diabetes mellitus. Kan schadelijk zijn voor de tanden.

SPRYCEL bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 2,1 mg natrium (hoofdbestanddeel van keuken/tafelzout) per ml SPRYCEL orale suspensie. Bij de dosering van 16 ml orale suspensie, komt dit overeen met 1,7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname via de voeding van 2 g natrium voor een volwassene.

SPRYCEL bevat benzoëzuur en natriumbenzoaat

SPRYCEL bevat 0,25 mg benzoëzuur in iedere ml orale suspensie en 0,25 mg natriumbenzoaat in iedere ml orale suspensie.

Benzoëzuur/benzoaatzout kan geelzucht doen toenemen (geel verkleuren van de huid en ogen) bij pasgeboren baby's (tot 4 weken oud).

SPRYCEL bevat benzylalcohol

SPRYCEL bevat 0,017 mg benzylalcohol in iedere ml orale suspensie.

Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Het gebruik van SPRYCEL wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Vraag uw arts of apotheker om advies als u zwanger bent of borstvoeding geeft. Dat is omdat grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen ophopen in uw lichaam en bijwerkingen kunnen veroorzaken (dit wordt "metabole acidose" genoemd).

Vraag uw arts of apotheker om advies als u een lever- of nierziekte heeft. Dat is omdat grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen ophopen in uw lichaam en bijwerkingen kunnen veroorzaken (dit wordt "metabole acidose" genoemd).

SPRYCEL bevat zwaveldioxide (E220)

Kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en krampen in de spierwand van de luchtwegen (bronchospasmen) veroorzaken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

SPRYCEL wordt u alleen voorgeschreven door een arts die ervaring heeft met de behandeling van leukemie. Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

SPRYCEL orale suspensie wordt éénmaal daags ingenomen. Uw arts zal bepalen wat de juiste dosis is op basis van uw lichaamsgewicht. De startdosering van SPRYCEL wordt berekend op basis van lichaamsgewicht zoals hieronder weergegeven:

Lichaamsgewicht (kg)	Dagelijkse dosis, ml (mg)
5 tot minder dan 10 kg	4 ml (40 mg)
10 tot minder dan 20 kg	6 ml (60 mg)
20 tot minder dan 30 kg	9 ml (90 mg)
30 tot minder dan 45 kg	10,5 ml (105 mg)
minstens 45 kg	12 ml (120 mg)

SPRYCEL is ook beschikbaar in tabletvorm voor gebruik bij volwassenen en kinderen vanaf één jaar en een lichaamsgewicht van meer dan 10 kg. De poeder voor orale suspensie dient te worden gebruikt bij patiënten die minder dan 10 kg wegen en patiënten die geen tabletten kunnen slikken. Een verandering van dosis kan optreden wanneer tussen de verschillende vormen veranderd wordt (tabletten en poeder voor orale suspensie), dus u moet niet overstappen van de ene vorm op de andere. Uw arts zal de juiste dosering voor u bepalen, op basis van uw gewicht, bijwerkingen en respons op de behandeling.

Er is geen ervaring met SPRYCEL behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar.

Afhankelijk van uw reactie op de behandeling kan uw arts u aanraden om een hogere of lagere dosis te gebruiken of zelfs voor korte tijd met de behandeling te stoppen.

Hoe neemt u dit middel in?

Uw apotheker of gekwalificeerd medisch beroepsbeoefenaar zal SPRYCEL poeder voor orale suspensie oplossen (mengen om er een vloeistof van te maken) om de SPRYCEL orale suspensie te maken voordat het aan u wordt meegegeven.

Neem SPRYCEL iedere dag op het zelfde moment. SPRYCEL kan met of zonder voedsel worden ingenomen. SPRYCEL orale suspensie kan na bereiding verder worden gemengd met melk, yoghurt, appelsap of appelmoes.

Zie de “Instructies voor toedienen aan de patiënt” aan het einde van de bijsluiter om te zien hoe een dosis van SPRYCEL orale suspensie moet bereiden en geven.

Speciale aanwijzingen voor het hanteren van SPRYCEL

Personen, anders dan de patiënt zelf, wordt aangeraden om handschoenen te gebruiken bij het hanteren van SPRYCEL.

Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, dienen blootstelling aan SPRYCEL poeder voor orale suspensie te vermijden.

Hoe lang moet u SPRYCEL gebruiken

Neem SPRYCEL dagelijks totdat uw arts u zegt dat u moet stoppen. Zorg ervoor dat u SPRYCEL net zo lang gebruikt als het is voorgeschreven.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem **direct** contact op met uw arts als u per ongeluk te veel SPRYCEL heeft ingenomen. Misschien heeft u dan medische hulp nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem de volgende dosis op het gewone tijdstip in.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Onderstaande klachten kunnen tekenen zijn van ernstige bijwerkingen:

- U krijgt last van pijn op de borst, ademhalingsmoeilijkheden, hoesten en flauwvallen
- U krijgt **onverwachts een bloeding of blauwe plekken** zonder vallen of stoten
- U vindt bloed bij uw braaksel, ontlasting of urine, of als u zwarte ontlasting heeft
- U merkt **tekenen op van een infectie**, zoals koorts en koude rillingen

- U krijgt koorts, een pijnlijke mond of keel, blaren of afschilfering van de huid en/of slijmvliesen
Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van een van bovenstaande klachten.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kan meer dan 1 van de 10 gebruikers treffen)

- **Infecties** (waaronder bacteriële, virale en schimmelinfecties)
- **Hart en longen:** kortademigheid
- **Spijverteringsproblemen:** diarree, zich ziek voelen of ziek zijn (misselijkheid of braken)
- Huid, haar, oog, algemeen: huiduitslag, koorts, zwelling van het gezicht, de handen en voeten, hoofdpijn, vermoeidheid of zwakte, bloeding
- **Pijn:** spierpijn (tijdens of na stoppen van de behandeling), buikpijn
- **Tests kunnen uitwijzen:** te weinig bloedplaatjes, te weinig witte bloedlichaampjes (neutropenie), bloedarmoede, vocht rond de longen

Vaak voorkomende bijwerkingen (kan tot 1 van de 10 gebruikers treffen)

- **Infecties:** longontsteking, infecties met het herpesvirus (waaronder cytomegalovirus - CMV), bovenste luchtweginfectie, ernstige infectie van het bloed of weefsels (met inbegrip van soms voorkomende gevallen met dodelijke afloop)
- **Hart en longen:** hartkloppingen, onregelmatige hartslag, congestief hartfalen, zwakke hartspier, hoge bloeddruk, verhoogde bloeddruk in de longen, hoesten
- **Spijverteringsproblemen:** eetluststoornissen, smaakstoornissen, opgeblazen of opgezwollen gevoel in de buik, ontsteking van de dikke darm, obstipatie, zuurbranden, zweren in de mond, afname of toename van het lichaamsgewicht, ontsteking van de maagwand (gastritis)
- **Huid, haar, oog, algemeen:** tintelingen van de huid, jeuk, droge huid, acné, ontsteking van de huid, aanhoudend geluid in de oren, haaruitval, overmatige transpiratie, oogaandoeningen (waaronder wazig zien en verstoord zicht), droge ogen, bloeditstorting, depressie, slapeloosheid, blozen, duizeligheid, contusie (blauwe plekken), verlies van eetlust (anorexie), slaperigheid, gegeneraliseerd oedeem
- **Pijn:** gewrichtspijn, spierzwakte, pijn op de borst, pijn aan de handen en voeten, rillingen, stijfheid van spieren en gewrichten, spierkramp
- **Tests kunnen uitwijzen:** vocht rond het hart, vocht in de longen, hartritmestoornissen, febriele neutropenie (te weinig witte bloedlichaampjes en koorts), bloeding in het maagdarmkanaal, hoge concentratie urinezuur in het bloed

Soms voorkomende bijwerkingen (kan tot 1 van de 100 gebruikers treffen)

- **Hart en longen:** hartaanval (met inbegrip van dodelijke afloop), ontsteking van de bekleding (hartzakje) rondom het hart, onregelmatige hartslag, pijn op de borst wegens gebrek aan bloedaanvoer naar het hart (angina), lage bloeddruk, vernauwing van de luchtwegen dat kan leiden tot ademhalingsmoeilijkheden, aanvalsgewijs optredende benauwdheid door kramp van de spieren van de luchtwegen en zwelling van het slijmvlies van de luchtwegen (astma), verhoogde bloeddruk in de slagaders van de longen
- **Spijverteringsproblemen:** ontsteking van de alvleesklier (pancreas), maagzweer, ontsteking van de slokdarm, gezwollen buik, scheur in de huid van het anale kanaal, slikproblemen, ontsteking van de galblaas, verstopping van de galgangen, gastro-oesofageale reflux (een aandoening waarbij maagzuur en andere maaginhoud terugstroomt naar de keel)
- **Huid, haar, oog, algemeen:** allergische reactie waaronder gevoelige, rode knobbels op de huid (erythema nodosum), angst, verwardheid, stemmingswisselingen, verminderd zin in seks, flauwvallen, beven, ontsteking van oog wat leidt tot roodheid en pijn, een huidziekte gekenmerkt door gevoelige, rode, duidelijk omlinjende vlekken met het plotseling optreden van koorts en verhoogd aantal witte bloedcellen (neutrofiele dermatosis), gehoorverlies, gevoeligheid voor licht, afgenomen gezichtsvermogen, verhoogd tranen van de ogen, verandering van huidkleur, ontsteking van onderhuids vet, huidzweer, blaren van de huid, nagelafwijking, haarafwijking, hand-voetafwijking, nierfalen, vaak moeten urineren, borstvergroting bij mannen, menstruele afwijking, algehele zwakte en ongemak, lage schildklierfunctie, evenwichtsverlies bij lopen, osteonecrose (een aandoening waarbij de bloedtoevoer naar de botten vermindert, waardoor botverlies of afsterven van het bot kan ontstaan), artritis, opzwellen van de huid overal op het lichaam

- **Pijn:** ontsteking van een ader die roodheid, gevoeligheid en zwelling kan veroorzaken, peesontsteking
- **Hersenen:** geheugenverlies
- **Bij onderzoeken kan het volgende worden gevonden:** abnormale bloedtestresultaten en mogelijk verstoorde nierfunctie veroorzaakt door de afvalproducten van de stervende tumor (tumorlyssyndroom), lage albuminespiegels in het bloed, laag aantal lymfocyten (een type witte bloedcellen) in het bloed, hoge cholesterolspiegels in het bloed, gezwollen lymfeklieren, hersenbloeding, onregelmatigheid van de elektrische activiteit van het hart, vergroot hart, ontsteking van de lever, eiwitten in de urine, verhoogde creatinefosfokinase (een enzym dat hoofdzakelijk in het hart, hersenen en skeletspieren wordt gevonden), verhoogde troponine (een enzym dat voornamelijk in de hartspeer en de skeletspieren wordt gevonden), verhoogd gamma-glutamyltransferase (een enzym dat voornamelijk in de lever wordt gevonden), een melk-achtig vocht rond de longen (chylothorax)

Zelden voorkomende bijwerkingen (kan tot 1 van de 1.000 gebruikers treffen)

- **Hart en longen:** groter worden van de rechter hartkamer, ontsteking van de hartspeer, verzameling van aandoeningen die leiden tot verstopping van de bloedtoevoer naar de hartspeer (acuut coronair syndroom), hartstilstand (stoppen van de bloedstroom vanuit het hart), ziekte van de kransslagaders, ontsteking van het weefsel dat het hart en de longen omgeeft, bloedstolsels, bloedstolsels in de longen
- **Spijverteringsproblemen:** verlies van vitale voedingsstoffen zoals eiwit uit uw spijsverteringskanaal, verstopping van de darmen, anale fistel (een abnormale opening vanuit de anus naar de huid rond de anus), afwijking van de nierfunctie, diabetes
- **Huid, haar, oog, algemeen:** toeval/stuip (convulsie), ontsteking van de oogzenuw die een volledig of gedeeltelijk verlies van het gezichtsvermogen kan veroorzaken, het ontstaan van blauw-paarse vlekken op de huid, abnormaal hoge schildklierfunctie, ontsteking van de schildklier, ataxie (een aandoening die gepaard gaat met een gebrek aan spiercoördinatie), problemen bij lopen, misselijkheid, ontsteking van de bloedvaten in de huid, huidfibrose
- **Hersenen:** beroerte, tijdelijke periode van verstoorde werking van zenuwen veroorzaakt door verlies van bloeddorstrooming, verlamming van de aangezichtszenuw, dementie
- **Afweersysteem:** ernstige allergische reactie
- **Skelet, spierstelsel- en bindweefsel:** vertraagde fusie van de afgeronde uiteinden die gewrichten vormen (epifyses); langzamere of vertraagde groei

Andere bijwerkingen die gemeld zijn met een onbekende frequentie (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)

- Longontsteking
- Bloedingen in maag en darmen die tot de dood kunnen leiden
- Opnieuw optreden (reactivering) van hepatitis B-infectie, wanneer u in het verleden hepatitis B (een leverinfectie) hebt gehad
- Een reactie met koorts, blaren op de huid, en zweervorming van de slijmvliezen
- Aandoeningen van de nieren met symptomen waaronder oedeem en abnormale laboratoriumwaarden zoals eiwitten in de urine en laag eiwitgehalte in het bloed
- Schade aan bloedvaten, wat ook wel trombotische microangiopathie (TMA) wordt genoemd, waaronder afname in aantal rode bloedcellen, verminderd aantal bloedplaatjes en ontstaan van bloedstolsels.

Tijdens de behandeling zal uw arts u controleren op een aantal van deze bijwerkingen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, **neem dan contact op met uw arts of apotheker**. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket van de fles, de blister of het doosje, na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Poeder

Bewaren beneden 25°C.

Na bereiding

In koelkast bewaren (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Gooi alle ongebruikte suspensie 60 dagen na bereiding weg.

Bereide orale suspensie die gemengd is met melk, yoghurt, appelsap of appelmoes mag maximaal één uur worden bewaard bij of lager dan 25°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is dasatinib. Een fles poeder voor orale suspensie bevat 990 mg dasatinib (als monohydraat). Na bereiding bevat één fles 99 ml orale suspensie. Iedere ml van orale suspensie bevat 10 mg dasatinib (als monohydraat).
- De andere ingrediënten zijn: sacharose, natriumcarmellose, simeticon emulsie (bestaande uit simeticon, polyethyleenglycol, sorbitaantristearaat, polyethoxylaatsteeraat, glyceriden, methylcellulose, xanthaangom, benzoëzuur, sorbinezuur, zwavelzuur), wijnsteenzuur, watervrij trinatriumcitraat, natriumbenzoaat (E211), silica, colloïdaal hydrofoob, gemengde bessensmaak (bevat: benzylalcohol, zwaveldioxide) (zie rubriek 2. "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?").

Hoe ziet SPRYCEL eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

SPRYCEL wordt geleverd als een wit tot gebroken wit poeder voor orale suspensie dat een witte tot gele opaalachtige suspensie vormt na bereiden met water.

Eén plastic fles van 120-ml (met kindveilige sluiting) bevat 33 g poeder voor orale suspensie.

Na bereiding bevat de fles 99 ml orale suspensie, waarvan 90 ml bedoeld is voor dosering en toediening.

Iedere verpakking bevat ook een indruk-fles-adapter (PIBA, press-in-bottle adapter) en een spuit van 12 ml voor toediening in de mond een verzegelde plastic zak.

Iedere verpakking bevat één fles.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ierland

Fabrikant

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15 Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare, V14 DD39
Ierland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau:

<http://www.emea.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en behandelingen.

Instructies voor toediening aan de patiënt

Deze instructies laten u zien hoe u een dosis SPRYCEL orale suspensie aan de patiënt moet geven. Na bereiding door uw apotheker of medisch zorgverlener, mag de orale suspensie alleen worden toegediend met gebruikmaking van de spuit voor orale toediening, die is meegeleverd in iedere verpakking. Uw arts zal bepalen wat de juiste dosis is op basis van uw leeftijd en lichaamsgewicht. Zorg ervoor dat u deze instructies heeft gelezen en begrijpt voordat u de orale suspensie gebruikt.

Wat moet u weten voordat u dit geneesmiddel gebruikt?

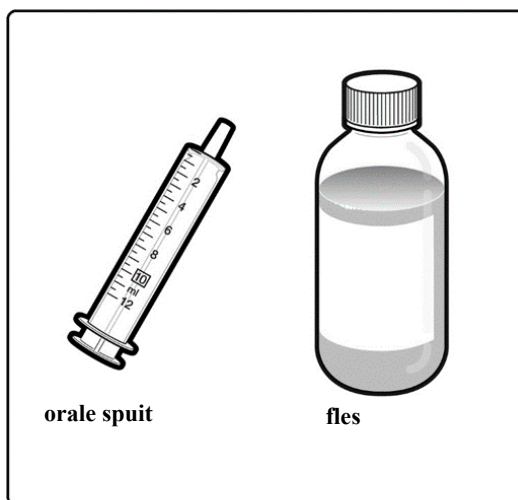
- Neem SPRYCEL orale suspensie op een lege of volle maag.
- Was uw handen vóór en na ieder gebruik.
- Bewaar de bereide orale suspensie in een koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
- Lees de totale voorgeschreven dosis en bepaal het aantal milliliters (ml) dat u nodig heeft.
- Als de hoeveelheid meer is dan 11 ml, dient deze over 2 toedieningen te worden verdeeld, zoals hieronder aangegeven:

Hoe een dosis te splitsen die groter is dan 11 ml

Totale voorgeschreven dosis (ml)	Eerste dosis (ml)	Tweede dosis (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Voordat u een dosis SPRYCEL orale suspensie bereidt voor toediening aan de patiënt, zorgt u er voor dat u de volgende spullen klaar heeft staan:

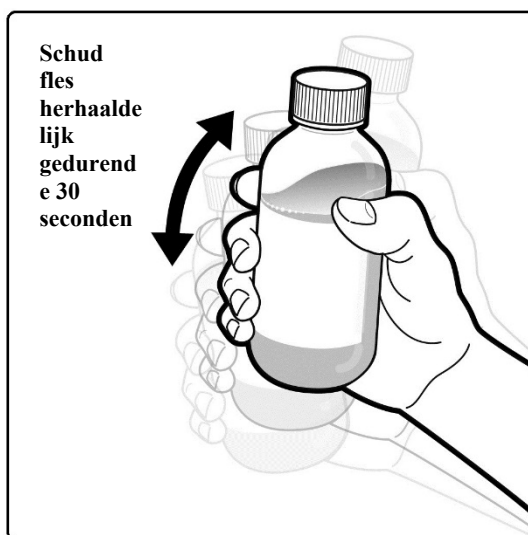
- Papieren doekje
- 1 flesje SPRYCEL orale suspensie die een witte tot gele ondoorzichtige suspensie bevat.
- Spuit van 12 ml voor toediening in de mond die is meegeleverd met de fles.
- Een klein bakje gevuld met water om de spuit te reinigen.



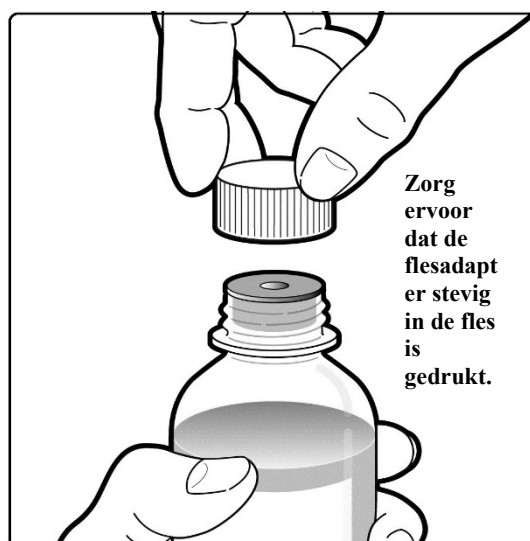
Bereid vóór de toediening de SPRYCEL orale suspensie zorgvuldig, meet de dosis en vul de spuit als volgt:

1. Meng de SPRYCEL orale suspensie in de gesloten fles door de fles gedurende 30 seconden te schudden.

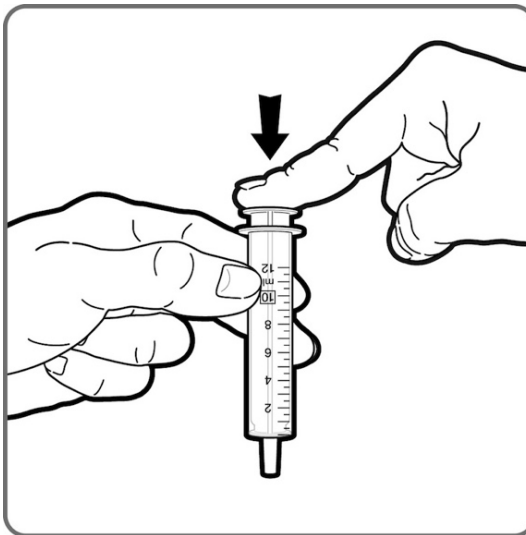
- Schud goed voor ieder gebruik.



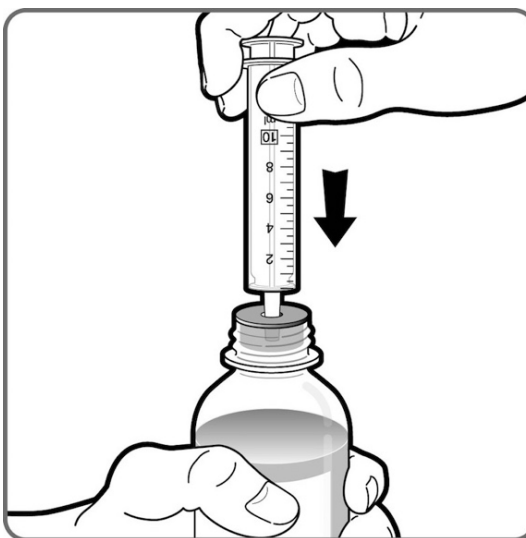
2. Neem de sluiting van de fles. Zorg ervoor dat de adapter die is meegeleverd om de spuit te bevestigen stevig in de fles is gedrukt.



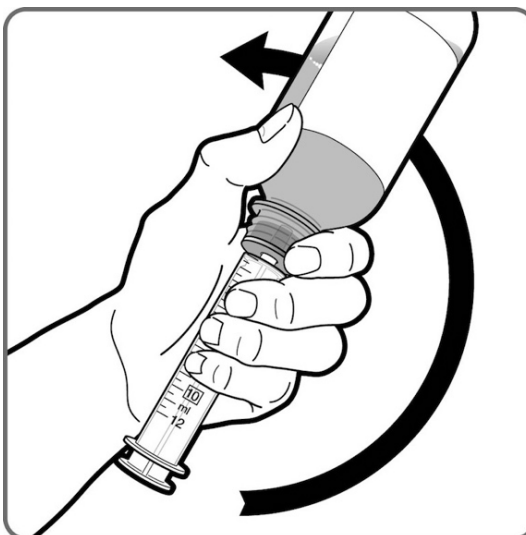
3. Kijk naar de maatverdeling aan de zijkant van de spuit zodat u kunt zien hoever u deze dient te vullen voordat u begint. Let op dat de markeringen op de spuit in ml aangegeven zijn. Zoek de markering die overeenkomt met die welke door uw arts is voorgeschreven. Zorg ervoor dat voor ieder gebruik de zuiger tot aan de onderkant van de spuitcilinder is geduwd.



4. Zet de fles rechtop en breng de punt van de spuit stevig in de flesadapter.



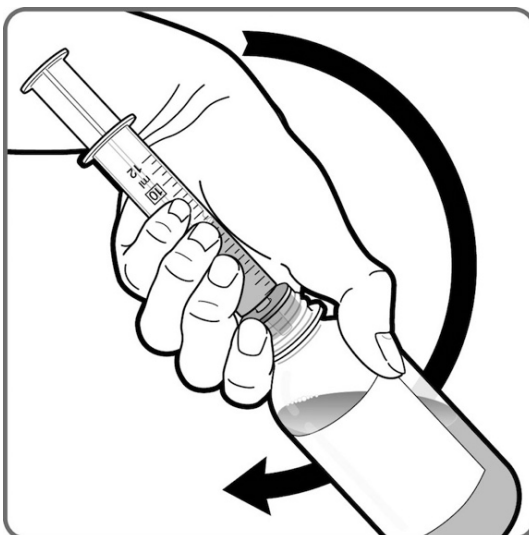
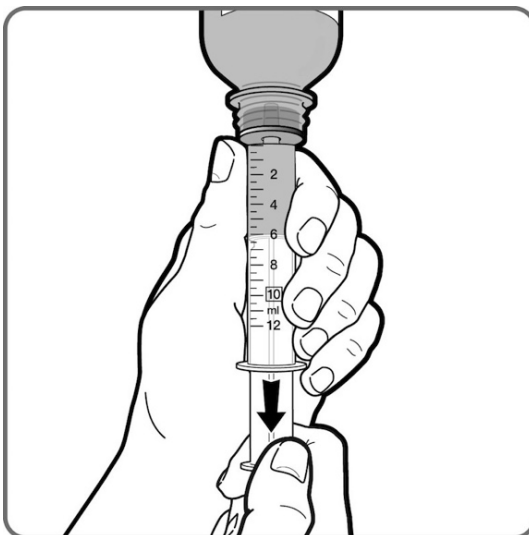
5. Houd de punt van de spuit stevig in de fles, draai de fles met de spuit ondersteboven.



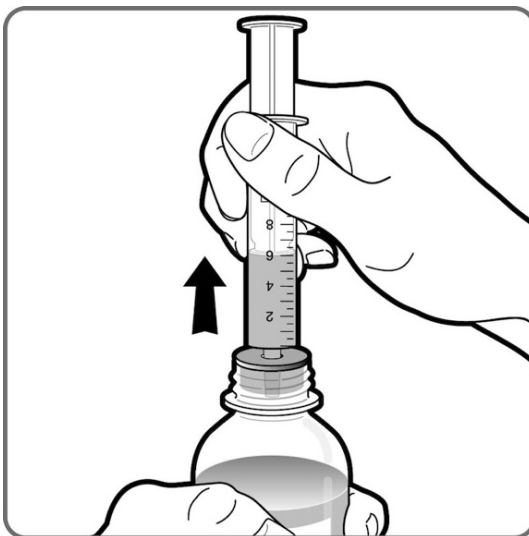
6. Zuig langzaam de hoeveelheid SPRYCEL orale suspensie op die is voorgeschreven, door aan de zuiger te trekken tot deze de markering van de voorgeschreven dosis bereikt.

- Houd de zuiger vast om te voorkomen dat deze beweegt. Er kan een vacuüm ontstaan die de zuiger terug in de cilinder trekt.
- Indien het niet mogelijk is om met één fles te vullen, gebruik dan de tweede fles om de volledige voorgeschreven dosis te verkrijgen. Zorg ervoor dat de tweede fles goed geschud is voor gebruik.

7. Houd de punt van de spuit stevig in de fles, draai de fles met de spuit weer rechtop.



8. Verwijder de spuit uit de fles en let op dat de zuiger niet omlaag wordt gedrukt.



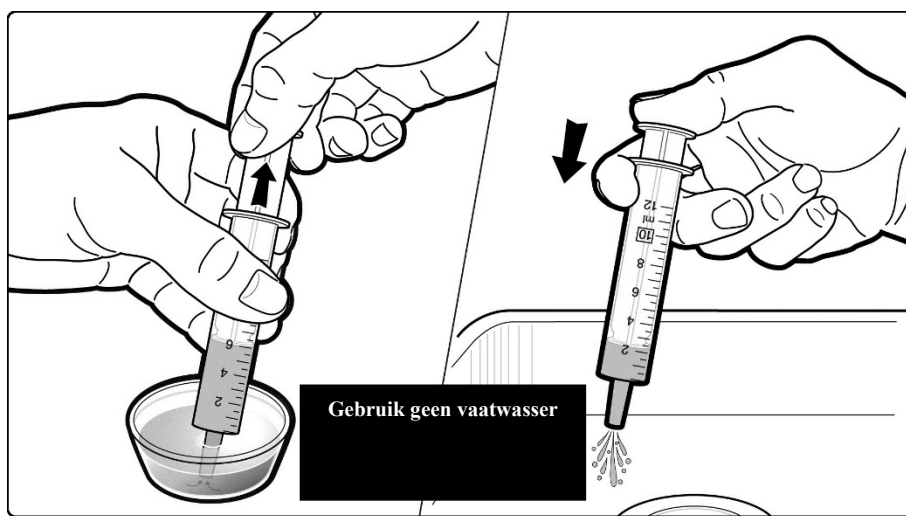
9. Breng, met de patiënt rechtop, de punt van de spuit in de mond tussen de zijkant van de mond en de tong. Duw de zuiger langzaam in totdat de volledige dosis is toegediend.

- Controleer of de patiënt de dosis volledig heeft doorgeslikt.
- Als er een tweede dosis nodig is om de totale voorgeschreven dosis te geven, herhaal dan stappen 3 tot en met 10.
- Doe de sluiting weer op de fles en sluit stevig. Rechtop bewaren.

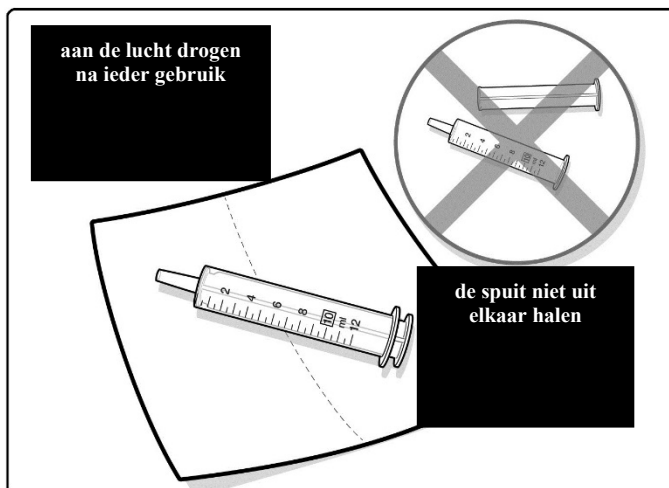


10. Was de buitenkant en de binnenkant van de spuit met water en laat aan de lucht drogen na ieder gebruik voor hergebruik de volgende dag.

- **Niet in een vaatwasser wassen.**



- **Haal de spuit niet uit elkaar om beschadigingen te voorkomen.**



11. Zie de bijsluiter (rubriek 5, 'Hoe bewaart u dit middel') voor instructies over het weggooien van ongebruikt geneesmiddel, de spuit en de fles.

Als u vragen heeft over hoe u een dosis SPRYCEL orale suspensie moet bereiden of toe moet dienen, bespreek dit dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

De volgende informatie is alleen bedoeld voor medische beroepsbeoefenaars:

Instructies voor het bereiden van de poeder voor orale suspensie¹

SPRYCEL poeder orale suspensie moet als volgt worden bereid:

Opmerking: als u meer dan één fles moet oplossen, rond dan per keer één fles af.

Was uw handen vóór aanvang van de bereiding. Deze procedure dient te worden uitgevoerd op een schoon oppervlak.

Stap 1: Tik voorzichtig op de bodem van iedere fles (die 33 g SPRYCEL poeder voor orale suspensie bevat) om de poeder los te maken. Verwijder de kindveilige sluiting en folieverzegeling. Voeg 77,0 ml gezuiverd water ineens toe aan de fles en sluit stevig.

Stap 2: Draai de fles onmiddellijk om en schud goed gedurende niet minder dan 60 seconden om een gelijkmatige suspensie te krijgen. Als er nog klontjes zichtbaar zijn, ga dan door met schudden tot er geen klontjes meer zichtbaar zijn. Oplossen op deze manier geeft 90 ml (af te geven volume) van 10 mg/ml SPRYCEL orale suspensie.

Stap 3: Verwijder de sluiting, breng de indruk-fles-adapter (PIBA) in de flessenhals en sluit de fles stevig met de kindveilige sluiting.

Stap 4: Schrijf de vervaldatum van de bereide orale suspensie op het etiket op de fles (de vervaldatum van de bereide orale suspensie is 60 dagen vanaf datum van bereiden).

Stap 5: Geef de fles met ingebrachte PIBA, bijsluiter en orale doseerspuit in het originele doosje aan de patiënt of zorgverlener. Herinner de patiënt of zorgverlener eraan om de fles krachtig te schudden voor ieder gebruik.