

## Dasatinib (Sprycel®)

Geldt voor:	Doelgroepen: volwassenen
	Indicatiegebied:  Nieuw gediagnosticeerde Philadelphia-chromosoom-positieve (Ph+) chronische myeloïde leukemie (CML) in de chronische fase. CML in de chronische, acceleratie- of blastaire fase, die resistent of intolerant zijn voor eerder toegediende geneesmiddelen inclusief imatinibmesilaat. Ph+ acute lymfoblastaire leukemie (ALL) en lymfoïde blasten CML die resistent of intolerant zijn voor eerder toegediende geneesmiddelen.
Monstermateriaal:	Kleine EDTA- of heparinebuis; bepaling in plasma
Afnametijdstip:	Dalspiegel ( $C_0$ ) voor toxiciteit en topspiegel ( $C_2$ ) voor effectiviteit
Bewaarcondities:	Bewaren in de vriezer (-20 °C)
Inzending:	Klinisch Farmaceutisch Laboratorium
Interpretatie:	Therapeutische concentraties: $C_2 > 50 \text{ ug/l}$  Toxische concentraties: $C_0 > 2,5 \text{ ug/l}$
Evidence level	2

### Inleiding

Dasatinib is een remmer van verschillende proteïne-kinasen die zijn betrokken bij de oncogenese. Dasatinib induceert apoptose door remming van de werking van breakpoint cluster region - Abl (BCR-ABL). BCR-ABL is de oncogene tyrosinekinase dat wordt geproduceerd door het Philadelphia chromosoom. Dit chromosoom ontstaat door genmutatie en is direct betrokken in de pathogenese van chronische myeloïde leukemie (CML). In vitro is dasatinib meer potent tegen BCR-ABL dan imatinib. Bovendien remt dasatinib de werking van 18 van de 19 BCR-ABL mutaties die resistent zijn voor imatinib. [2-4] Dasatinib remt ook de werking van de kinases van de zogenaamde SRC-familie (SRC, LCK, YES en FYN, dit zijn proto-oncogenen). [2-4]

Daarnaast antagoniseert dasatinib de werking van de c-KIT-receptor, de ephrin (EPH)-receptor en de 'platelet-derived growth factor' (PDGF)-receptor. [2-4]

Dasatinib wordt als eerstelijnsbehandeling toegepast bij Philadelphia chromosoom-positieve chronische myeloïde leukemie (Ph+ CML) in de chronische fase. [2-4]

Dasatinib wordt als tweedelijnsbehandeling toegepast bij chronische myeloïde leukemie (CML) in de chronische fase, acceleratiefase of blastaire crisis na falen van andere geneesmiddelen, waaronder

imatinib, als gevolg van resistentie of intolerantie en bij Philadelphia chromosoom-positieve acute lymfoblastische leukemie (Ph+ ALL) en lymfoïde blasten CML na falen van andere geneesmiddelen als gevolg van resistentie of tolerantie. [2-4]

## Doseringsrichtlijnen

Dosering bij volwassenen [2-4]

	Oraal
CML in chronische fase	<p>100 mg 1x per dag, bij onvoldoende effect verhogen tot 140 mg 1x per dag</p> <p>Dosisaanpassing bij neutropenie (<math>&lt;0.5 \times 10^9/l</math>) en trombocytopenie (<math>&lt;50 \times 10^9/l</math>)</p> <p>Behandeling onderbreken en pas weer hervatten bij een neutrofielenaantal <math>\geq 1.0 \times 10^9/l</math> en een trombocytenaantal <math>\geq 50 \times 10^9/l</math>.</p> <p>Na 1<sup>e</sup> episode van neutropenie en/of trombocytopenie behandeling hervatten met oorspronkelijke aanvangsdosering.</p> <p>Na 2<sup>e</sup> episode van neutropenie en/of trombocytopenie behandeling hervatten met 80 mg 1x per dag.</p> <p>Na 3<sup>e</sup> episode van neutropenie en/of trombocytopenie behandeling hervatten met 50 mg 1x per dag.</p>
CML in acceleratiefase en blastaire crisis, Ph+ ALL en lymfoïden blasten CML	<p>140 mg 1x per dag, bij onvoldoende effect verhogen tot 180 mg 1x per dag</p> <p>Dosisaanpassing bij neutropenie (<math>&lt;0.5 \times 10^9/l</math>) en trombocytopenie (<math>&lt;10 \times 10^9/l</math>) die geen verband houdt met de leukopenie</p> <p>Behandeling onderbreken en pas weer hervatten bij een neutrofielenaantal <math>\geq 1.0 \times 10^9/l</math> en een trombocytenaantal <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>.</p> <p>Na 1<sup>e</sup> episode van neutropenie en/of trombocytopenie behandeling hervatten met oorspronkelijke aanvangsdosering.</p> <p>Na 2<sup>e</sup> episode van neutropenie en/of trombocytopenie behandeling hervatten met 100 mg 1x per dag.</p> <p>Na 3<sup>e</sup> episode van neutropenie en/of trombocytopenie behandeling hervatten met 80 mg 1x per dag.</p> <p>Dosisaanpassing bij neutropenie (<math>&lt;0.5 \times 10^9/l</math>) en trombocytopenie (<math>&lt;10 \times 10^9/l</math>) die geen verband houdt met de leukopenie</p> <p>Dosering eventueel verhogen tot 180 mg 1x per dag.</p>

In combinatie met een CYP3A4 remmer	Overweeg dosisverlaging tot 20 mg 1x per dag bij patiënten die 100 mg per dag krijgen, en tot 40 mg 1x per dag bij patiënten die 140 mg per dag krijgen.
-------------------------------------	--

## Monsterafname

Het hoofddoel van TDM bij dasatinib is het voorkomen van toxiciteit. Hiertoe worden dalspiegels (vlak voor volgende gift) afgenomen ( $C_0$ ).

Om de effectiviteit van dasatinib in te schatten kunnen topspiegels (2 uur na inname) worden afgenomen ( $C_2$ ).

## Interpretatie resultaten

### Toxiciteit

Het hoofddoel van TDM bij dasatinib is het voorkomen van toxiciteit. Wang et al heeft aangetoond dat pleurale effusie significant geassocieerd is met de dalspiegel van dasatinib. De HR nam met 1,22-voud toe voor elke 1,0 ng/ml toename in dalspiegel. [5,8] Wang et al heeft aangetoond dat de dalspiegel van dasatinib lager moet zijn dan 2,5 ng/ml, omdat een hogere dalspiegel een verhoogde kans geeft op pleurale effusie. [6,8] Bij een dalspiegel > 2,5 ng/ml adviseert Yu et al de dosering te verlagen met 20 mg per dag. [7,8,11,12,13]

### Effectiviteit

Het ontwikkelen van een T3151 BCR-ABL1 mutatie komt het meest voor bij behandeling met dasatinib, in vergelijking met behandeling met imatinib en nilotinib. Takahashi et al heeft aangetoond dat de plasmaconcentratie 2 uur na inname ( $C_2$ ), de maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) en de AUC van dasatinib significant lager waren bij patiënten met Ph+ ALL en mutatie T3151 dan bij patiënten met Ph+ ALL zonder deze mutatie. Er wordt een target  $C_2$  of  $C_{max}$  dasatinib spiegel aanbevolen van tenminste 50 ng/ml. Dit, om te lage blootstelling aan dasatinib en het risico op het ontwikkelen van BCR-ABL puntmutaties te voorkomen. [8,9,12,13]

### Toxiciteit

Myelosuppressie is de meest voorkomende bijwerking. Het komt vaker voor bij patiënten die voor dasatinib zijn behandeld met imatinib. Andere veel voorkomende bijwerkingen zijn oedeem (frequent pleurale effusie), misselijkheid, huisuitslag, vermoeidheid en hoofdpijn. Pleurale effusie komt vaker voor bij patiënten met gevorderde CML dan bij patiënten met chronische CML. Bovendien komt pleurale effusie vaker voor bij een tweekeer daags doseerregime dan bij een één keer daags doseerregime. Bloedingen, meestal gerelateerd aan trombocytopenie, komen zelden voor. Andere zeldzame bijwerkingen zijn een verlengd QT-interval, nefrotoxiciteit en hypo- of hyperthyreoïdie. [3,4,10]

### Farmacokinetiek [2,3,4,10]

Absorptie

Dasatinib wordt na orale toediening snel geabsorbeerd. De  $C_{max}$  wordt na 0.5-3 uur bereikt.

De oplosbaarheid van dasatinib is pH afhankelijk.

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

#### Distributie

Het verdelingsvolume is ong. 2500 l, wat erop wijst dat het geneesmiddel ruim wordt gedistribueerd in de extravasculaire ruimte.

De plasma-eiwitbinding bedraagt ong. 96%.

#### Metabolisme

Wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever, voornamelijk door CYP3A4 tot een actieve metaboliet. Deze actieve metaboliet neemt slechts ongeveer 5% van de AUC van dasatinib voor zijn rekening en zal dus waarschijnlijk geen grote rol spelen in de activiteit van het product. Dasatinib is een tijdsafhankelijke remmer van CYP3A4.

#### Eliminatie

Wordt voornamelijk uitgescheiden via de feces (85%), voor het grootste deel als metabolieten en ongeveer 19% in onveranderde vorm.

Wordt voor een klein deel uitgescheiden via de urine (4%), voor het grootste deel als metabolieten en ongeveer 0,1% in onveranderde vorm.

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 5-6 uur.

#### Lever- en nierfunctiestoornissen

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

Dasatinib en zij metabolieten worden vrijwel niet via de nieren uitgescheiden. Bij een verminderde nierfunctie is aanpassing van de dosering niet noodzakelijk.

## Interacties

Dasatinib is een substraat en een remmer van 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. [2,4]

Gelijktijdig gebruik van dasatinib en geneesmiddelen of stoffen die de werking van CYP3A4 kunnen remmen (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol, erythromycine, clarithromycine, ritonavir, telithromycine, grapefruitsap) kan de blootstelling aan dasatinib verhogen. Daarom wordt gelijktijdige toediening van een potente CYP3A4-remmer aan patiënten die behandeld worden met dasatinib niet aangeraden. [2,4]

Gelijktijdig gebruik van dasatinib en geneesmiddelen die CYP3A4 induceren (zoals dexamethason, fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, fenobarbital of kruidenpreparaten die *Hypericum perforatum* bevatten, ook bekend als sint-janskruid) kan de blootstelling aan dasatinib in aanzienlijke mate verlagen, waardoor de kans op niet aanslaan van de behandeling groter wordt. [4] Bij gebruik van dasatinib na dagelijkse toediening van 600 mg rifampicine, een potente inductor van CYP3A4, elke avond gedurende 8 dagen, bleek de AUC van dasatinib afgenomen te zijn met 82%. Daarom wordt gelijktijdig gebruik van potente CYP3A4-inductoren en dasatinib niet aangeraden. Bij patiënten bij wie het gebruik van rifampicine of andere CYP3A4-inductoren geïndiceerd is, moeten andere geneesmiddelen met een kleinere inductiepotentie voor het enzym worden gebruikt. [2,4]

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). [4]

De oplosbaarheid van dasatinib neemt af naarmate de pH stijgt. Hierdoor kan gelijktijdig gebruik van dasatinib en een histamine-2 (H<sub>2</sub>) antagonist (zoals famotidine), protonpompremmer (zoals omeprazol) of aluminiumhydroxide/magnesiumhydroxide de blootstelling aan dasatinib verlagen. Daarom worden H<sub>2</sub>-antagonisten en protonpompremmers niet aangeraden. Overweeg antacida te gebruiken in plaats van secretieremmers. Indien dit niet mogelijk is, neem dasatinib in direct gevolg door de secretieremmer. Antacida moeten ten minste 2 uur voor of 2 uur na toediening van dasatinib worden ingenomen. [2,4]

### **Pediatrische populatie**

De veiligheid en werkzaamheid van dasatinib bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. [3,4]

### **Populatiemodellen**

Er zijn geen valide populatiemodellen beschikbaar.

### **Literatuur**

1. Sprycel - Scientific discussion. 2006, EMEA. p. 13-15.
2. KNMP Kennisbank, monografie dasatinib, geraadpleegd op 11-03-2016.
3. Micromedex 2.0, Thomsom healthcare Products, geraadpleegd op 11-03-2016.
4. Summary of product characteristics (SPC) Sprycel 100 mg, filmomhulde tablet. Datum van laatste hernieuwing is 20 november 2011.
5. Wang X, Roy A, Hochhaus A, Kantarjian HM, Chen TT, Shah NP. Differential effects of dosing regimen on the safety and efficacy of dasatinib: retrospective exposure-response analysis of a Phase III study. *Clin Pharmacol.*, 5, 85-97 (2013).
6. Wang X, Hochhaus A, Kantarjian H. Dasatinib pharmacokinetics and exposure response (E-R): Relationship to safety and efficacy in [atients (pts) with chronic myeloid leukemia (CML). *J. Clin. Oncol.*, 26: 175s (2008).

7. Yu H, Steeghs N, Nijenhuis CM, Schellens JH, Beijnen JH, Huitema AD. Practical guidelines for therapeutic drug monitoring of anticancer tyrosine kinase inhibitors: focus on the pharmacokinetic targets. *Clin Pharmacokinet.*, 53, 305-325 (2014).
8. Miura M. Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib, Nilotinib and Dasatinib for Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Biol. Pharm. Bull.*, 38, 645-654 (2015).
9. Takahashi N, Miura M, Scott SA, Niioka T, Sawada K. Pharmacokinetics of dasatinib for Philadelphia-positive acute lymphocytic leukemia with acquired T3151 mutation. *J. Hematol. Oncol.*, 5, 23. (2012).
10. Josephs DH, Fisher DS, Spicer J, Flanagan RJ. Clinical Pharmacokinetics of Tyrosine Kinase Inhibitors: Implications for Therapeutic Drug Monitoring. *Ther Drug Monit.*, 35:562-587 (2013).
11. Widmer N et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two - Targeted therapies. *European Journal of Cancer*, 50: 2020-2036 (2014).
12. Ishida Y et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dasatinib in the chronic phase of newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Eur J Clin Pharmacol.*, 72: 185-193 (2016).
13. Miura M, Takahashi N. Routine therapeutic drug monitoring of tyrosine kinase inhibitors by HPLC-UV or LC-MS/MS methods. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 31: 12-20 (2016).

## Colofon

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt: J.A.J. van de Schaar, ziekenhuisapotheker i.o., A.J. Wilhelm, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, maart 2015.