

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 Philadelphia-chromosoom-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 imatinibmesilaat.
- Ph⁺ acute lymfoblastaire leukemie (ALL) en lymfoïde blasten CML die resistent of intolerant zijn voor eerder toegediende geneesmiddelen.

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

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).

Behandelduur

In klinische onderzoeken werd de behandeling met SPRYCEL voortgezet tot aan ziekteprogressie of totdat de patiënt het niet meer kon verdragen. 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.

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. 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.

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.

De richtlijnen voor dosisaanpassingen zijn samengevat in Tabel 1.

Tabel 1: Aanpassing van de dosis bij neutropenie en trombocytopenie

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).
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 (beenmergaspiraats 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 neutrofiële granulocyten

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.

Pleurale effusie

De toediening van dasatinib moet onderbroken worden als een pleurale effusie wordt gediagnosticeerd tot de patiënt 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.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van SPRYCEL bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1).

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 rubrieken 4.4 en 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 fijngeemaakt of gebroken worden om de kans op dermale blootstelling te minimaliseren, ze moeten in hun geheel worden doorgeslikt. Ze kunnen met of zonder maaltijd worden ingenomen en dienen consequent of 's morgens of 's avonds te worden ingenomen.

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 rubrieken 4.2 en 5.2). Door de beperkingen van de klinische studie, is voorzichtigheid geboden bij toediening van dasatinib aan patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2).

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 patiënten met CML in de vergevorderde fase of Ph⁺ ALL dient het totale bloedbeeld de eerste 2 maanden wekelijks gecontroleerd te worden en daarna iedere maand of op klinische indicatie. Bij 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. De beenmergsuppressie is meestal reversibel en goed behandelbaar door tijdelijk staken van de behandeling met dasatinib of door verlaging van de dosering (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

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 SRYCEL kregen (n = 548). Tijdens klinische onderzoeken bij patiënten met CML 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.

Pulmonale arteriële hypertensie (PAH)

PAH (precapillaire pulmonale arteriële hypertensie bevestigd door middel van catheterisatie van de rechter harthelft) 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.

Artsen wordt geadviseerd de toediening van dasatinib te onderbreken als deze klinische klachten of verschijnselen ontstaan. 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.

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. Specialist 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).

Lactose

Dit geneesmiddel bevat 135 mg lactosemonohydraat in een dagdosis van 100 mg en 189 mg lactosemonohydraat in een dagdosis van 140 mg. Patiënten met zeldzame erfelijke stoornissen als galactose-intolerantie, Lapp 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, clarithromycine, ritonavir, telithromycine,

grapefruitsap) kan de blootstelling aan dasatinib verhogen. Daarom wordt gelijktijdige toediening van een potente CYP3A4-remmer aan patiënten die behandeld worden met dasatinib niet aangeraden.

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 dexamethazon, 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.

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

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

Het effect van dasatinib op het sperma is niet bekend (zie rubriek 5.3).

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 hieronder beschreven gegevens hebben betrekking op blootstelling van 2.712 patiënten aan SPRYCEL tijdens klinische onderzoeken, waaronder 324 patiënten met een nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase en 2.388 patiënten met CML of Ph+ ALL met resistentie of onverdraagbaarheid voor imatinib. De mediane duur van de behandeling bij 2.712 met SPRYCEL behandelde patiënten was 19,2 maanden (spreiding van 0 - 93,2 maanden).

Tijdens de fase III-studie bij nieuw gediagnosticeerde CML patiënten in de chronische fase met een minimum van 5 jaar follow-up, bedraagt de mediane duur van de behandeling ongeveer 60 maanden zowel voor SPRYCEL (spreiding 0,03 - 72,7 maanden) als voor imatinib (spreiding 0,3 - 74,6 maanden). De mediane duur van de behandeling bij 1.618 patiënten met allemaal CML in de chronische fase was 29 maanden (spreiding 0 - 92,9 maanden). Bij 1.094 patiënten met CML in de vergevorderde fase of Ph+ ALL was de mediane duur van de behandeling 6,2 maanden (spreiding 0 - 9,32 maanden).

Van de 2.712 behandelde patiënten was 18% 65 jaar of ouder, terwijl 5% 75 jaar of ouder was.

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. De meeste bijwerkingen waren licht tot matig.

Tijdens de fase III-studie bij nieuw gediagnosticeerde CML patiënten in de chronische fase werd na een follow-upduur van minimaal 12 maanden de behandeling gestaakt wegens bijwerkingen door 5%

van de patiënten die werden behandeld met SPRYCEL en door 4% van de patiënten die werden behandeld met imatinib. Na een follow-upduur van minimaal 60 maanden, waren de cumulatieve percentages van patiënten waarbij de behandeling werd gestaakt respectievelijk 14% en 7%. Van de 1.618 met dasatinib behandelde patiënten met CML in de chronische fase werden bij 329 patiënten (20,3%) bijwerkingen gemeld die leiden tot stopzetting van de behandeling, en van de 1.094 met dasatinib behandelde patiënten met de ziekte in een vergevorderde fase werden bij 191 patiënten (17,5%) bijwerkingen gemeld die leiden tot stopzetting van de behandeling.

Het grootste gedeelte van de imatinib-intolerante patiënten in de chronische fase van CML kon behandeling met SPRYCEL verdragen. In klinisch onderzoek met 24 maanden follow-up naar CML in de chronische fase hadden 10 van de 215 imatinib-intolerante patiënten dezelfde graad 3 of 4 niet-hematologische toxische reacties met SPRYCEL als met voorafgaand imatinib; 8 van deze 10 patiënten konden door middel van een dosisverlaging begeleid worden en konden de behandeling met SPRYCEL voortzetten.

Op basis van een follow-upduur van minimaal 12 maanden waren de bijwerkingen die het meest frequent werden gemeld door nieuw gediagnosticeerde CML patiënten in de chronische fase die met SPRYCEL werden behandeld: vochtretentie (waaronder pleurale effusie) (19%), diarree (17%), hoofdpijn (12%), huiduitslag (11%), musculoskeletale pijn (11%), misselijkheid (8%), vermoeidheid (8%), myalgie (6%), braken (5%) en spierontsteking (4%). Na een follow-upduur van minimaal 60 maanden waren de cumulatieve percentages voor huiduitslag (14%), pijn in de skeletspieren (14%), hoofdpijn (13%), vermoeidheid (11%), misselijkheid (10%), myalgie (7%), braken (5%) en ontsteking van de spieren of spasmen (5%) met $\leq 3\%$ toegenomen. De cumulatieve percentages van vochtretentie en diarree waren respectievelijk 39% en 22%. De frequentst gemelde bijwerkingen door patiënten die resistent of intolerant waren voor een voorafgaande behandeling met imatinib en die werden behandeld met SPRYCEL waren vochtretentie (waaronder pleurale effusie), diarree, hoofdpijn, misselijkheid, huiduitslag, kortademigheid, bloeding, vermoeidheid, pijn in de spieren, infectie, overgeven, hoesten, buikpijn en koorts. Bij 5% van de patiënten die resistent of intolerant waren voor een voorafgaande behandeling met imatinib en die werden behandeld met SPRYCEL werd geneesmiddelgerelateerde febriele neutropenie gemeld.

Tijdens klinische onderzoeken met patiënten die resistent of intolerant waren voor een eerdere behandeling met imatinib werd aanbevolen om de behandeling met imatinib ten minste 7 dagen voor het begin van de behandeling met SPRYCEL te stoppen.

Tabel met een lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen, met uitzondering van afwijkende laboratoriumwaarden, werden gemeld bij patiënten in klinische studies met SPRYCEL en tijdens post-marketing ervaring (tabel 2). 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 2: 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, 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)
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, 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
<i>Zelden</i>	diepe veneuze trombose, embolie, livedo reticularis
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
<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 ^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
<i>Vaak</i>	artralgie, myalgie, spierzwakte, stijfheid van het skeletspierstelsel, spierspasme
<i>Soms</i>	rabdomyolyse, osteonecrose, ontsteking van de spieren, tendinitis, artritis
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 menstratiestoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
<i>Zeer vaak</i>	perifeer oedeem ^g , vermoeidheid, pyrexie, gezichtsoedeem ^h
<i>Vaak</i>	astenie, pijn, pijn op de borst, gegeneraliseerd oedeem ^{*i} , rillingen
<i>Soms</i>	algemene malaise, andere oppervlakkige oedemen ^j
<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 ventriculair falen, linker ventriculair falen, rechter ventriculair falen en ventriculaire hypokinesie.

^d Met uitsluiting van maagdar- en CZS-bloeding; deze bijwerkingen zijn vermeld onder respectievelijk de orgaanklasse maagdar- en zenuwstelselaandoeningen 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 Zwaartekrachtoedeem, gelokaliseerd oedeem, perifeer oedeem.

^h Conjunctivaal oedeem, oogoeedeem; oogzwellings, ooglidoeedeem, gezichtsoedeem, lipoeedeem, maculair oedeem, mondoedeem, orbitaal oedeem, periorbitaal oedeem, gezichtszwellings.

ⁱ Vochtovervulling, vochtretentie, maagdarmonoedeem, gegeneraliseerd oedeem, oedeem, oedeem vanwege hartziekte, perinefrische effusie, post-procedureel oedeem, visceraal oedeem.

^j 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 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 en 5 hadden > 8 episodes van pleurale effusie.

De mediane duur tot de eerste dasatinibgerelateerde 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 dasatinibgerelateerde 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 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.

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 3a.

Tabel 3a: 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 3b. 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 3b: 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.

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 staat in Tabel 4.

Tabel 4: 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 ≥ 25 – $< 50 \times 10^9/l$, Graad 4 $< 25 \times 10^9/l$); anemie (hemoglobine Graad 3 ≥ 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.

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: L01XE06

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 PDGF β -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.

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. Een 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 5. 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 5: 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)		—

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten van een fase 3-onderzoek bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase

	SPRYCEL n= 259	imatinib n= 260	p-waarde
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 $\leq 0,1\%$ in perifere bloedmonsters, gestandaardiseerd naar de Internationale schaal. Dit zijn cumulatieve percentages die de minimale follow-up weergeven van de gespecificeerde tijdsduur.

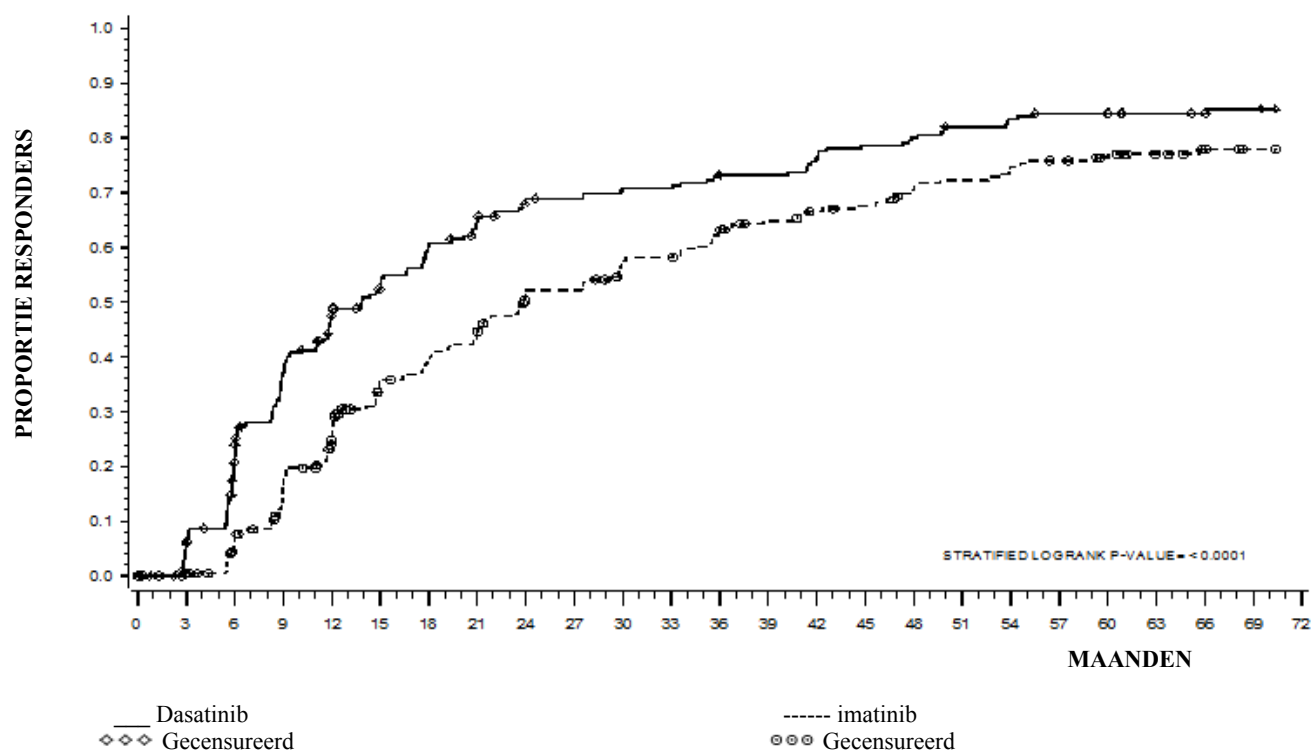
* Gecorrigeerd voor Hasfordscore en wijzend op een statistisch significante uitkomst op een vooraf gedefinieerd significantieniveau.

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)



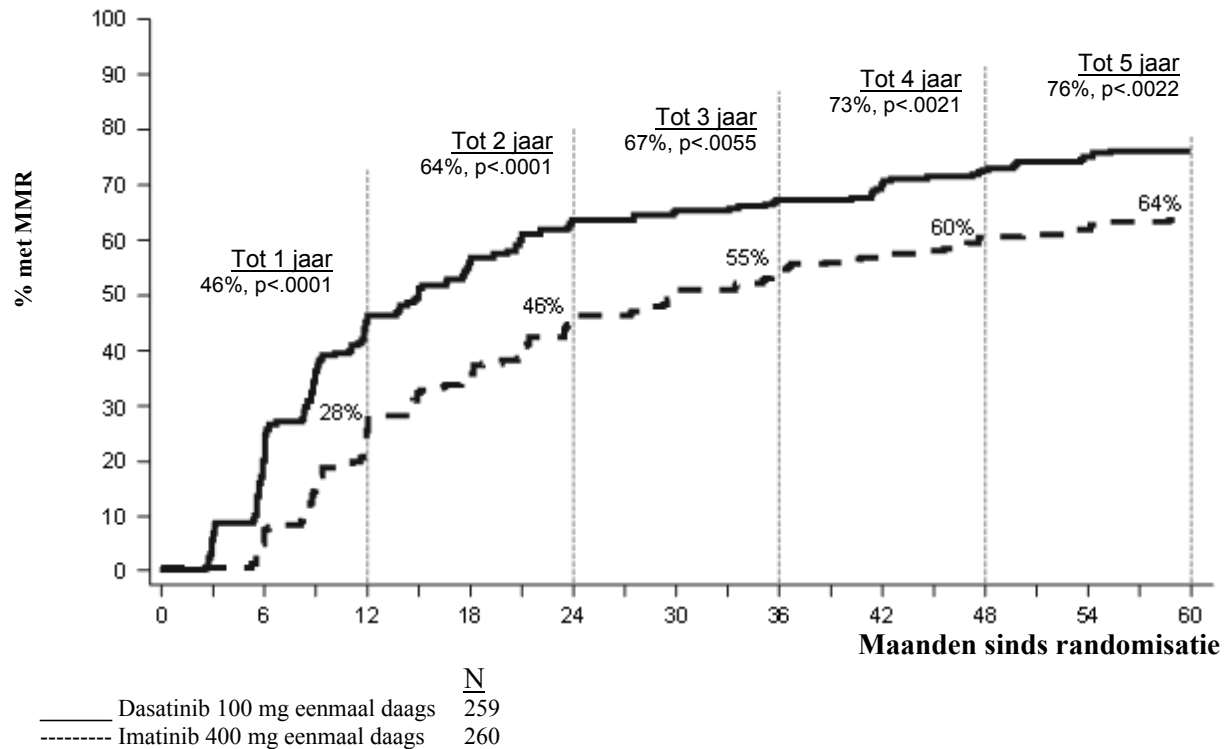
GROEP	# RESPONDERS / # GERANDOMISEERD	HAZARD RATIO (95% BI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib t.o.v. imatinib		1,54 (1,25 - 1,89)

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 grafische weergegeven in Figuur 2. Percentages MMR waren consistent hoger bij met dasatinib behandelde patiënten in vergelijking met patiënten die behandeld werden met imatinib.

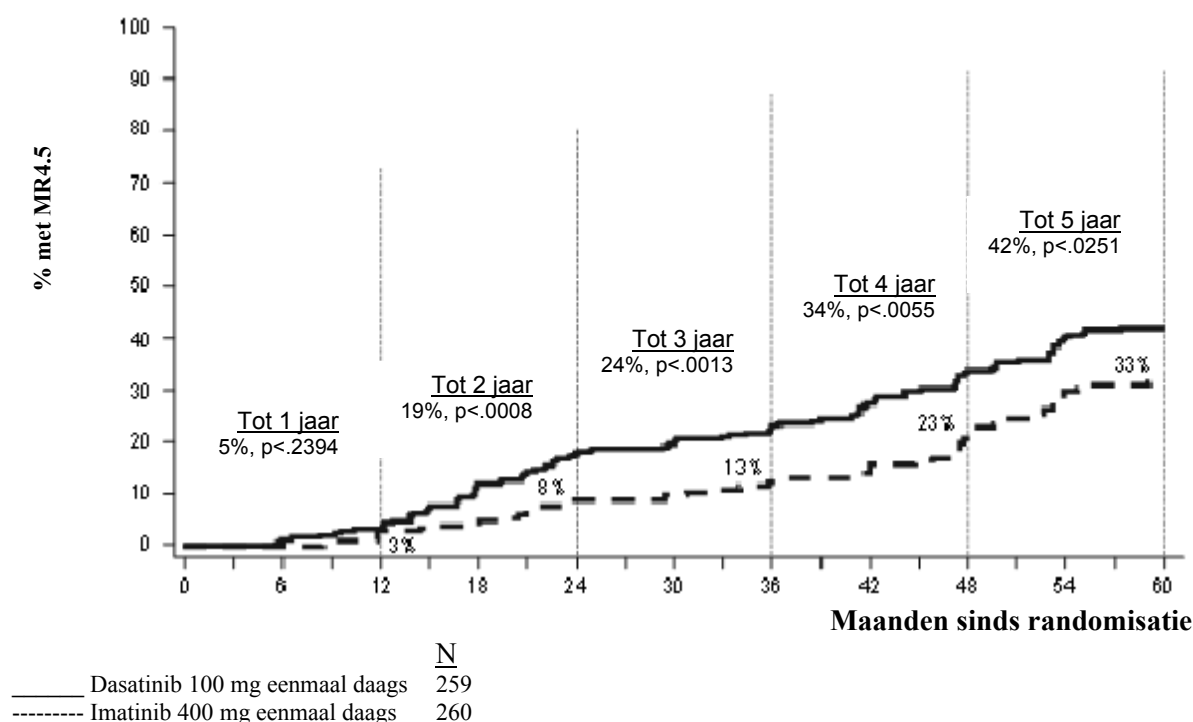
Figuur 2: MMR percentages in de tijd - Alle gerandomiseerde patiënten in een fase 3-studie bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met CML in een chronische fase



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%).

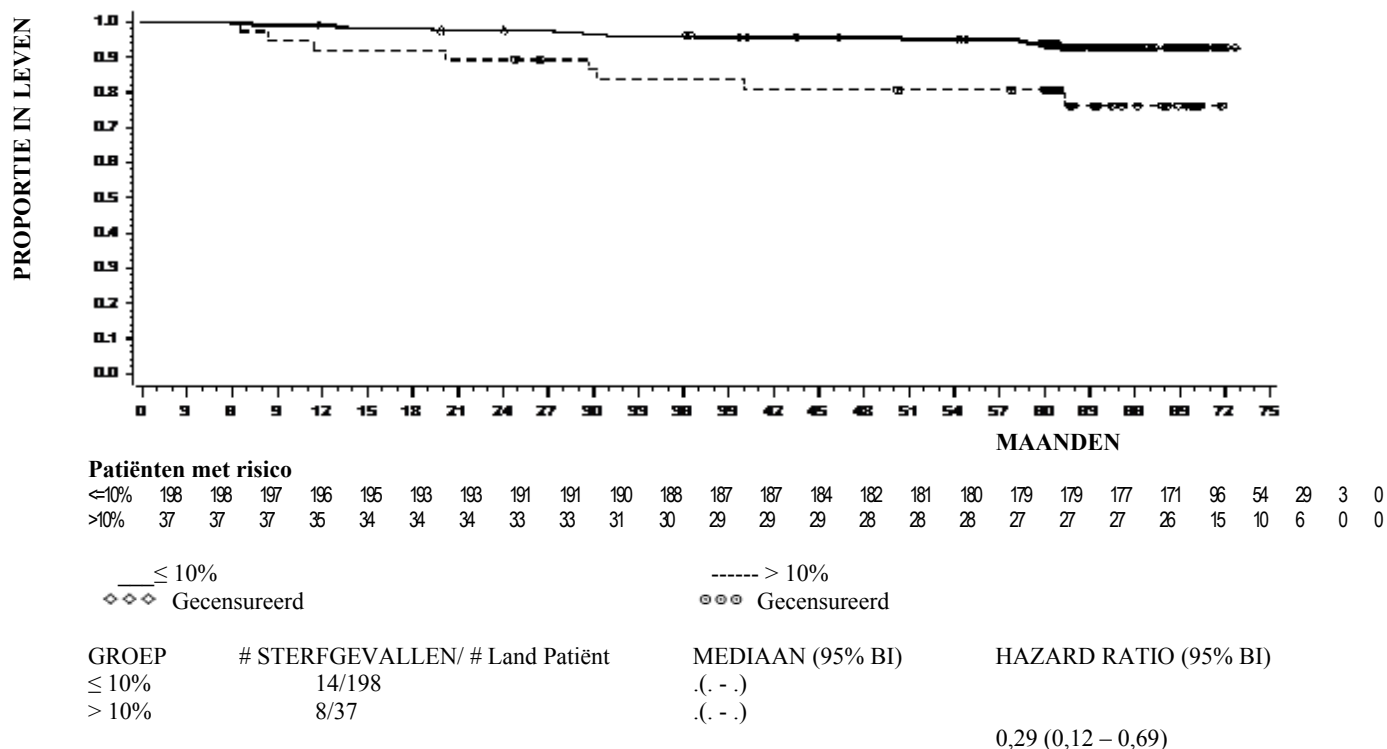
In een aanvullende analyse bereikten meer met dasatinib behandelde patiënten (84%) vroeg moleculaire respons (gedefinieerd als BCR-ABL spiegels $\leq 10\%$ na 3 maanden) dan met imatinib behandelde patiënten (64%). Patiënten die vroeg moleculaire respons bereikten, hadden een lager risico op transformatie, een hogere frequentie van progressievrije overleving (PFS) en een hogere frequentie van algehele overleving (OS), zoals te zien is in tabel 6.

Tabel 6: 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 7. 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%]). Tweeënvierde 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 7.

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 7.

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 7. 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 7: 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. De respons-aantallen worden vermeld in Tabel 8 en 9.

Tabel 8: 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 in patiënten die CCyR^dP (%) 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): CHR (chronisch 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/control transcripten ≤ 0,1% door middel van RQ-PCR in perifere bloedmonsters.

Tabel 9: 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 10.

Tabel 10: Werkzaamheid van SPRYCEL tijdens fase III-dosisoptimaliseringsstudie: gevorderde fase CML en Ph+ ALL (resultaten na 2 jaar)^a

	Versneld (n= 158)	Myeloïd Blast (n= 75)	Lymfoïd Blast (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/mm³, plaatjes 100.000/mm³, 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/mm³ en $<$ 1000/mm³ of plaatjes $\geq$ 20.000/mm³ en $\leq$ 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

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met SPRYCEL in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met Philadelphia-chromosoom (BCR-ABL translocatie)-positieve chronische myeloïde leukemie en Philadelphia-chromosoom (BCR-ABL translocatie)-positieve acute lymfoblastaire leukemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

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_τ) 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 voedsleffecten hebben geen klinisch relevante veranderingen in blootstelling tot gevolg.

Distributie

Bij patiënten heeft dasatinib een groot schijnbaar distributievolume (2.505 l), 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

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.

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

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Natriumcroscarmellose
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearaat

Film laagje

Hypromellose
Titaniumdioxide

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, 50 mg, 70 mg filmomhulde tabletten

Alu/Alu blisters (kalenderblisters of geperforeerde eenheidsblisters).

Hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) flesje met kindveilige sluiting van polypropyleen.

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

Doosje met 60 filmomhulde tabletten in een geperforeerde eenheidsblisters.

Doosje met één flesje met 60 filmomhulde tabletten.

SPRYCEL 80 mg, 100 mg, 140 mg filmomhulde tabletten

Alu/Alu blisters (geperforeerde eenheidsblisters).

Hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) flesje met kindveilige sluiting van polypropyleen.

Doosje met 30 filmomhulde tabletten in een geperforeerde eenheidsblisters.

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. Als de filmomhulde tabletten per ongeluk fijngemaakt of gebroken worden, moeten artsen en verpleegkundigen bij het verwijderen ervan wegwerphandschoenen voor chemotherapeutica dragen om de kans op dermale blootstelling 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

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Verenigd Koninkrijk

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>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT 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 VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Bristol-Myers Squibb S.r.l. Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italië

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 (PSUR's)

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)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**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
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Verenigd Koninkrijk

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)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**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
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Verenigd Koninkrijk

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)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**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
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Verenigd Koninkrijk

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)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**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
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Verenigd Koninkrijk

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)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**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
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Verenigd Koninkrijk

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)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**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 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
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Verenigd Koninkrijk

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

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. 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 volwassenen met Philadelphia-chromosoom positieve (Ph+) acute lymfoblastaire leukemie (ALL) en 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.

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

SPRYCEL wordt niet aangeraden voor patiënten die jonger zijn dan 18 jaar. Er is nog weinig ervaring met het gebruik van SPRYCEL in deze leeftijdsgroep.

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**
- dexamethason - dit is een **corticosteroïde**
- 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. Het is niet bekend of SPRYCEL effect heeft op uw vermogen om auto te rijden of machines te gebruiken.

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.

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

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

Neem uw tabletten iedere dag op het zelfde moment.

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 moet u SPRYCEL innemen

Slik de tabletten in hun geheel door. Maal de tabletten niet fijn. Zij 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 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, buikpijn
- **Bij onderzoek kan het volgende worden gevonden:** 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, 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 het maagslijmvlies
- **Huid, haar, ogen, 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, slaperigheid, gegeneraliseerd oedeem
- **Pijn:** gewrichtspijn, spierzwakte, pijn op de borst, pijn aan de handen en voeten, rillingen, stijfheid van spieren en gewrichten, spierkramp
- **Bij onderzoek kan het volgende worden gevonden:** 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 omlijnde 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)

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 bloeddorstrooming, verlamming van de aangezichts-zenuw, dementie

Andere gemelde bijwerkingen (waarvan de frequentie niet bekend is) zijn:

- 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

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 "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?"); microkristallijne cellulose; natriumcroscarmellose; hydroxypropylcellulose; magnesiumstearaat
 - *Filmomhulling*: hypromellose; titaniumdioxide; 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 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 filmomhulde tabletten in geperforeerde eenheidsdosisblisters. Zij zijn ook beschikbaar 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

Houder van de vergunning
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

Bristol-Myers Squibb S.r.l. Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +370 52 369140

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tel: +372 640 1030

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 1 2078 508

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: +371 67708347 Tel: + 44 (0800) 731 1736

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

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

<http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes
en behandelingen.