

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dasatinib EG 20 mg filmomhulde tabletten  
Dasatinib EG 50 mg filmomhulde tabletten  
Dasatinib EG 70 mg filmomhulde tabletten  
Dasatinib EG 80 mg filmomhulde tabletten  
Dasatinib EG 100 mg filmomhulde tabletten  
Dasatinib EG 140 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dasatinib EG 20 mg filmomhulde tabletten  
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg dasatinib.

*Hulpstof met bekend effect*  
Elke filmomhulde tablet bevat 28 mg lactosemonohydraat.

Dasatinib EG 50 mg filmomhulde tabletten  
Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg dasatinib.

*Hulpstof met bekend effect*  
Elke filmomhulde tablet bevat 69 mg lactosemonohydraat.

Dasatinib EG 70 mg filmomhulde tabletten  
Elke filmomhulde tablet bevat 70 mg dasatinib.

*Hulpstof met bekend effect*  
Elke filmomhulde tablet bevat 97 mg lactosemonohydraat.

Dasatinib EG 80 mg filmomhulde tabletten  
Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg dasatinib.

*Hulpstof met bekend effect*  
Elke filmomhulde tablet bevat 110 mg lactosemonohydraat.

Dasatinib EG 100 mg filmomhulde tabletten  
Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg dasatinib.

*Hulpstof met bekend effect*  
Elke filmomhulde tablet bevat 138 mg lactosemonohydraat.

Dasatinib EG 140 mg filmomhulde tabletten  
Elke filmomhulde tablet bevat 140 mg dasatinib.

*Hulpstof met bekend effect*  
Elke filmomhulde tablet bevat 193 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Dasatinib EG 20 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, biconvexe, ronde filmomhulde tablet met de inscriptie “20” aan de ene zijde en een egaal vlak aan de andere zijde en een diameter van 6,1 mm.

Dasatinib EG 50 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, biconvexe, ovale filmomhulde tablet met de inscriptie “50” aan de ene zijde en een egaal vlak aan de andere zijde en afmetingen van 10,9 mm x 5,8 mm.

Dasatinib EG 70 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, biconvexe, ronde filmomhulde tablet met de inscriptie “70” aan de ene zijde en een egaal vlak aan de andere zijde en een diameter van 8,9 mm.

Dasatinib EG 80 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, biconvexe, driehoekige filmomhulde tablet met de inscriptie “80” aan de ene zijde en een egaal vlak aan de andere zijde en afmetingen van 10,3 mm x 10,0 mm.

Dasatinib EG 100 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, biconvexe, ovale filmomhulde tablet met de inscriptie “100” aan de ene zijde en een egaal vlak aan de andere zijde en afmetingen van 14,8 mm x 7,2 mm.

Dasatinib EG 140 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, biconvexe, ronde filmomhulde tablet met de inscriptie “140” aan de ene zijde en een egaal vlak aan de andere zijde en een diameter van 11,8 mm.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Dasatinib EG is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met:

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

Dasatinib EG is geïndiceerd voor de behandeling van pediatrische patiënten met:

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

#### Dosering

##### Volwassenen

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

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

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

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

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

De aanbevolen dagelijkse startdosering van Dasatinib EG tabletten bij pediatrie patiënten is weergegeven in tabel 1.

**Tabel 1: Dosering van dasatinib tabletten voor pediatrie patiënten met Ph+ CML-CP of Ph+ ALL**

Lichaamsgewicht (kg) <sup>a</sup>	Dagelijkse dosis (mg)
10 tot minder dan 20 kg	40 mg
20 tot minder dan 30 kg	60 mg
30 tot minder dan 45 kg	70 mg
Minstens 45 kg	100 mg

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

#### Duur van de behandeling

In klinische onderzoeken werd de behandeling met dasatinib bij volwassenen met Ph+ CML-CP, CML in de acceleratie, myeloïde of lymfoïde blastaire fase (gevorderde fase), of Ph+ ALL en pediatrie patiënten met Ph+ CML-CP voortgezet tot er ziekteprogressie was of totdat de patiënt het niet meer kon verdragen. Het effect van een beëindiging van de behandeling op de ziekteresultaten op lange termijn na het bereiken van een cytogenetische of moleculaire respons [inclusief complete cytogenetische respons (CCyR), majeure moleculaire respons (MMR) en MR4.5] werd niet onderzocht.

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

Om de aanbevolen dosering te verkrijgen is Dasatinib EG beschikbaar in 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg en 140 mg filmomhulde tabletten en dasatinib poeder voor orale suspensie. Een dosisverhoging of -verlaging op basis van de respons van de patiënt en de verdraagbaarheid van het geneesmiddel wordt aanbevolen.

#### Dosisescalatie

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

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

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

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

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

Dosisaanpassing in geval van bijwerkingen

*Myelosuppressie*

In klinische onderzoeken werd myelosuppressie behandeld door middel van dosisinterruptie, dosisverlaging of staken van de onderzoeksmedicatie. Op indicatie werden transfusie van bloedplaatjes en rode bloedcellen toegepast. Bij patiënten met aanhoudende myelosuppressie werd een hematopoëtische groeifactor gebruikt.

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

**Tabel 3: Dosisaanpassingen bij volwassenen met neutropenie en trombocytopenie**

Volwassenen met chronische fase CML (startdosering 100 mg eenmaal daags)	ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l en/of bloedplaatjes < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Stop de behandeling totdat ANC ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l en bloedplaatjes ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Hervat de behandeling met de oorspronkelijke startdosering.</li> <li>3. Bij bloedplaatjes &lt; 25 x 10<sup>9</sup>/l en/of opnieuw optreden van ANC &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l gedurende &gt; 7 dagen, herhaal stap 1 en hervat de behandeling met een lagere dosis dan 80 mg eenmaal daags gedurende de tweede episode. Gedurende 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 zijn tegen of intolerant zijn voor een eerdere therapie, inclusief imatinib).</li> </ol>
Volwassenen met CML in de acceleratiefase en blastaire fase en Ph+ ALL (startdosering 140 mg eenmaal daags)	ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l en/of bloedplaatjes < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Controleer of de cytopenie verband houdt met de leukemie (beenmergaspiraats of biopsie).</li> <li>2. Als de cytopenie geen verband houdt met de leukemie, stop de behandeling dan totdat ANC ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l en bloedplaatjes ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l en hervat met de oorspronkelijke startdosering.</li> <li>3. Als de cytopenie terugkomt, herhaal dan stap 1 en hervat de behandeling met een lagere dosis van 100 mg eenmaal daags (tweede episode) of 80 mg eenmaal daags (derde episode).</li> <li>4. Als de cytopenie wel verband houdt met de leukemie, overweeg dan een dosisverhoging tot 180 mg eenmaal daags.</li> </ol>

ANC = absoluut aantal neutrofiele granulocyten

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

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

ANC: absoluut neutrofielenaantal

\*lagere dosis met tablet niet beschikbaar

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

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

#### *Niet-hematologische bijwerkingen*

Als een matige, graad 2, niet-hematologische bijwerking ontstaat met dasatinib, dient de behandeling te worden onderbroken tot de bijwerking is verdwenen of tot de uitgangswaarde is hersteld. Als het een bijwerking betreft die voor het eerst optreedt, dient dezelfde dosering opnieuw te worden toegediend en als het een bijwerking betreft die opnieuw optreedt, dient de dosis te worden verlaagd. Als een ernstige graad 3 of 4, niet-hematologische bijwerking ontstaat met dasatinib, dient de behandeling te worden gestaakt tot de bijwerking is verdwenen. Daarna kan de behandeling al naargelang worden hervat met een lagere dosis, afhankelijk van de aanvankelijke ernst van de bijwerking. Bij patiënten met CML in de chronische fase, die eenmaal daags 100 mg kregen, wordt aanbevolen de dosering te verlagen tot eenmaal daags 80 mg, en indien nodig, verder van eenmaal daags 80 mg tot eenmaal daags 50 mg te verlagen. Bij patiënten met CML in de gevorderde fase of Ph+ ALL, die eenmaal daags 140 mg kregen, wordt aanbevolen de dosering te verlagen tot eenmaal daags 100 mg, en indien nodig, verder van eenmaal daags 100 mg tot eenmaal daags 50 mg te verlagen.

Bij pediatrie patiënten met CML-CP met niet-hematologische bijwerkingen dienen de aanbevelingen voor dosisreductie te worden gevolgd zoals hierboven beschreven voor hematologische bijwerkingen. Bij pediatrie Ph+ ALL-patiënten met niet-hematologische bijwerkingen kan, indien nodig, een dosisverlaging van één niveau worden gevolgd, volgens de aanbevelingen voor dosisverlaging in geval van hematologische bijwerkingen zoals hierboven beschreven.

#### *Pleurale effusie*

Als een pleurale effusie wordt gediagnosticeerd, dient de behandeling met dasatinib te worden onderbroken tot de patiënt onderzocht werd, asymptomatisch is geworden of zijn/haar waarden terug tot baseline zijn hersteld. Als de toestand niet verbetert binnen ongeveer een week, moet een kuur diuretica of corticosteroïden, of allebei samen, worden overwogen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Als de eerste episode voorbij is, moet worden overwogen de toediening van dasatinib aan hetzelfde doseringsniveau te hervatten. Als een volgende episode voorbij is, dient de toediening van dasatinib te worden hervat op één doseringsniveau lager. Na afloop van een ernstige (graad 3 of 4) episode kan de behandeling naar behoefte worden hervat aan een verlaagde dosering, die afhankelijk is van de oorspronkelijke ernst van de bijwerking.

#### *Dosisreductie bij gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4 remmers*

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

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

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

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

#### Bijzondere populaties

##### Bejaarden

Bij deze patiënten zijn er geen klinisch relevante leeftijdsgebonden verschillen in de farmacokinetiek waargenomen. Er is geen specifieke dosisaanbeveling noodzakelijk voor bejaarden.

##### Leverinsufficiëntie

Patiënten met lichte, matige of ernstige leverinsufficiëntie mogen de aanbevolen startdosering krijgen. Dasatinib dient echter met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

##### Nierinsufficiëntie

Er werden geen klinische onderzoeken met dasatinib verricht bij patiënten met een 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 waren tegen 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 metaboliëten < 4 % is, wordt

bij patiënten met nierinsufficiëntie geen vermindering van de totale lichaamsklaring verwacht.

#### Wijze van toediening

Dasatinib EG moet oraal worden toegediend.

De filmomhulde tabletten mogen niet fijngeemaakt, gebroken of gekauwd worden om consistentie in dosis te waarborgen en de kans op dermale blootstelling te minimaliseren; ze moeten in hun geheel worden doorgeslikt. Filmomhulde tabletten dienen niet gedispergeerd te worden, omdat de blootstelling bij patiënten die een gedispergeerde tablet nemen lager is dan in diegenen die een hele tablet slikken. Dasatinib poeder voor orale suspensie is ook beschikbaar voor pediatrische Ph+ CMLCP- en Ph+ ALL-patiënten, en volwassen CML-CP-patiënten die geen tabletten kunnen slikken.

Dasatinib EG kan met of zonder maaltijd worden ingenomen en dient consequent of 's morgens of 's avonds te worden ingenomen (zie rubriek 5.2). Dasatinib EG mag niet worden genomen met pompelmoes of pompelmoessap (zie rubriek 4.5).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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 (bijv. ketoconazol, itraconazol, erythromycine, clarithromycine, ritonavir, telithromycine, pompelmoessap) kan de blootstelling aan dasatinib verhogen. Daarom wordt bij patiënten die behandeld worden met dasatinib, gelijktijdig gebruik met een krachtige CYP3A4-remmer niet aangeraden (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van dasatinib en geneesmiddelen die CYP3A4 induceren (bijv. dexamethason, fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, fenobarbital of kruidenpreparaten die *Hypericum perforatum*, ook bekend als sint-janskruid, bevatten), kan de blootstelling aan dasatinib aanzienlijk reduceren, waardoor het risico op falen van de therapie mogelijk verhoogt. 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).

Het gelijktijdige gebruik van dasatinib en een histamine-2 (H<sub>2</sub>) antagonist (bijv. famotidine), een protonpompremmer (bijv. omeprazol) of aluminiumhydroxide/magnesiumhydroxide kan de blootstelling aan dasatinib verlagen. Daarom worden H<sub>2</sub>-antagonisten en protonpompremmers niet aangeraden en producten met aluminiumhydroxide/magnesiumhydroxide moeten tot 2 uur voor of 2 uur na de toediening van dasatinib worden toegediend (zie rubriek 4.5).

#### Bijzondere populaties

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

#### Belangrijke bijwerkingen

### Myelosuppressie

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

### Bloeding

Bij patiënten met CML 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 gevorderde fase die de aanbevolen dosis dasatinib (n = 304) kregen, trad bij 1 % van de patiënten een ernstige bloeding op in het centrale zenuwstelsel (CZS). Eén geval was fataal en werd geassocieerd met Common Toxicity Criteria (CTC) graad 4-trombocytopenie. Bij 6 % van de patiënten met CML in de gevorderde fase trad een graad 3 of 4 gastro-intestinale bloeding op die meestal onderbrekingen van de behandeling en de transfusies vereiste. Bij 2 % van de patiënten met CML in de gevorderde fase traden andere graad 3 of 4 bloedingen op. De meeste bloedingsgerelateerde bijwerkingen bij deze patiënten werden typisch in verband gebracht met ernstige graad 3 of 4 trombocytopenie (zie rubriek 4.8). Daarnaast suggereren *in-vitro*- en *in-vivo*-bloedplaatjestellingen dat de behandeling met dasatinib de bloedplaatjesactivering reversibel beïnvloedt.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die anticoagulantia of geneesmiddelen die de bloedplaatjesfunctie remmen moeten innemen.

### Vochtophoping

Dasatinib wordt geassocieerd met vochtophoping. 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 %) in de met dasatinib behandelde groep en bij 2 patiënten (1 %) in de met imatinib behandelde groep (zie rubriek 4.8). Bij alle met dasatinib behandelde patiënten met CML in de chronische fase vond ernstige vochtretentie plaats bij 32 patiënten (6 %) die de aanbevolen dosis dasatinib kregen (n = 548). Tijdens klinische onderzoeken bij patiënten met CML in de gevorderde fase of Ph+ ALL die de aanbevolen dosis dasatinib kregen (n = 304) werd bij 8 % van de patiënten 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 en bij 1 % hypertensie in de longen gemeld.

Patiënten die symptomen ontwikkelen die kunnen wijzen op pleurale effusie zoals dyspneu of droge hoest dienen onderzocht te worden aan de hand van een röntgenfoto van de borst. Bij graad 3 of 4 pleurale effusie kunnen een thoracocentese en een zuurstofbehandeling noodzakelijk zijn. Vochtretentiegerelateerde bijwerkingen werden typisch behandeld met ondersteunende zorgmaatregelen waaronder diuretica en kortdurende behandelingen met steroïden (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Patiënten van 65 jaar en ouder hebben meer kans op pleurale effusie, dyspneu, hoest, pericardiale effusie en congestief hartfalen dan jongere patiënten en dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden. Gevallen van chylothorax zijn gemeld bij patiënten die zich presenteren met pleurale effusie (zie rubriek 4.8).

### Pulmonale arteriële hypertensie (PAH)

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

jaar behandeling.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van een onderliggende cardiopulmonale aandoening voorafgaand aan het starten van de behandeling met dasatinib. Een echocardiografie moet worden uitgevoerd bij aanvang van de behandeling bij iedere patiënt met symptomen van een cardiale aandoening en moet worden overwogen bij patiënten met risicofactoren voor een cardiale of pulmonale ziekte. Patiënten die na aanvang van de behandeling last krijgen van dyspneu 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 onderbroken tijdens deze beoordeling. Indien er geen verklaring wordt gevonden, of indien er geen verbetering plaatsvindt na het verlagen van de dosering of het onderbreken van de behandeling, moet de diagnose PAH worden overwogen. De diagnostische benadering moet volgens standaardrichtlijnen plaatsvinden. Indien PAH bevestigd wordt, moet de behandeling met dasatinib blijvend gestaakt worden. De follow-up moet volgens standaardrichtlijnen plaatsvinden. Verbeteringen in hemodynamische en klinische parameters werden waargenomen bij met dasatinib behandelde patiënten met PAH na het beëindigen van de behandeling met dasatinib.

#### QT-verlenging

*In-vitro*-gegevens wijzen erop dat dasatinib het vermogen heeft de cardiale ventriculaire repolarisatie te verlengen (QT-interval) (zie rubriek 5.3). Tijdens het fase III-klinische onderzoek bij nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase had bij 258 patiënten die werden behandeld met dasatinib en 258 patiënten die werden behandeld met imatinib na een follow-upduur van minimaal 60 maanden 1 patiënt uit elke groep (< 1%) een verlenging van het QTc-interval gemeld als bijwerking. De mediane veranderingen in de QTcF ten opzichte van de uitgangswaarde waren 3,0 msec bij de met dasatinib behandelde patiënten, versus 8,2 msec bij de met imatinib behandelde patiënten. Bij één patiënt (< 1 %) in elke groep was de QTcF > 500 msec. Bij 865 patiënten met leukemie, die behandeld werden met dasatinib in klinische fase II-studies, waren de gemiddelde veranderingen 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 waren tegen 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 hartziekte. 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 een hartziekte in de voorgeschiedenis. Patiënten met risicofactoren (bijv. hypertensie, hyperlipidemie en diabetes) of met een hartziekte in de voorgeschiedenis (bijv. eerdere percutane coronaire interventie, bewezen coronairlijden) moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op klinische tekenen of symptomen van cardiale disfunctie zoals pijn op de borst, kortademigheid en diaforesis.

Artsen wordt geadviseerd de toediening van dasatinib te onderbreken en de noodzaak voor een alternatieve CML-specifieke behandeling te overwegen als deze klinische tekenen of symptomen 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 ongecontroleerde of ernstige hart- en vaatziekten werden niet opgenomen in de klinische onderzoeken.

#### **Trombotische microangiopathie (TMA)**

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

#### ***Hepatitis B-reactivering***

Reactivering van hepatitis B bij patiënten die chronische dragers zijn van dit virus, is opgetreden nadat die patiënten BCR-ABL tyrosinekinase-inhibitoren ontvangen hadden. Sommige gevallen hadden acuut leverfalen als gevolg of fulminante hepatitis die tot levertransplantatie of een fatale afloop leidde. Patiënten dienen getest te worden op HBV-infectie voor de start van de behandeling met dasatinib. Experts in leveraandoeningen en in de behandeling van hepatitis B dienen geconsulteerd te worden voor de start van de behandeling bij patiënten met een positieve hepatitis B-serologie (waaronder diegenen met actieve ziekte) en voor patiënten die positief voor HBV-infectie testen tijdens de behandeling. HBV-dragers die een behandeling met dasatinib nodig hebben, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van actieve HBV-infectie doorheen de behandeling en verschillende maanden na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.8).

#### ***Effecten op groei en ontwikkeling bij pediatrische patiënten***

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

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

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

#### **Hulpstoffen**

##### ***Lactose***

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### *Natrium*

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Werkzame stoffen die de plasmaconcentraties van dasatinib kunnen verhogen

*In-vitro*-onderzoeken geven aan dat dasatinib een CYP3A4-substraat is. Gelijktijdig gebruik van dasatinib en geneesmiddelen of stoffen die de werking van CYP3A4 krachtig remmen (bijv. ketoconazol, itraconazol, erythromycine, clarithromycine, ritonavir, telithromycine, pompelmoessap) kan de blootstelling aan dasatinib verhogen. Daarom wordt systemische toediening van een krachtige CYP3A4-remmer aan patiënten die behandeld worden met dasatinib niet aangeraden (zie rubriek 4.2).

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

### Werkzame stoffen die de plasmaconcentraties van dasatinib kunnen verlagen

Bij gebruik van dasatinib na dagelijkse toediening van 600 mg rifampicine, een krachtige inductor van CYP3A4, elke avond gedurende 8 dagen, was de AUC van dasatinib afgenomen met 82 %. Ook andere geneesmiddelen die CYP3A4-activiteit induceren (bijv. dexamethason, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of kruidenpreparaten die *Hypericum perforatum*, ook bekend als sint-janskruid, bevatten) kunnen het metabolisme verhogen en de plasmaconcentraties van dasatinib verlagen. Daarom wordt gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4-inductoren en dasatinib niet aangeraden. Bij patiënten bij wie het gebruik van rifampicine of andere CYP3A4-inductoren geïndiceerd is, moeten andere geneesmiddelen met een kleinere inductiepotentie voor het enzym worden gebruikt.

Gelijktijdig gebruik van dexamethason, een zwakke CYP3A4-inductor, met dasatinib is toegestaan; verwacht wordt dat de AUC van dasatinib afneemt met ongeveer 25% bij gelijktijdig gebruik met dexamethason. Dit is waarschijnlijk niet klinisch betekenisvol.

### Histamine 2-antagonisten en protonpompremmers

Langdurige onderdrukking van de maagzuursecretie door H<sub>2</sub>-antagonisten of protonpompremmers (bijv. famotidine en omeprazol) zal de blootstelling aan dasatinib waarschijnlijk verminderen. In een onderzoek met enkele doses bij gezonde proefpersonen verminderde de toediening van famotidine 10 uur voor een enkele dosis dasatinib de blootstelling aan dasatinib met 61 %. In een onderzoek bij 14 gezonde proefpersonen verminderde de toediening van een enkele dosis van 100 mg dasatinib 22 uur na een 4-daagse dosis van 40 mg omeprazol bij 'steady state', de AUC van dasatinib met 43 % en de C<sub>max</sub> van dasatinib met 42 %. Bij patiënten die behandeld worden met dasatinib moet overwogen worden antacida te gebruiken in plaats van H<sub>2</sub>-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 verminderde het gelijktijdige gebruik van aluminiumhydroxide/magnesiumhydroxide-antacida en dasatinib de AUC van een enkele dosis dasatinib met 55 % en de C<sub>max</sub> met 58 %. Als de antacida echter 2 uur voor toediening van een enkele dosis dasatinib werden gegeven, traden geen relevante veranderingen op in de concentraties van of de blootstelling aan dasatinib. Antacida mogen dus tot uiterlijk 2 uur vóór of ten minste 2 uur na toediening van dasatinib worden toegediend (zie rubriek 4.4).

### Werkzame 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<sub>max</sub>-blootstelling van simvastatine, een bekend CYP3A4-substraat, met respectievelijk 20 % en 37 %. Het kan niet worden uitgesloten dat het effect groter is na meerdere dasatinibdoseringen. Daarom moeten CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische breedte (bijv. astemizol, terfenadine, cisapride, pimozide, kinidine, bepridil of ergotalkaloiden [ergotamine, dihydro-

ergotamine]) met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten die behandeld worden met dasatinib (zie rubriek 4.4).

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

#### Pediatrische patiënten

Interactiestudies werden alleen uitgevoerd bij volwassenen.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vruchtbare vrouwen/Anticonceptie voor 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, wordt verwacht dat dasatinib aangeboren afwijkingen, waaronder neurale buisdefecten en schadelijke farmacologische effecten op de foetus, veroorzaakt wanneer het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Dasatinib EG mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met dasatinib vereist. Als Dasatinib EG tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, moet de patiënt worden ingelicht over het potentiële risico voor de foetus.

#### Borstvoeding

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

Tijdens de behandeling met Dasatinib EG dient de borstvoeding te worden gestaakt.

#### Vruchtbaarheid

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

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

Dasatinib heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten ervan op de hoogte worden gebracht dat zij tijdens de behandeling met dasatinib bijwerkingen kunnen ondervinden zoals duizeligheid of troebel zicht. Daarom is voorzichtigheid aangeraden bij het besturen van een voertuig of het bedienen van een machine.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Bij 2.712 patiënten met CML in de chronische fase, CML in de vergevorderde fase of Ph+ ALL was de mediane duur van de behandeling 19,2 maanden (spreiding 0 tot 93,2 maanden). In een gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase, was de mediane duur van de behandeling ongeveer 60 maanden. De mediane duur van de behandeling bij 1.618 volwassen patiënten met CML in de chronische fase was 29 maanden (spreiding 0 tot 92,9 maanden). De mediane duur van de behandeling bij 1.094 patiënten met CML in de gevorderde fase

of Ph+ ALL was 6,2 maanden (spreiding 0 tot 93,2 maanden). Bij de 188 patiënten in pediatrie studies was de mediane duur van de behandeling 26,3 maanden (spreiding 0 tot 99,6 maanden). In de subgroep van 130 pediatrie patiënten met CML in de chronische fase die met dasatinib behandeld werden, was de mediane duur van behandeling 42,3 maanden (spreiding 0,1 tot 99,6 maanden).

De meerderheid van de patiënten die met dasatinib werden behandeld, kreeg op een bepaald moment last van bijwerkingen. Van de totale populatie van 2.712 met dasatinib behandelde volwassen patiënten ondervonden 520 (19 %) bijwerkingen die aanleiding gaven tot stopzetting van de behandeling.

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen, met uitzondering van afwijkende laboratoriumwaarden, werden gemeld bij patiënten in klinische studies met dasatinib als enkelvoudige therapie en tijdens postmarketingervaring (**Tabel 5**). Deze bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), zelden ( $> 1/10.000, < 1/1.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 5: Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm**

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	Infectie (waaronder bacteriële, virale, schimmel-, niet-gespecificeerd)
<i>Vaak</i>	pneumonie (inclusief bacteriële, virale en schimmelpneumonie), ontsteking/infectie van de bovenste luchtwegen, herpesvirusinfectie (waaronder cytomegalovirus-CMV), enterocolitis, sepsis (inclusief soms voorkomende gevallen met fatale afloop)
<i>Niet bekend</i>	hepatitis B-reactivering
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	myelosuppressie (inclusief anemie, neutropenie, trombocytopenie)
<i>Vaak</i>	febriële neutropenie
<i>Soms</i>	lymfadenopathie, lymfopenie
<i>Zelden</i>	aplasie van alleen de rode cellen
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
<i>Soms</i>	overgevoeligheid (inclusief erythema nodosum)
<i>Zelden</i>	Anafylactische shock
<b>Endocriene aandoeningen</b>	
<i>Soms</i>	hypothyreoïdie
<i>Zelden</i>	hyperthyreoïdie, thyreoïditis
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
<i>Vaak</i>	eetluststoornissen <sup>a</sup> , hyperurikemie
<i>Soms</i>	tumorlyssyndroom, dehydratie, hypoalbuminemie, hypercholesterolemie
<i>Zelden</i>	diabetes mellitus
<b>Psychische stoornissen</b>	
<i>Vaak</i>	depressie, insomnie
<i>Soms</i>	angst, verwardheid, affectlabiliteit, afgenomen libido
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	hoofdpijn
<i>Vaak</i>	neuropathie (waaronder perifere neuropathie), duizeligheid, dysgeusie, somnolentie
<i>Soms</i>	bloeding in het CZS <sup>*b</sup> , syncope, tremor, amnesie, evenwichtsstoornissen

<i>Zelden</i>	cerebrovasculair accident, TIA (transient ischaemic attack), convulsies, oogzenuwontsteking, VIIde zenuwparalyse, dementie, ataxie
<b>Oogaandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	visusstoornissen (waaronder verstoorde visus, wazig zien en verminderde visuele scherpte), droge ogen
<i>Soms</i>	afname van het gezichtsvermogen, conjunctivitis, fotofobie, verhoogde tranenvloed
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	tinnitus
<i>Soms</i>	gehoorverlies, vertigo
<b>Hartaandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	congestief hartfalen/cardiale disfunctie <sup>*c</sup> , pericardiale effusie*, aritmie (inclusief tachycardie), palpities
<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, coronairlijden, pleuropericarditis
<i>Niet bekend</i>	atriumfibrillatie/atriumflutter
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	Bloeding <sup>*d</sup>
<i>Vaak</i>	hypertensie, blozen
<i>Soms</i>	hypotensie, tromboflebitis, trombose
<i>Zelden</i>	diepe veneuze trombose, embolie, livedo reticularis
<i>Niet bekend</i>	trombotische microangiopathie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	pleurale effusie*, dyspneu
<i>Vaak</i>	longoedeem*, pulmonale hypertensie*, longinfiltraat, pneumonitis, hoest
<i>Soms</i>	pulmonale arteriële hypertensie, bronchospasme, astma, chylothorax*
<i>Zelden</i>	longembolie, acute respiratory distress syndrome
<i>Niet bekend</i>	interstitiële longziekte
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
<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 maagdkanaal, oesofagitis, ascites*, anale fissuren, dysfagie, gastro-oesofageale refluxziekte
<i>Zelden</i>	proteïneverliezende enteropathie, ileus, anale fistels
<i>Niet bekend</i>	fatale gastro-intestinale bloeding*
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
<i>Soms</i>	hepatitis, cholecystitis, cholestase
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	huiduitslag <sup>e</sup>
<i>Vaak</i>	alopecia, dermatitis (waaronder eczeem), pruritus, acne, droge huid, urticaria, hyperhydrose
<i>Soms</i>	neutrofiele dermatose, fotosensitiviteit, pigmentatieafwijkingen, panniculitis, zweren van de huid, bulleuze aandoeningen, nagelafwijkingen, palmair-plantair erythrodysesthesiesyndroom, haarafwijking
<i>Zelden</i>	leukocytoclastische vasculitis, huidfibrose
<i>Niet bekend</i>	Stevens-johnsonsyndroom <sup>f</sup>

<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	skeletspierstelselpijn <sup>g</sup>
<i>Vaak</i>	artralgie, myalgie, spierzwakte, stijfheid van het skeletspierstelsel, spierspasme
<i>Soms</i>	rabdomyolyse, osteonecrose, ontsteking van de spieren, tendinitis, artritis
<i>Zelden</i>	vertraagde fusie van de epifyses <sup>h</sup> groeiachterstand <sup>h</sup>
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
<i>Soms</i>	nierinsufficiëntie (inclusief nierfalen), frequent urineren, proteïnurie
<i>Niet bekend</i>	nefrotisch syndroom
<b>Zwangerschap, perinatale periode en puerperium</b>	
<i>Zelden</i>	abortus
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
<i>Soms</i>	gynaecomastie, menstruatiestoornis
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	perifeer oedeem <sup>i</sup> , vermoeidheid, pyrexie, gezichtsoedeem <sup>l</sup>
<i>Vaak</i>	asthenie, pijn, pijn op de borst, gegeneraliseerd oedeem <sup>*k</sup> , koude rillingen
<i>Soms</i>	malaise, andere oppervlakkige oedemen <sup>l</sup>
<i>Zelden</i>	loopstoornis
<b>Onderzoeken</b>	
<i>Vaak</i>	gewichtsverlies, gewichtstoename
<i>Soms</i>	verhoogd creatinefosfokinase in het bloed, verhoogd gamma-glutamyltransferase
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	
<i>Vaak</i>	contusie

<sup>a</sup> Inclusief verminderde eetlust, snelle verzadiging, verhoogde eetlust.

<sup>b</sup> Inclusief CZS-bloeding, cerebraal hematoom, cerebrale bloeding, extraduraal hematoom, intracraniale bloeding, bloedig CVA, subarachnoidale bloeding, subduraal hematoom, en subdurale bloeding.

<sup>c</sup> 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 ejectiefractie en ventriculair falen, linker ventriculair falen, rechter ventriculair falen en ventriculaire hypokinesie.

<sup>d</sup> Exclusief maagdar- en CZS-bloeding; deze bijwerkingen worden vermeld onder respectievelijk de systeem/orgaanklassen maagdarstelselaandoeningen en zenuwstelselaandoeningen.

<sup>e</sup> Inclusief geneesmiddelen-eruptie, erytheem, erythema multiforme, erytrose, schilferende huiduitslag, gegeneraliseerd erytheem, genitale huiduitslag, warmte-uitslag, milia, miliaria, pustulaire psoriasis, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, folliculaire huiduitslag, gegeneraliseerde huiduitslag, maculaire huiduitslag, maculopapulaire huiduitslag, papulaire huiduitslag, pruritische huiduitslag, pustulaire huiduitslag, vesiculaire huiduitslag, exfoliaties van de huid, huidirritatie, toxische huiduitslag, urticaria vesiculosa en vasculitische huiduitslag.

<sup>f</sup> In de postmarketingsetting werden individuele gevallen van Stevens-johnsonsyndroom gemeld. Er kon niet bepaald worden of deze mucocutane bijwerkingen direct gerelateerd waren aan dasatinib of aan comedicatie.

<sup>g</sup> Pijn aan het skeletspierstelsel gemeld tijdens of na staken van de behandeling

<sup>h</sup> Frequentie gemeld als vaak in pediatrie studies.

<sup>i</sup> Zwaartekracht-oedeem, gelokaliseerd oedeem, perifeer oedeem.

<sup>j</sup> Conjunctivaal oedeem, oog-oedeem; oogzwellings, ooglid-oedeem, gezichtsoedeem, lip-oedeem, maculair oedeem, mond-oedeem, orbitaal oedeem, periorbitaal oedeem, gezichtszwelling.

<sup>k</sup> Vocht-overvulling, vochtretentie, maagdar-oedeem, gegeneraliseerd oedeem, perifere zwelling, oedeem, oedeem vanwege hartziekte, perinefrische effusie, post-procedureel oedeem, visceraal oedeem.

<sup>l</sup> Genitale zwelling, oedeem op de incisieplaats, genitaal oedeem, penis-oedeem, peniszwelling, scrotum-oedeem, huidzwelling, teelbalzwelling, vulvovaginale zwelling.

\* Voor aanvullende informatie, zie rubriek "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen"

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### Myelosuppressie

Een behandeling met dasatinib wordt geassocieerd met anemie, neutropenie en trombocytopenie. Deze bijwerkingen komen eerder en vaker voor bij patiënten met CML in de gevorderde fase of Ph+ ALL dan bij patiënten met CML in de chronische fase (zie rubriek 4.4).

### Bloeding

Bij patiënten die dasatinib innamen, werden bloedingen, variërend van petechiae tot graad 3 of 4 gastro-intestinale en CZS-bloedingen als geneesmiddelgerelateerde bijwerking gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

### Vochtophoping

Verskillende bijwerkingen zoals pleurale effusie, ascites, longoedeem en pericardiale effusie met of zonder oppervlakkig oedeem, kunnen gezamenlijk worden beschreven als “vochtretentie”. In het onderzoek naar nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase werden na een follow-upduur van minimaal 60 maanden dasatinibgerelateerde 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. Een totaal van 46 met dasatinib behandelde patiënten had terugkerende pleurale effusies. Zeventien patiënten hadden 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  $\geq$  3 dasatinibgerelateerde pleurale effusie was 175 weken (spreiding: 114 tot 274 weken). De mediane duur van de dasatinibgerelateerde pleurale effusie (alle graden) was 283 dagen (~40 weken).

De pleurale effusie was gewoonlijk reversibel en behandeld door het onderbreken van de behandeling met dasatinib en het gebruik van diuretica of andere aangepaste ondersteunende zorgmaatregelen (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Onder de met dasatinib behandelde patiënten met geneesmiddelgerelateerde pleurale effusie (n = 73) werden bij 45 (62 %) de doses onderbroken en bij 30 (41 %) de doses verlaagd. Daarnaast kregen 34 patiënten (47 %) diuretica, 23 (32 %) corticosteroïden en 20 (27 %) zowel corticosteroïden als diuretica. Negen patiënten (12 %) ondergingen therapeutische thoracentese.

Zes procent van de met dasatinib behandelde patiënten stakten de behandeling als gevolg van geneesmiddelgerelateerde pleurale effusie. De pleurale effusie had geen negatieve invloed op het vermogen van de patiënten om een respons te verkrijgen. Van de met dasatinib behandelde patiënten met pleurale effusie bereikte 96 % een cCCyR, 82 % een MMR en 50 % een MR4.5 ondanks dosisonderbrekingen of dosisaanpassing.

Zie rubriek 4.4 voor verdere informatie betreffende patiënten met CML in de chronische fase en CML in de gevorderde fase of Ph+ ALL.

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

### Pulmonale arteriële hypertensie (PAH)

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

stopzetten van dasatinib.

QT-verlenging:

Tijdens de fase III-studie bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase had één patiënt (< 1 %) van de met dasatinib behandelde patiënten 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.

In 5 fase II klinische studies bij patiënten die resistent waren tegen of intolerant waren voor een eerdere behandeling met imatinib, werden op vooraf vastgestelde tijdstippen herhaaldelijk in het begin van en tijdens het onderzoek ecg's gemaakt en centraal beoordeeld voor 865 patiënten die tweemaal daags 70 mg dasatinib kregen. 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 daarmee gepaard gaande 95 % bovenste betrouwbaarheidsinterval van < 7 msec. Van de 2.182 patiënten die resistent waren tegen 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. Bij eenentwintig 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 tekenen of symptomen die kunnen passen bij hartstoornissen en moeten dan worden onderzocht en op een aangepaste manier worden behandeld (zie rubriek 4.4).

Hepatitis B-reactivering

Hepatitis B-reactivering werd gemeld in verband met 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).

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

**Tabel 6a: Geselecteerde bijwerkingen gemeld in een fase 3-dosisoptimaliseringsonderzoek (imatinibintolerante of -resistente CML in de chronische fase)<sup>a</sup>**

	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
<b>Voorkeursterm</b>	Procent (%) patiënten					
<b>Diarree</b>	<b>27</b>	<b>2</b>	<b>28</b>	<b>2</b>	<b>28</b>	<b>2</b>
<b>Vochtretentie</b>	<b>34</b>	<b>4</b>	<b>42</b>	<b>6</b>	<b>48</b>	<b>7</b>
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
<b>Bloeding</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>12</b>	<b>1</b>
Gastro-intestinale bloeding	2	1	2	1	2	1

<sup>a</sup> Fase 3-dosisoptimaliseringonderzoeksresultaten gemeld bij de populatie met de aanbevolen startdosis van 100 mg eenmaal daags (n = 165)

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

**Tabel 6b: Geselecteerde bijwerkingen gemeld in het fase III-dosisoptimaliseringsonderzoek: CML in de gevorderde fase en Ph+ ALL<sup>a</sup>**

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

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

<sup>b</sup> Inclusief ventriculaire disfunctie, hartfalen, congestief hartfalen, cardiomyopathie, congestieve cardiomyopathie, diastolische disfunctie, verlaagde ejectiefractie en ventriculaire falen.

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

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

**Tabel 7: Bijwerkingen gemeld bij  $\geq 10\%$  van de pediatrie patiënten met Ph+ ALL die behandeld waren met dasatinib in een continu doseringsschema in combinatie met chemotherapie (n=126)<sup>a</sup>**

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

Pyrexie	12,7	5,6
Hoofdpijn	11,1	4,8
Verminderde eetlust	10,3	4,8
Vermoeidheid	10,3	0

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

### Abnormale laboratoriumtesten

#### *Hematologie*

In het Fase III-onderzoek bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase werden na een follow-upduur van minimaal 12 maanden de volgende graad 3 of 4 afwijkingen bij laboratoriumonderzoek gemeld bij patiënten die dasatinib innamen:

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 dasatinib behandelde patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase met graad 3 of 4 myelosuppressie trad meestal herstel op na korte dosisinterrupties en/of -verminderingen, en 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 was het cumulatieve percentage van permanente stopzetting als gevolg van graad 3 of 4 myelosuppressie 2,3 %.

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

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

	Chronische fase (n = 165) <sup>b</sup>	Acceleratiefase (n = 157) <sup>c</sup>	Myeloïde blastaire fase (n = 74) <sup>c</sup>	Lymfoïde blastaire fase
				en Ph+ ALL (n = 168) <sup>c</sup>
Procent (%) patiënten				
<b>Hematologische parameters</b>				
Neutropenie	36	58	77	76
Trombocytopenie	23	63	78	74
Anemie	13	47	74	44

<sup>a</sup> Fase 3-dosisoptimaliseringsonderzoeksresultaten gemeld bij de onderzoeksfollow-up na 2 jaar.

<sup>b</sup> CA180-034 onderzoeksresultaten bij de aanbevolen startdosis van 100 mg eenmaal daags.

<sup>c</sup> CA180-035 onderzoeksresultaten bij de aanbevolen startdosis van 140 mg eenmaal daags.

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

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

Bij patiënten met graad 3 of 4 myelosuppressie trad meestal herstel op na korte dosisinterrupties en/of -verminderingen, en bij 5 % van de patiënten werd de behandeling permanent stopgezet. De meeste patiënten zetten de behandeling voort zonder verdere verschijnselen van myelosuppressie.

#### *Biochemie*

In het onderzoek naar nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase werd bij 4 % van de met

dasatinib behandelde patiënten graad 3 of 4 hypofosfatemie gemeld, en graad 3 of 4 toenames van de transaminasen, creatinine en bilirubine werden gemeld bij  $\leq 1\%$  van de patiënten na een follow-upduur van minimaal 12 maanden. Na een follow-upduur van minimaal 60 maanden was het cumulatieve percentage van graad 3 of 4 hypofosfatemie 7 %, de graad 3 of 4 stijging van creatinine en bilirubine was 1 % en de graad 3 of 4 toename van transaminasen bleef 1 %. De behandeling met dasatinib werd in geen enkel geval gestaakt als gevolg van deze biochemische laboratoriumparameters.

#### *2 jaar follow-up*

Graad 3 of 4 verhogingen van transaminasen of bilirubine werden gerapporteerd bij 1 % van de patiënten met CML in de chronische fase (resistent tegen of intolerant voor imatinib), maar de stijgingen werden gemeld met een verhoogde frequentie van 1 tot 7 % van de patiënten met CML in de gevorderde fase en Ph+ ALL. Dit werd gewoonlijk behandeld met een dosisreductie of -interruptie. In het fase III-dosisoptimaliseringsonderzoek bij CML in de chronische fase, werden graad 3 of 4 verhogingen van transaminasen of bilirubine gemeld bij  $\leq 1\%$  van de patiënten met een vergelijkbare lage incidentie in de vier behandelingsgroepen. In het fase III-dosisoptimaliseringsonderzoek bij CML in de gevorderde fase 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 met dasatinib behandelde patiënten die normale uitgangswaarden hadden, ervaarde op een bepaald moment in de loop van het onderzoek een graad 3 of 4 voorbijgaande hypocalciëmie. Over het algemeen was er geen associatie van een verlaagde calciumconcentratie met klinische symptomen. Patiënten die een graad 3 of 4 hypocalciëmie kregen, herstelden vaak met orale calciumsuppletie.

Graad 3 of 4 hypocalciëmie, hypokaliëmie en hypofosfatemie werden gemeld bij patiënten met alle fasen van CML maar werden met een verhoogde frequentie gemeld bij patiënten met myeloïde of lymfoïde blastaire fase CML en Ph+ ALL. Graad 3 of 4 verhogingen van de creatinine werden gemeld bij  $< 1\%$  van de patiënten met CML in de chronische fase en werden gerapporteerd met een verhoogde frequentie van 1 tot 4 % van de patiënten met CML in de gevorderde fase.

#### Pediatrische patiënten

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

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

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

#### Bijzondere populatie

Hoewel het veiligheidsprofiel van dasatinib bij bejaarden vergelijkbaar was met dat van 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 abdominale distensie, 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 de website:

## **België:**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – www.fagg.be - Afdeling  
Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.

## **Luxemburg:**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de  
la Direction de la Santé – website : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

### **4.9 Overdosering**

De ervaring met overdosering van dasatinib in klinische studies is beperkt tot geïsoleerde gevallen. De hoogste overdosering van 280 mg per dag gedurende één week werd gerapporteerd bij twee patiënten en in beide gevallen trad een significante daling van het aantal bloedplaatjes op. Aangezien dasatinib geassocieerd wordt met graad 3 of 4 myelosuppressie (zie rubriek 4.4), dienen patiënten die meer dan de aanbevolen dosis innemen, zorgvuldig te worden gecontroleerd op myelosuppressie en een gepaste ondersteunende behandeling te krijgen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische agentia, proteïnekinaseremmers,  
ATC-code: L01EA02

#### Farmacodynamiek

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

#### Werkingsmechanisme

*In vitro* is dasatinib werkzaam in de leukemische cellijnen die representatief zijn voor varianten van imatinibgevoelige en -resistente ziekte. Deze niet-klinische onderzoeken tonen aan dat 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 multidrugresistentie. Dasatinib remt ook de kinases van de SRC-familie bij subnanomolaire concentraties.

In los van elkaar staande experimenten met knaagdiermodellen van CML *in vivo* verhinderde dasatinib de progressie van chronische CML naar de blastaire fase en verlengde het de overleving van muizen waarin op verschillende plaatsen, waaronder het centrale zenuwstelsel, CML-cellijnen die van patiënten afkomstig waren, geïmplantieerd waren.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

Vier klinische, enkelarmige, ongecontroleerde, open-label fase II-onderzoeken werden uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van dasatinib vast te stellen bij patiënten met CML in de chronische fase, de acceleratiefase of myeloïde blastaire fase, die resistent waren tegen of intolerant waren voor

imatinib. Eén gerandomiseerd, niet-vergelijkend onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten in de chronische fase die niet reageerden op de initiële behandeling met 400 of 600 mg imatinib. De startdosering van dasatinib was 70 mg tweemaal daags. Dosiswijzigingen waren toegestaan voor het verbeteren van de werkzaamheid of het voorkomen van toxiciteit (zie rubriek 4.2).

Twee gerandomiseerde, open-label fase III-onderzoeken werden 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 is gebaseerd op de percentages van hematologische en cytogenetische respons.

De duurzaamheid van de respons en geschatte overlevingspercentages leveren aanvullend bewijs voor het klinische voordeel van dasatinib.

In totaal werden tijdens klinische studies 2.712 patiënten geëvalueerd; 23 % van deze patiënten was  $\geq$  65 jaar en 5 %  $\geq$  75 jaar.

#### *CML in de chronische fase – nieuw gediagnosticeerd*

Bij volwassen patiënten met 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 dasatinib of eenmaal daags 400 mg imatinib. Het primaire eindpunt was het percentage van bevestigde, complete cytogenetische respons (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, het percentage van majeure moleculaire respons (MMR), de tijd tot het optreden van een MMR, de progressievrije overleving (progression free survival, PFS) en de totale overleving (overall survival, OS). Andere relevante resultaten wat de werkzaamheid betreft omvatten de CCyR en de percentages van de complete moleculaire respons (CMR). Het onderzoek is lopende.

Een totaal van 519 patiënten werd gerandomiseerd naar een behandelingsgroep: 259 naar dasatinib en 260 naar imatinib. De uitgangskarakteristieken in de twee behandelingsgroepen waren goed vergelijkbaar, zowel wat betreft de leeftijd (de mediane leeftijd in de dasatinib-groep was 46 jaar en in de imatinibgroep 49 jaar, terwijl respectievelijk 10 % en 11 % van de patiënten 65 jaar was of ouder), 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 dasatinib 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 naar de dasatinibgroep en 81 % van de patiënten die waren gerandomiseerd naar de imatinibgroep nog steeds de eerstelijnsbehandeling. Bij 3 % van de met dasatinib behandelde patiënten en 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 naar de dasatinibgroep en 63% van de patiënten die waren gerandomiseerd naar de imatinibgroep nog steeds de eerstelijnsbehandeling. Bij 11 % van de met dasatinib behandelde patiënten en 14 % van de met imatinib behandelde patiënten werd de behandeling binnen 60 maanden gestaakt wegens progressie van de ziekte.

Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid worden weergegeven in Tabel 9. Een statistisch significant groter deel van de patiënten uit de dasatinibgroep bereikte gedurende de eerste 12 maanden van de behandeling een cCCyR, vergeleken met de patiënten uit de imatinibgroep. De werkzaamheid van dasatinib werd steeds aangetoond in verschillende subgroepen uitgesplitst naar leeftijd, geslacht en hasfordscore bij het begin van het onderzoek.

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

	Dasatinib N = 259	Imatinib N = 260	Hazard Ratio (HR)	p-waarde
	<b>Responsepercentage (95% BI)</b>			
<b>Cytogenetische respons</b>				
<b>binnen 12 maanden</b>				
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	76,8 % (71,2-81,8)	66,2 % (60,1-71,9)		p < 0,007*
CCyR <sup>b</sup>	85,3 % (80,4-89,4)	73,5 % (67,7-78,7)		p < 0,035
<b>binnen 24 maanden</b>				
Tijd tot cCCyR		1,49 (1,22-1,82)		—
Tijd tot MMR	80,3 %	74,2 %		—
Duurzaamheid van cCCyR	87,3 %	82,3 %		—
<b>binnen 36 maanden</b>				
Tijd tot cCCyR	82,6 %	77,3 %		—
Tijd tot MMR	88,0 %	83,5 %		—
Duurzaamheid van cCCyR	82,6 %	78,5 %		—
<b>binnen 48 maanden</b>				
Tijd tot cCCyR	87,6 %	83,8 %		—
Tijd tot MMR	83,0 %	78,5 %		—
Duurzaamheid van cCCyR	88,0 %	83,8 %		—
<b>binnen 60 maanden</b>				
Tijd tot cCCyR		1,46 (1,20-1,77)		p = 0,0001
Tijd tot MMR	52,1 % (45,9-58,3)	51,8 % (43,9-59,9)		p < 0,0001*
Duurzaamheid van cCCyR	64,5 % (58,3-70,3)	50,5 % (43,5-56,2)		p = 0,1983
<b>Majeure moleculaire respons</b>				
<b>12 maanden</b>				
<b>24 maanden</b>				
<b>36 maanden</b>	69,1 % (63,1-74,7)	56,2 % (49,9-62,3)		—
<b>48 maanden</b>	75,7 % (70,0-80,8)	62,7 % (56,5-68,6)		—
<b>60 maanden</b>	76,4 % (70,8-81,5)	64,2 % (58,1-70,1)		p = 0,0021

ende tijdstippen (met minimaal 28 dagen tussenruimte) wordt waargenomen.

<sup>b</sup> Complete cytogenetische respons (CCyR) is gebaseerd op een enkel cytogenetisch onderzoek van het beenmerg.

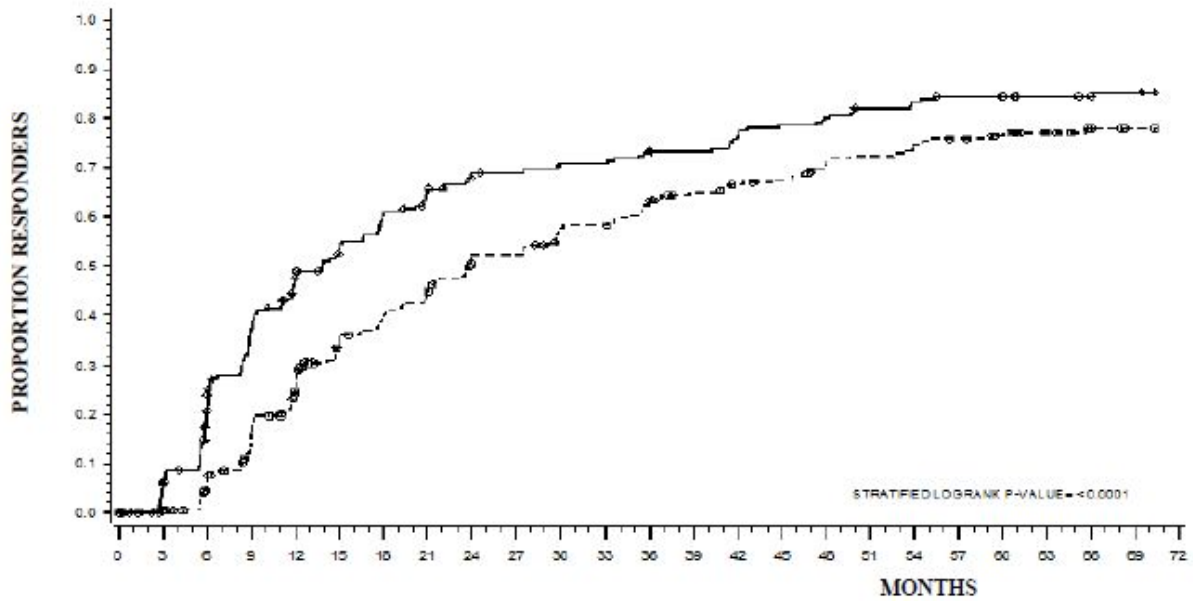
<sup>c</sup> Majeure Moleculaire Respons (op elk moment) werd gedefinieerd als een BCR-ABL-ratio van ≤ 0,1 % in perifere bloedmonsters, gestandaardiseerd naar de Internationale schaal. Dit zijn cumulatieve percentages die de minimale follow-up weergeven van de gespecificeerde tijdsduur.

Gecorrigeerd voor de hasfordscore en wijzend op een statistische significantie 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 dasatinibgroep 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 dasatinibgroep 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 majeure moleculaire respons (MMR)**

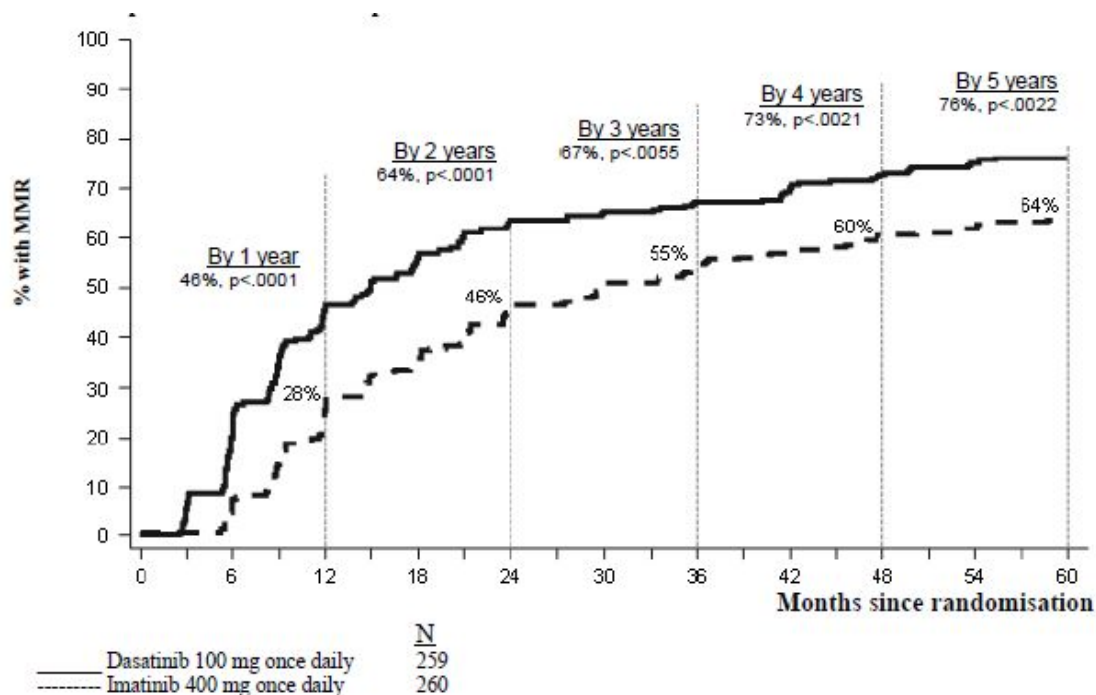


GROEP	# RESPONDERS / # GERANDOMISEERD	HAZARD RATIO (95 % BI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib t.o.v. imatinib		1,54 (1,25 - 1,89)

De cCCyR-percentages in de met dasatinib en imatinib behandelde groepen binnen 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 MMR-percentages in de met dasatinib en de met imatinib behandelde groepen binnen 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.

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

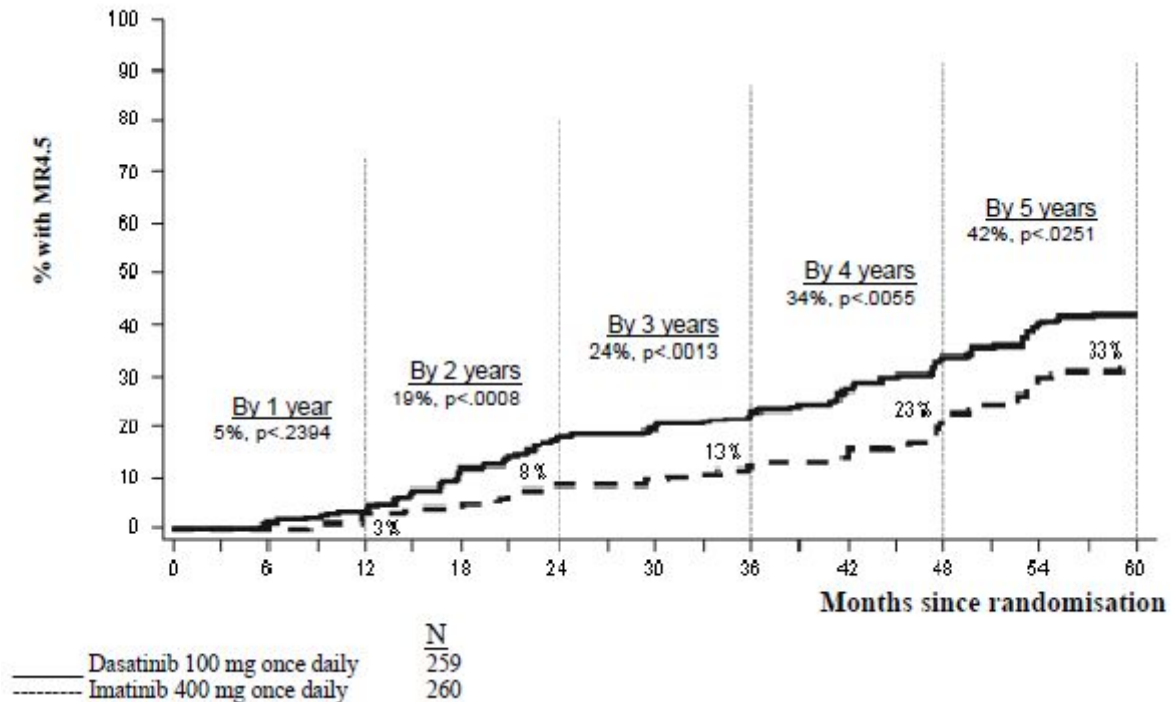
**Figuur 2: MMR-percentages in de tijd – alle gerandomiseerde patiënten in een fase 3-onderzoek van nieuw gediagnosticeerde patiënten met CML in de chronische fase**



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

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

**Figuur 3: MR4.5-percentages in de tijd – alle gerandomiseerde patiënten in een fase 3-onderzoek van nieuw gediagnosticeerde patiënten met CML in de chronische fase**



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

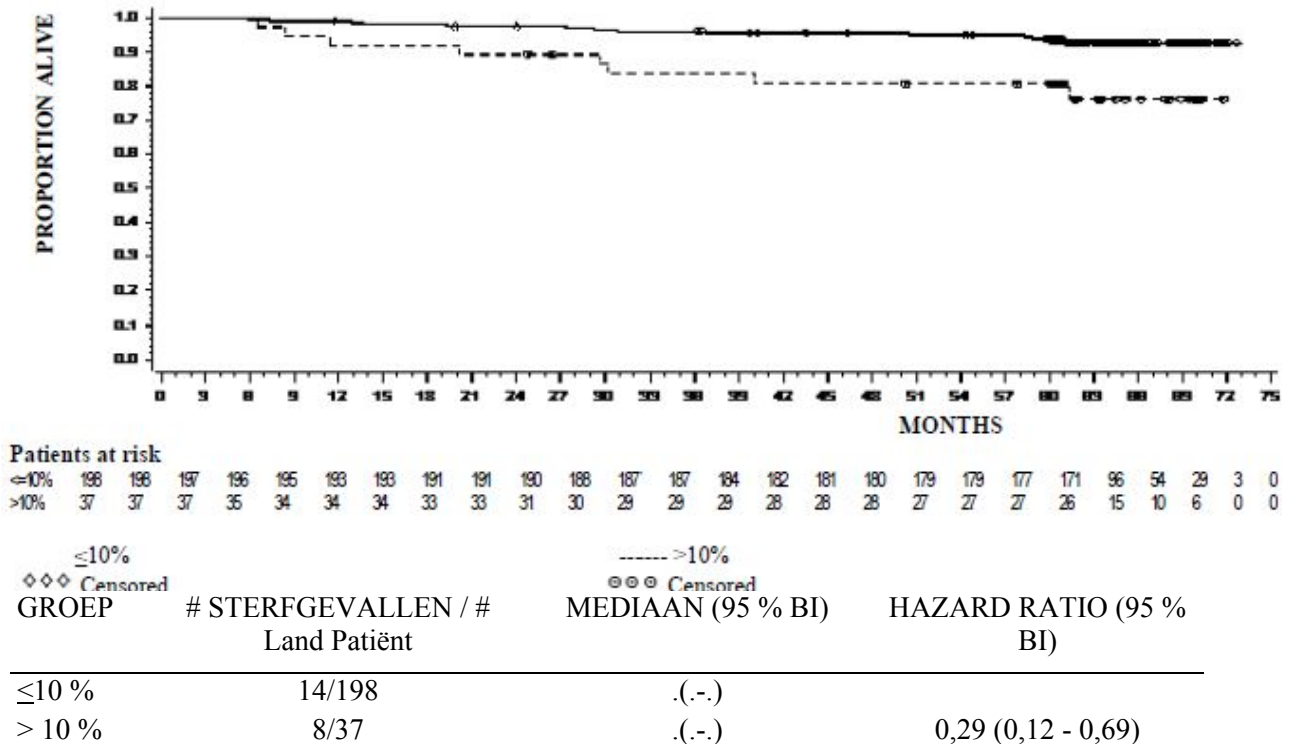
In een aanvullende analyse bereikten meer patiënten die met dasatinib werden behandeld (84 %) dan patiënten die met imatinib werden behandeld (64 %) vroeg moleculaire respons (gedefinieerd als BCR-ABL-niveaus  $\leq 10\%$  na 3 maanden). Patiënten die vroeg moleculaire respons bereikten, hadden een lager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

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

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

Het OS-percentage per specifiek tijdpunt wordt grafisch weergegeven in **Figuur 4**. Het OS-percentage was consistent hoger bij met dasatinib behandelde patiënten die een BCR-ABL-niveau  $\leq 10\%$  bereikten na 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  $> 10\%$ ) na 3 maanden in een fase 3-onderzoek van nieuw gediagnosticeerde patiënten met CML in de chronische fase**



Ziekteprogressie was gedefinieerd als een toename van het aantal witte bloedcellen ondanks een aangepaste therapeutische behandeling, vermindering van CHR, gedeeltelijke CyR of CCyR, progressie naar de geacelereerde of de blastaire fase, of overlijden. Het geschatte PFS-percentage na 60 maanden was voor zowel de met dasatinib als de met imatinib behandelde groep 88,9 % (BI: 84 % - 92,4 %). Transformatie naar de geacelereerde of de blastaire fase na 60 maanden vond minder plaats bij patiënten die met dasatinib werden behandeld (n = 8; 3%) dan bij patiënten die met imatinib werden behandeld (n = 15; 5,8 %). De geschatte overlevingspercentages na 60 maanden waren 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 behandelingsarmen werden vergelijkbare mutatiepercentages waargenomen. 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 imatinib-behandelingsarm. 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 waren tegen of intolerant waren voor imatinib; het primaire eindpunt voor werkzaamheid in deze onderzoeken was de Majeure 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) naar dasatinib (70 mg tweemaal daags) of imatinib (400 mg tweemaal daags). Crossover naar de andere behandelingsarm werd toegestaan als patiënten tekenen hadden van ziekteprogressie of intolerantie die niet behandeld kon worden met aanpassing van de dosering. Het primaire eindpunt was MCyR na 12 weken. De resultaten zijn beschikbaar voor 150 patiënten: 101 patiënten werden gerandomiseerd naar dasatinib en 49 naar imatinib (alle imatinibresistent). De mediane tijd van diagnose tot randomisatie was 64 maanden in de dasatinibgroep en 52 maanden in de imatinibgroep.

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 imatinibarmen.

De mediane behandelingsduur was 23 maanden voor dasatinib (met 44 % van de patiënten die tot nu toe gedurende > 24 maanden werden behandeld) en 3 maanden voor imatinib (met 10 % van de patiënten die tot nu toe gedurende > 24 maanden werden behandeld). Drieënnegentig procent van de patiënten in de dasatinibarm en 82 % van de patiënten in de imatinibarm bereikte een CHR voorafgaand aan de crossover.

Na 3 maanden kwam een MCyR vaker voor in de dasatinibarm (36 %) dan in de imatinibarm (29 %). Opmerkelijk was dat 22 % van de patiënten in de dasatinibarm een complete cytogenetische respons (CCyR) melde, terwijl slechts 8 % in de imatinibarm een CCyR bereikte. Met een langere behandeling en follow-up (mediaan van 24 maanden) werd MCyR bereikt bij 53 % van de patiënten die behandeld werden met dasatinib (CCyR bij 44 %) en bij 33 % van de patiënten die behandeld werden 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 dasatinibarm en bij 50 % in de imatinibarm.

Op basis van de kaplan-meierschattingen was het deel van de patiënten dat gedurende 1 jaar MCyR behield 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 dat gedurende 18 maanden MCyR 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 %).

Op basis van de kaplan-meierschattingen 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 een totaal van 43 % van de patiënten in de dasatinibarm en 82 % in de imatinibarm mislukte de behandeling. Een mislukking was gedefinieerd als ziekteprogressie of crossover naar de andere behandeling (gebrek aan respons, intolerantie voor de onderzoeksmedicatie, etc.).

Het MMR-percentage (gedefinieerd als BCR-ABL/control transcripten  $\leq 0,1$  % bij RQ-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 waren tegen 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 kregen 387 patiënten 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 %) had daarvoor al gedurende meer dan 3 jaar een behandeling met imatinib gekregen. De meeste resistente patiënten (72 %) hadden > 600 mg imatinib gekregen. Naast imatinib had 35 % van de patiënten in het verleden cytotoxische chemotherapie gekregen, 65 % interferon en 10 % een stamceltransplantatie. Achtendertig procent van de patiënten had baselinemutaties waarvan bekend is dat ze resistentie tegen imatinib veroorzaken. De mediane duur van de behandeling met dasatinib was 24 maanden, waarbij 51 % van de patiënten tot nu toe gedurende > 24 maanden behandeld werd. De resultaten met betrekking tot de werkzaamheid worden weergegeven in Tabel 11. MCyR werd bereikt bij 55 % van de imatinibresistente patiënten en bij 82 % van de imatinibintolerante patiënten. In een follow-up van minimaal 24 maanden hadden 21 van de 240 patiënten die een MCyR hadden bereikt progressie van het ziektebeeld en de mediane duur van de MCyR werd niet bereikt.

Op basis van de kaplan-meierschattingen behield 95 % (95 % BI: [92 %-98 %]) van de patiënten de MCyR gedurende 1 jaar en 88 % (95 % BI: [83 %-93 %]) gedurende 2 jaar. Het deel van de patiënten dat CCyR behield gedurende 1 jaar was 97 % (95 % BI: [94 %-99 %]) en gedurende 2 jaar 90 % (95

% BI: [86 %-95 %]). Tweeënveertig procent van de imatinibresistente 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 in het onderzoek waren betrokken. Een complete hematologische respons of MCyR werd bereikt bij patiënten met een verscheidenheid aan BCR-ABL-mutaties die worden geassocieerd met imatinibresistentie met uitzondering van T315I. De MCyR-percentages waren na 2 jaar vergelijkbaar tussen patiënten met BCR-ABL-mutatie, P-loop-mutatie of zonder mutatie bij de start van het onderzoek (respectievelijk 63 %, 61 % en 62 %).

Onder imatinibresistente patiënten was het geraamde PFS-percentage 88 % (95 % BI: [84 %-92 %]) na 1 jaar en 75 % (95 % BI: [69 %-81 %]) na 2 jaar. Onder de imatinibintolerante patiënten was het geraamde PFS-percentage 98 % (95 % BI: [95 %-100 %]) na 1 jaar en 94 % (95 % BI: [88 %-99 %]) na 2 jaar.

Het percentage van de majeure moleculaire respons na 24 maanden was 45 % (35 % voor imatinibresistente patiënten en 74 % voor imatinibintolerante patiënten).

#### Acceleratiefase CML

Een open-label, enkelarmig, multicenteronderzoek werd uitgevoerd bij patiënten die intolerant waren voor of resistent waren tegen imatinib. In totaal kregen 174 patiënten dasatinib 70 mg tweemaal daags (161 resistent tegen en 13 intolerant voor imatinib). De mediane tijd van diagnose tot aanvang van de behandeling was 82 maanden. De mediane duur van de behandeling met dasatinib was 14 maanden, waarbij 31 % van de patiënten tot nu toe gedurende > 24 maanden behandeld werd. Het percentage van majeure moleculaire respons (beoordeeld bij 41 patiënten met een CCyR) was 46 % na 24 maanden. Verdere resultaten met betrekking tot de werkzaamheid worden vermeld in Tabel 11.

#### Myeloïde blastaire fase CML

Een open-label, enkelarmig, multicenteronderzoek werd uitgevoerd bij patiënten die intolerant waren voor of resistent waren tegen imatinib. In totaal kregen 109 patiënten dasatinib 70 mg tweemaal daags (99 resistent tegen en 10 intolerant voor imatinib). De mediane tijd van diagnose tot aanvang van de behandeling was 48 maanden. De mediane duur van de behandeling met dasatinib was 3,5 maanden, waarbij 12 % van de patiënten tot nu toe gedurende > 24 maanden behandeld werd. Het percentage van majeure moleculaire respons (beoordeeld bij 19 patiënten met een CCyR) was 68 % na 24 maanden. Verdere resultaten met betrekking tot de werkzaamheid worden vermeld in Tabel 11.

#### CML in de lymfoïde blastaire fase en Ph+ ALL

Een open-label, enkelarmig, multicenteronderzoek werd uitgevoerd bij patiënten met lymfoïde blastaire fase CML of Ph+ ALL, die resistent waren tegen of intolerant waren voor eerdere imatinibtherapie. In totaal kregen 48 patiënten met lymfoïde blasten-CML 70 mg dasatinib tweemaal daags (42 resistent tegen en 6 intolerant voor imatinib). De mediane tijd van diagnose tot aanvang van de behandeling was 28 maanden. De mediane duur van de behandeling met dasatinib was 3 maanden, waarbij 2 % van de patiënten tot nu toe gedurende > 24 maanden behandeld werd. Het percentage van majeure moleculaire respons (bij alle 22 behandelde patiënten met een CCyR) was 50 % na 24 maanden. Bovendien kregen 46 patiënten met Ph+ ALL dasatinib 70 mg tweemaal daags (44 resistent tegen en 2 intolerant voor imatinib). De mediane tijd van diagnose tot aanvang van de behandeling was 18 maanden. De mediane duur van de behandeling met dasatinib was 3 maanden, waarbij 7 % van de patiënten tot nu toe gedurende > 24 maanden behandeld werd. Het percentage van majeure moleculaire respons (bij alle 25 behandelde patiënten met een CCyR) was 52 % na 24 maanden. Verdere resultaten met betrekking tot de werkzaamheid worden vermeld in Tabel 11. Opmerkelijk was, dat uitgebreide hematologische responsen (MaHR) snel bereikt werden (de meeste binnen 35 dagen na de eerste toediening van dasatinib bij patiënten met lymfoïde blasten-CML en binnen 55 dagen bij patiënten met Ph+ ALL).

**Tabel 11: Werkzaamheid in fase II enkelarmig klinisch onderzoek met dasatinib<sup>a</sup>**

<b>Chronisch (n = 387)</b>	<b>Acceleratie (n = 174)</b>	<b>Myeloïde blastair (n = 109)</b>	<b>Lymfoïde blastair (n = 48)</b>	<b>Ph+ ALL (n = 46)</b>
--------------------------------	----------------------------------	--	---	-----------------------------

<b>Mate van hematologische respons<sup>b</sup> (%)</b>					
MaHR (95 % BI)	n.v.t.	<b>64 % (57-72)</b>	<b>33 % (24-43)</b>	<b>35 % (22-51)</b>	<b>41 % (27-57)</b>
CHR (95 % BI)	<b>91 % (88-94)</b>	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-meierschattingen)					
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)
<b>Cytogenetische respons<sup>c</sup> (%)</b>					
MCyR (95 % BI)	<b>62 % (57-67)</b>	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)
<b>Overleving (%; kaplan-meierschattingen)</b>					
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 werd gemaakt van een startdosering van 70 mg tweemaal daags. Zie rubriek 4.2 voor de aanbevolen startdosering.

<sup>a</sup> De vetgedrukte getallen betreffen de resultaten van primaire eindpunten.

<sup>b</sup> Hematologische responscriteria (alle responsen bevestigd na 4 weken): Majeure hematologische respons: (MaHR) = complete hematologische respons (CHR) + geen aanwijzingen voor leukemie (NEL).

CHR (chronische CML): witte bloedcellen (WBC) ≤ institutionele ULN, bloedplaatjes < 450.000/mm<sup>3</sup>, 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 (CML in de gevorderde fase/Ph+ ALL): WBC ≤ institutionele ULN, ANC ≥ 1.000/mm<sup>3</sup>, bloedplaatjes ≥ 100.000/mm<sup>3</sup>, 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/mm<sup>3</sup> en < 1000/mm<sup>3</sup>, of bloedplaatjes ≥ 20.000/mm<sup>3</sup> en ≤ 100.000/mm<sup>3</sup>.

<sup>c</sup> Cytogenetische responscriteria: compleet (0 % Ph+ metafasen) of partieel (> 0 %-35 %). De 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 een beenmergtransplantatie na een behandeling met dasatinib werd niet volledig onderzocht.

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

Twee gerandomiseerde, open-label onderzoeken werden uitgevoerd om de werkzaamheid te vergelijken van eenmaal daags toegediend dasatinib en tweemaal daags toegediend dasatinib. 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*

In het onderzoek naar CML in de chronische fase was het primaire eindpunt MCyR bij imatinibresistente patiënten. Het belangrijkste secundaire eindpunt was MCyR aan het totale dagelijkse doseringsniveau bij de imatinibresistente patiënten. Andere secundaire eindpunten waren de duur van MCyR, PFS en algehele overleving. Een totaal van 670 patiënten, van wie 497 imatinibresistent waren, werden gerandomiseerd naar 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 duur van de behandeling voor alle patiënten na 7 jaar follow-up was 29,8 maanden (spreiding < 1 - 92,9 maanden).

De werkzaamheid met het eenmaal daagse schema werd in alle dasatinib behandelingsgroepen 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 eenmaal daagse dosering van 100 mg toonde echter een verbeterde veiligheid en tolerantie aan. De werkzaamheidsresultaten worden weergegeven in tabellen 12 en 13.

**Tabel 12: Werkzaamheid van dasatinib in de fase III-dosisoptimaliseringsstudie: imatinibresistente of -intolerante CML in de chronische fase (resultaten na 2 jaar)<sup>a</sup>**

Alle patiënten	n = 167
Imatinibresistente patiënten	n = 124
<b>Hematologische responspercentage<sup>b</sup> (%) (95 % BI)</b>	
CHR	92 % (86–95)
<b>Cytogenetische respons<sup>c</sup> (%) (95 % BI)</b>	
MCyR	
Alle patiënten	63 % (56–71)
Imatinibresistente patiënten	59 % (50–68)
CCyR	
Alle patiënten	50 % (42–58)
Imatinibresistente patiënten	44 % (35–53)
<b>Majeure moleculaire respons bij patiënten die CCyR<sup>d</sup> (%) bereiken (95 % BI)</b>	
Alle patiënten	69 % (58–79)
Imatinibresistente patiënten	72 % (58–83)

<sup>a</sup> Resultaten gemeld bij de aanbevolen startdosering van 100 mg eenmaal daags.

<sup>b</sup> Hematologische responscriteria (alle responsen bevestigd na 4 weken): Complete hematologische respons (CHR) (chronische CML): WBC ≤ institutionele ULN, bloedplaatjes < 450.000/mm<sup>3</sup>, 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.

<sup>c</sup> Cytogenetische responscriteria: compleet (0 % Ph+ metafasen) of partieel (> 0 %–35%). De MCyR (0 %–35 %) is een combinatie van de complete en partiële responsen.

<sup>d</sup> Majeure moleculaire responscriteria: Gedefinieerd als BCR-ABL/controler transcripts ≤ 0,1% door middel van RQ-PCR in perifere bloedmonsters.

**Tabel 13: Werkzaamheid op lange termijn van dasatinib in de fase 3-dosisoptimaliseringsstudie: imatinibresistente of -intolerante patiënten met CML in de chronische fase<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Resultaten gemeld bij de aanbevolen startdosering van 100 mg eenmaal daags.

<sup>b</sup> Progressie werd gedefinieerd als een toename in aantal WBC, verlies van CHR of MCyR, een ≥ 30 % toename in Ph+ metafasen, bevestigde AP/BP-ziekte of dood. Progressievrije overleving werd geanalyseerd volgens het intent-to-treat principe en patiënten werden gevolgd tot voorvallen inclusief

vervolgtherapie.

Op basis van de kaplan-meierschattingen was het deel van de patiënten behandeld met dasatinib 100 mg eenmaal daags met blijvende MCyR gedurende 18 maanden 93 % (95 % BI: [88 %-98 %]).

De werkzaamheid werd tevens onderzocht bij patiënten die intolerant waren voor imatinib. Bij deze patiëntenpopulatie die eenmaal daags 100 mg toegediend kreeg, werd bij 77 % MCyR bereikt en bij 67 % CCyR.

### Studie 2

In het onderzoek naar CML in de gevorderde fase en Ph+ ALL was het primaire eindpunt MaHR. Een totaal van 611 patiënten werd gerandomiseerd naar de groep van eenmaal daags 140 mg dasatinib of de groep van tweemaal daags 70 mg. De mediane duur van de behandeling was ongeveer 6 maanden (spreiding 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 responspercentages worden weergegeven in Tabel 14.

**Tabel 14: Werkzaamheid van dasatinib in de fase III-dosisoptimaliseringsstudie: gevorderde fase CML en Ph+ ALL (resultaten na 2 jaar)<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Resultaten gemeld bij de aanbevolen startdosering van 140 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.2).

<sup>b</sup> Hematologische responscriteria (alle responsen bevestigd na 4 weken): Majeure hematologische respons (MaHR)

= complete hematologische respons (CHR) + geen aanwijzingen voor leukemie (NEL).

CHR: WBC ≤ institutionele ULN, ANC ≥ 1.000/mm<sup>3</sup>, bloedplaatjes ≥ 100.000/mm<sup>3</sup>, 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/mm<sup>3</sup> en < 1000/mm<sup>3</sup>, of bloedplaatjes ≥ 20.000/mm<sup>3</sup> en ≤ 100.000/mm<sup>3</sup>.

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

BI = betrouwbaarheidsinterval; ULN = upper limit of normal range (bovenlimiet van normale waarde).

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

Bij patiënten met CML in de myeloïde blastaire fase 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 4 maanden en de mediaan voor de totale overleving 8 maanden. Bij patiënten met CML in de lymfoïde blastaire fase 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 5 maanden en de mediaan voor de totale overleving 11 maanden.

Bij 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 de totale overleving 7 maanden.

### Pediatrische patiënten

#### Pediatrische patiënten met CML

Van de 130 patiënten met chronische fase CML (CML-CP) die behandeld werden in twee pediatrische studies, een open label niet-gerandomiseerd fase-I-onderzoek met verschillende doses en een openlabel, niet-gerandomiseerd fase-II-onderzoek waren 84 patiënten (uitsluitend uit het fase-II-onderzoek) nieuw gediagnosticeerd met CML-CP en 46 patiënten (17 uit het fase-I-onderzoek en 29 uit het fase-II-onderzoek) resistent of intolerant voor eerdere behandeling met imatinib. Zevenennegentig van de 130 pediatrische patiënten met CML-CP werden behandeld met dasatinib tabletten 60 mg/m<sup>2</sup> éénmaal per dag (maximale dosis van 100 mg eenmaal daags voor patiënten met hoge BSA). Patiënten werden behandeld tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit.

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

<b>Tabel 15:</b>	<b>Werkzaamheid van dasatinib bij pediatrische patiënten met CML-CP</b>			
	<b>Cumulatieve respons in de tijd naar minimale follow-up periode</b>			
	<b>3 maanden</b>	<b>6 maanden</b>	<b>12 maanden</b>	<b>24 maanden</b>
<b>CCyR</b>				
<b>(95%-BI)</b>				
Nieuw gediagnosticeerd (N = 51) <sup>a</sup>	43.1% (29.3, 57.8)	66.7% (52.1, 79.2)	96.1% (86.5, 99.5)	96.1% (86.5, 99.5)
Voor imatinib (N = 46) <sup>b</sup>	45.7% (30.9, 61.0)	71.7% (56.5, 84.0)	78.3% (63.6, 89.1)	82.6% (68.6, 92.2)
<b>MCyR</b>				
<b>(95% BI)</b>				
Nieuw gediagnosticeerd (N = 51) <sup>a</sup>	60,8% (46,1 74,2)	90,2% (78,6 96,7)	98,0% (89,6 100)	98,0% (89,6 100)
Voor imatinib (N = 46) <sup>b</sup>	60,9% (45,4 74,9)	82,6% (68,6 92,2)	89,1% (76,4 96,4)	89,1% (76,4 96,4)
<b>MMR</b>				
<b>(95%-BI)</b>				
Nieuw gediagnosticeerd (N = 51) <sup>a</sup>	7,8% (2,2 18,9)	31,4% (19,1 45,9)	56,9% (42,2 70,7)	74,5% (60,4 85,7)
Voor imatinib (N = 46) <sup>b</sup>	15,2% (6,3 28,9)	26,1% (14,3 41,1)	39,1% (25,1 54,6)	52,2% (36,9 67,1)

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

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

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

In het fase-II-onderzoek bij pediatrische patiënten die de tablet ontvingen, was het geschatte 24-

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

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

Er waren 33 nieuw gediagnosticeerde pediatrie patiënten met CML-CP die dasatinib poeder voor orale suspensie kregen in een dosis van 72 mg/m<sup>2</sup>. Deze dosis geeft 30% lagere blootstelling vergeleken met de aanbevolen dosis (zie rubriek 5.2. van de Samenvatting van productkenmerken voor dasatinib poeder voor orale suspensie). Bij deze patiënten waren CCyR en MMR CCyR: 87,9% [95%-BI: (71,8-96,6)] en MMR: 45,5% [95%-BI: (28,1-63,6)] na 12 maanden.

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

#### Pediatrie patiënten met ALL

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

In deze multicenter, historisch gecontroleerde fase-III-studie met dasatinib toegevoegd aan standaard chemotherapie, kregen 106 patiënten met nieuw gediagnosticeerde Ph+ ALL, waarvan 104 patiënten bevestigde Ph+ALL hadden, dasatinib in een dagelijkse dosis van 60 mg/m<sup>2</sup> in een continu doseerschema gedurende 24 maanden, in combinatie met chemotherapie. 82 patiënten kregen alleen dasatinib-tabletten en 24 patiënten kregen minstens één keer de poeder voor orale suspensie, 8 daarvan kregen uitsluitend de poeder voor orale suspensie. Het backbone-chemotherapie-regime was hetzelfde als wat gebruikt werd in de AIEOP-BFM ALL 2000 studie (chemotherapeutisch standaard chemotherapieprotocol voor meerdere middelen). Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was een incidentvrije overleving (event-free-survival - EFS) van 3-jaar, deze was 65,5% (55,5-73,7).

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

### Absorptie

Dasatinib wordt bij patiënten snel geabsorbeerd na orale toediening, met piekconcentraties tussen 0,5-3 uur. Na orale toediening is de toename van de gemiddelde blootstelling (AUC<sub>τ</sub>) 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 5-6 uur.

Gegevens van gezonde proefpersonen die 30 minuten na een vetrijke maaltijd een enkele dosis van 100 mg dasatinib kregen toegediend, toonde een toename aan van de gemiddelde AUC van dasatinib met 14 %. Een vetarme maaltijd, 30 minuten voor toediening van dasatinib, resulteerde in een toename van de gemiddelde AUC van dasatinib met 21 %. De waargenomen voedsleffecten zorgen niet voor klinisch relevante veranderingen in blootstelling. De variabiliteit in blootstelling aan dasatinib is hoger in nuchtere condities (47% CV) dan bij inname na een vetarme maaltijd (39% CV) of vetrijke maaltijd

(32% CV).

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

#### Distributie

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

#### Biotransformatie

Dasatinib wordt bij de mens in hoge mate gemetaboliseerd waarbij een groot aantal enzymen betrokken zijn bij het voortbrengen van de metabolieten. Bij gezonde proefpersonen die 100 mg [<sup>14</sup>C]-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 verantwoordelijk voor de metabolisering van dasatinib.

#### Eliminatie

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

De eliminatie gebeurt hoofdzakelijk in de feces, meestal als metabolieten. Na een enkele orale dosis van [<sup>14</sup>C]-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 bedroeg respectievelijk 0,1 % en 19 % van de dosis, de rest van de dosis werd teruggevonden als metabolieten.

#### Lever- en nierinsufficiëntie

Het effect van leverinsufficiëntie 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 een ernstig verminderde leverfunctie, die een dosis van 20 mg kregen in vergelijking met gezonde patiënten die 70 mg dasatinib kregen. De gemiddelde C<sub>max</sub> en AUC van dasatinib, aangepast voor de dosis van 70 mg, was met respectievelijk 47 % en 8 % gedaald bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie, vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie. Bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie was de gemiddelde C<sub>max</sub> 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 in heel minieme hoeveelheden via de nieren uitgescheiden.

#### Pediatische patiënten

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

In een pediatische farmacokinetische studie, lijkt de naar dosering genormaliseerde blootstelling (C<sub>avg</sub>, C<sub>min</sub> en C<sub>max</sub>) vergelijkbaar tussen 21 patiënten met CP-CML en 16 patiënten met Ph+ ALL.

De farmacokinetiek van dasatinib in tabletvorm werd onderzocht bij 72 pediatische patiënten met terugkerende of refractaire leukemie of solide tumoren bij orale doses variërend van 60 tot 120 mg/m<sup>2</sup> éénmaal daags en 50 tot 110 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags. De gegevens van twee studies werden gepoold en toonden aan dat dasatinib snel werd geabsorbeerd. Gemiddelde T<sub>max</sub> werd waargenomen tussen 0,5 en 6 uur en de gemiddelde halfwaardetijd varieerde van 2 tot 5 uur bij alle dosisniveaus en

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

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

De primaire toxische reacties kwamen voor 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 een 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 maximum 9 maanden lang behandeld waren, bleven beperkt tot een toename van niet-geneesmiddelgerelateerde mineralisatie in de nieren. In een onderzoek met toediening van een acute, enkele orale dosis aan apen werden huidbloedingen waargenomen, maar die werden niet waargenomen in onderzoeken met herhaalde dosis bij apen of ratten. Bij ratten remde dasatinib *in vitro* de bloedplaatjesaggregatie en verlengde het *in vivo* de bloedingstijd bij huidbloedingen, maar veroorzaakte het geen spontane bloedingen.

De *in-vitro* werking van dasatinib bij hERG en purkinjevezelproeven suggereerde een potentieel voor een 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.

Dasatinib was niet mutageen in *in-vitro*-onderzoek met bacteriële cellen (amestest) en niet genotoxisch in een *in-vivo* micronucleusonderzoek bij de rat. 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 kwamen van de klinische blootstelling bij de mens. In embryofetale 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 werd met dosisvermindering en/of aanpassingen in het doseringsschema. In een *in-vitro*-onderzoek met neutraalroodopname bij muizenfibroblasten had dasatinib fototoxische eigenschappen. Dasatinib werd *in vivo* niet fototoxisch geacht na orale toediening van een enkelvoudige dosis aan haarloze vrouwelijke muizen bij blootstellingen gaande tot 3 maal de humane blootstelling na toediening van de aanbevolen therapeutische dosis (gebaseerd op de AUC).

In een twee jaar durende carcinogeniteitstudie werden orale dasatinibdoses van 0,3, 1, en 3 mg/kg/dag toegediend aan ratten. De hoogste dosis resulteerde in een blootstelling aan plasmaconcentratie (AUC)

die overeenkwam met de humane blootstelling bij de aanbevolen startdoseringen variërend 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 vrouwelijke ratten die met hoge doses werden behandeld en in de incidentie van prostaatadenoom bij mannetjes die met lage doses werden behandeld. De relevantie van de bevindingen uit de carcinogeniteitsstudie bij ratten voor de mens is niet bekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Tabletkern:*

Microkristallijne cellulose (E460)  
Lactosemonohydraat  
Natriumcroscarmellose  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Magnesiumstearaat (E470b)

#### *Filmomhulling*

Poly(vinylalcohol) (E1203)  
Titaandioxide (E171)  
Talk (E553b)  
Glycerylmonostearaat (E471)  
Natriumlaurylsulfaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

#### Dasatinib EG 20 mg, 50 mg, 70 mg filmomhulde tabletten

Aluminium-OPA/Alu/PVC-blisterverpakkingen (geperforeerde unit-dose blisterverpakkingen).

Fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een kindveilige sluiting van polypropyleen en een plastic buisje (van HDPE) met silicagel.

Doos met 60 x 1 of 100 x 1 filmomhulde tabletten in geperforeerde unit-dose blisterverpakkingen.

Doos met één fles met 60 filmomhulde tabletten.

#### Dasatinib EG 80 mg, 100 mg, 140 mg filmomhulde tabletten

Aluminium-OPA/Alu/PVC-blisterverpakkingen (geperforeerde unit-dose blisterverpakkingen).

Fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een kindveilige sluiting van polypropyleen en een plastic buisje (van HDPE) met silicagel.

Doos met 30 x 1, 60 x 1 of 100 x 1 filmomhulde tabletten in geperforeerde unit-dose blisterverpakkingen.

Doos met één fles 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 beroepsoefenaren in de gezondheidszorg aan de actieve stof te voorkomen. Als de filmomhulde tabletten per ongeluk fijngemaakt of gebroken worden, moeten beroepsoefenaren in de gezondheidszorg bij het verwijderen ervan wegwerphandschoenen voor chemotherapeutica dragen om de kans op dermale blootstelling te minimaliseren.

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

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

EG (Eurogenerics) NV – Heizel Esplanade b22 – 1020 Brussel.

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Dasatinib EG 20 mg filmomhulde tabletten:	BE533182 (blister)	–	BE533191 (fles)
Dasatinib EG 50 mg filmomhulde tabletten:	BE533200 (blister)	–	BE533217 (fles)
Dasatinib EG 70 mg filmomhulde tabletten:	BE533226 (blister)	–	BE533235 (fles)
Dasatinib EG 80 mg filmomhulde tabletten:	BE533244 (blister)	–	BE533253 (fles)
Dasatinib EG 100 mg filmomhulde tabletten:	BE533262 (blister)	–	BE533271 (fles)
Dasatinib EG 140 mg filmomhulde tabletten:	BE533280 (blister)	–	BE533297 (fles)

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 augustus 2018.

Datum van de laatste verlenging van de vergunning: 22 december 2022.

## **10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2024.

Datum van herziening van de tekst: 08/2024.