Fachinformation

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Dasatinib Heumann 20 mg Filmtabletten
Dasatinib Heumann 50 mg Filmtabletten
Dasatinib Heumann 70 mg Filmtabletten
Dasatinib Heumann 80 mg Filmtabletten
Dasatinib Heumann 100 mg Filmtabletten
Dasatinib Heumann 140 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Dasatinib Heumann 20 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 20 mg Dasatinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 28 mg Lactose-Monohydrat.

Dasatinib Heumann 50 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 50 mg Dasatinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 69 mg Lactose-Monohydrat.

Dasatinib Heumann 70 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 70 mg Dasatinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 97 mg Lactose-Monohydrat.

Dasatinib Heumann 80 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 80 mg Dasatinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 111 mg Lactose-Monohydrat.

Dasatinib Heumann 100 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 100 mg Dasatinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 138 mg Lactose-Monohydrat.

Dasatinib Heumann 140 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 140 mg Dasatinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 194 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Dasatinib Heumann 20 mg Filmtabletten
Weiße bis cremefarbene, bikonvexe, runde Filmtablette mit einem Durchmesser von etwa 5,6 mm, mit der Prägung „D7SB“ auf der einen und „20“ auf der anderen Seite.

Dasatinib Heumann 50 mg Filmtabletten
Weiße bis cremefarbene, bikonvexe, ovale Filmtablette mit einer Länge von etwa 11,0 mm und einer Breite von etwa 6,0 mm, mit der Prägung „D7SB“ auf der einen und „50“ auf der anderen Seite.

Dasatinib Heumann 70 mg Filmtabletten
Weiße bis cremefarbene, bikonvexe, runde Filmtablette mit einem Durchmesser von etwa 9,1 mm, mit der Prägung „D7SB“ auf der einen und „70“ auf der anderen Seite.

Dasatinib Heumann 80 mg Filmtabletten
Weiße bis cremefarbene, bikonvexe, dreieckige Filmtablette mit einer Länge von etwa 10,4 mm und einer Breite von etwa 10,6 mm, mit der Prägung „D7SB“ auf der einen und „80“ auf der anderen Seite.

Dasatinib Heumann 100 mg Filmtabletten
Weiße bis cremefarbene, bikonvexe, ovale Filmtablette mit einer Länge von etwa 15,1 mm und einer Breite von etwa 7,1 mm, mit der Prägung „D7SB“ auf der einen und „100“ auf der anderen Seite.

Dasatinib Heumann 140 mg Filmtabletten
Weiße bis cremefarbene, bikonvexe, runde Filmtablette mit einem Durchmesser von etwa 11,7 mm, mit der Prägung „D7SB“ auf der einen und „140“ auf der anderen Seite.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Dasatinib Heumann ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit
- neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase
- CML in der chronischen oder akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Behandlung einschließlich Imatinib
- Ph+ akuter lymphatischer Leukämie (ALL) oder lymphatischer Blastenkrise der CML mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie.

Dasatinib Heumann ist angezeigt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit

- neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP) oder Ph+ CML-CP mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie einschließlich Imatinib
- neu diagnostizierter Ph+ ALL in Kombination mit Chemotherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist von einem Arzt einzuleiten, der in der Diagnose und Behandlung von Leukämie-Patienten erfahren ist.

Dosierung

Erwachsene Patienten

Die empfohlene Initialdosis in der chronischen Phase der CML beträgt 100 mg Dasatinib einmal täglich. Die empfohlene Initialdosis in der akzelerierten Phase oder in der myeloischen oder lymphatischen Blastenkrise (fortgeschrittene Stadien) der CML oder bei Ph+ ALL beträgt 140 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche (Ph+ CML-CP und Ph+ ALL)

Die Dosierung für Kinder und Jugendliche erfolgt körpergewichtsbasiert (siehe Tabelle 1). Dasatinib wird einmal täglich oral entweder in Form von Dasatinib Filmtabletten oder Dasatinib Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verabreicht. Die Dosis sollte alle 3 Monate oder häufiger, falls notwendig, aufgrund von Veränderungen des Körpergewichts nachberechnet werden. Die Filmtabletten werden nicht für Patienten empfohlen, die weniger als 10 kg wiegen. Für diese Patienten sollte das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verwendet werden. Je nach Ansprechen des Patienten und Verträglichkeit wird eine Steigerung oder Reduzierung der Dosis empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen bei der Behandlung von Kindern unter 1 Jahr mit Dasatinib vor. Dasatinib Filmtabletten und Dasatinib Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind nicht bioäquivalent. Patienten, die Tabletten schlucken können und von Dasatinib Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen auf Dasatinib Filmtabletten wechseln möchten, oder Patienten, die Tabletten nicht schlucken können, und von den Filmtabletten zur Suspension zum Einnehmen wechseln möchten, können dies tun, vorausgesetzt, dass die richtigen Dosierungsempfehlungen für die jeweilige Darreichungsform eingehalten werden.

Die initial empfohlene tägliche Dosis von Dasatinib Filmtabletten für Kinder und Jugendliche ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Dosierung von Dasatinib Heumann Filmtabletten für Kinder und Jugendliche mit Ph+ CML-CP oder Ph+ ALL

Körpergewicht (kg)[a]	Tägliche Dosis (mg)
10 bis weniger als 20 kg	40 mg
20 bis weniger als 30 kg	60 mg
30 bis weniger als 40 kg	70 mg
Mindestens 45 kg	100 mg

[a] Die Filmtabletten werden nicht für Patienten empfohlen, die weniger als 10 kg wiegen. Für diese Patienten sollte das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verwendet werden.

Dauer der Behandlung

In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Dasatinib bei Erwachsenen mit Ph+ CML-CP, CML in der akzelerierten Phase oder in der myeloischen oder lymphatischen Blastenkrise (fortgeschrittene Stadien) oder mit Ph+ ALL sowie Kindern und Jugendlichen mit Ph+ CML-CP bis zur Progression fortgesetzt oder bis die Behandlung nicht länger vom Patienten vertragen wurde. Welche Auswirkungen ein Absetzen der Behandlung auf den Langzeitverlauf der Erkrankung nach Erreichen eines zytogenetischen oder molekularen Ansprechens hat [einschließlich einer kompletten zytogenetischen Remission (CCyR, complete cytogenetic response) oder guten molekularen Remission (MMR, major molecular response) und MR4.5], wurde nicht untersucht.

In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Dasatinib bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL für maximal zwei Jahre kontinuierlich zusammen mit aufeinanderfolgenden Blöcken der Backbone-Chemotherapie verabreicht. Bei Patienten, die eine nachfolgende Stammzelltransplantation erhalten, kann Dasatinib nach der Transplantation für ein weiteres Jahr verabreicht werden. Um die empfohlene Dosis zu erreichen, gibt es Dasatinib Heumann als 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg und 140 mg Filmtabletten. Je nach Ansprechen des Patienten und Verträglichkeit wird eine Steigerung oder Reduzierung der Dosis empfohlen.

Dosissteigerung

In klinischen Studien an erwachsenen Patienten mit CML oder Ph+ ALL wurde eine Dosissteigerung auf 140 mg einmal täglich (chronische Phase der CML) oder 180 mg einmal täglich (fortgeschrittene Stadien der CML oder bei Ph+ ALL) für Patienten zugelassen, die auf die empfohlene Initialdosis weder hämatologisch noch zytogenetisch ansprachen.

Die folgenden in Tabelle 2 angegebenen Dosissteigerungen werden bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ CML-CP, die zu den empfohlenen Zeitpunkten, gemäß den aktuellen Behandlungsrichtlinien kein hämatologisches, zytogenetisches und molekulares Ansprechen erzielen und die Behandlung vertragen, empfohlen.

Tabelle 2: Dosissteigerung für Kinder und Jugendliche mit Ph+ CML-CP

	Dosis (maximale Dosis pro Tag)	
	Initialdosis	**Steigerung**
Tabletten	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL wird eine Dosissteigerung nicht empfohlen, da Dasatinib bei diesen Patienten in Kombination mit einer Chemotherapie angewendet wird.

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

Myelosuppression

In klinischen Studien wurde bei Auftreten einer Myelosuppression die Behandlung unterbrochen, die Dosis reduziert oder die Studientherapie abgebrochen. Gegebenenfalls wurden Thrombozyten- und Erythrozytentransfusionen gegeben. Bei Patienten mit fortbestehender Myelosuppression wurden hämatopoetische Wachstumsfaktoren eingesetzt. Richtlinien für Dosisanpassungen bei Erwachsenen sind

in Tabelle 3 und bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ CML-CP in Tabelle 4 zusammengefasst. Richtlinien für Kinder und Jugendliche mit Ph+ ALL, die in Kombination mit Chemotherapie behandelt werden, sind in einem separaten Abschnitt nach den Tabellen aufgeführt.

Tabelle 3: Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie bei Erwachsenen

Erwachsene mit CML in der chronischen Phase (Initialdosis 100 mg einmal täglich)	ANC < 0,5 x 10^9/l und/oder Thrombozyten < 50 x 10^9/l	1 Behandlung aussetzen bis ANC ≥ 1,0 x 10^9/l und Thrombozyten ≥ 50 x 10^9/l. 2 Behandlung mit ursprünglicher Initialdosis fortsetzen. 3 Wenn für > 7 Tage Thrombozyten bei < 25 x 10^9/l und/oder ANC erneut bei < 0,5 x 10^9/l liegen, für zweite Episode Schritt 1 wiederholen und Behandlung mit reduzierter Dosis von 80 mg einmal täglich fortsetzen. Für dritte Episode erneute Dosisreduktion auf 50 mg einmal täglich (für neu diagnostizierte Patienten) oder abbrechen (für Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Behandlung einschließlich Imatinib).
Erwachsene mit CML in der akzelerierten Phase oder Blastenkrise und Ph+ ALL (Initialdosis 140 mg einmal täglich)	ANC < 0,5 x 10^9/l und/oder Thrombozyten < 10 x 10^9/l	1 Prüfen, ob Zytopenie im Zusammenhang mit der Leukämie steht (Knochenmarkaspiration oder -biopsie). 2 Wenn kein Zusammenhang zwischen Zytopenie und Leukämie besteht, Behandlung aussetzen, bis ANC ≥ 1,0 x 10^9/l und Thrombozyten ≥ 20 x 10^9/l. Dann Behandlung mit ursprünglicher Initialdosis fortsetzen. 3 Tritt Zytopenie erneut auf, Schritt 1 wiederholen und Behandlung mit reduzierter Dosis von 100 mg einmal täglich (zweite Episode) oder 80 mg einmal täglich (dritte Episode) fortsetzen. 4 Ist die Zytopenie leukämiebedingt, Dosiseskalation auf 180 mg einmal täglich erwägen.

ANC: absolute Neutrophilenzahl

Tabelle 4: Dosisanpassungen für Neutropenie und Thrombozytopenie bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ CML-CP

1. Wenn die Zytopenie länger als 3 Wochen andauert, überprüfen Sie, ob die Zytopenie mit Leukämie in Zusammenhang steht (Knochenmarkaspirat oder Biopsie). 2. Wenn kein Zusammenhang zwischen Zytopenie und Leukämie besteht, Behandlung aussetzen bis ANC ≥ 1,0 × 10^9/l und Thrombozyten ≥ 75 × 10^9/l. Anschließend Behandlung mit ursprünglicher Initialdosis oder reduzierter Dosis fortsetzen. 3. Wenn die Zytopenie erneut auftritt, wiederholen Sie die Knochenmarkaspiration/Biopsie und setzen Sie die Behandlung mit einer reduzierten Dosis fort.	Dosis (maximale Dosis pro Tag)			
		Ursprüngliche Initialdosis	Einstufige Dosisreduktion	Zweistufige Dosisreduktion
	Tabletten	40 mg 60 mg 70 mg 100 mg	20 mg 40 mg 60 mg 80 mg	* 20 mg 50 mg 70 mg

ANC: absolute Neutrophilenzahl

* geringere Tablettendosis nicht verfügbar

Wenn eine Neutropenie oder Thrombozytopenie ≥ Grad 3 während der vollständigen hämatologischen Reaktion (CHR) bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ CML-CP erneut auftritt, sollte die Gabe von Dasatinib unterbrochen werden und kann anschließend in einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. Temporäre Dosisreduktionen sollten nach Bedarf für mittlere Grade von Zytopenie und gemäß Krankheitsansprechen durchgeführt werden.

Bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL wird bei hämatologischen Toxizitäten der Grade 1 bis 4 keine Dosisanpassung empfohlen. Wenn Neutropenie und/oder Thrombozytopenie zu einer Verzögerung des nächsten Behandlungsblocks um mehr als 14 Tage führt, sollte die Behandlung mit Dasatinib unterbrochen und mit derselben Dosis wieder aufgenommen werden, sobald der nächste Behandlungsblock beginnt. Wenn die Neutropenie und/oder Thrombozytopenie fortbesteht und der nächste Behandlungsblock um weitere 7 Tage verzögert wird, sollte eine Beurteilung des Knochenmarks durchgeführt werden, um die Zellularität und den Prozentsatz der Blasten zu bestimmen. Wenn die Zellularität des Knochenmarks < 10 % beträgt, sollte die Behandlung mit Dasatinib unterbrochen werden, bis ANC > 500/µl (0,5 x 10^9/l) erreicht ist. Zu diesem Zeitpunkt kann die Behandlung wieder mit der vollen Dosis aufgenommen werden. Wenn die Zellularität des Knochenmarks > 10 % beträgt, kann eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Dasatinib in Betracht gezogen werden.

Nicht-hämatologische Nebenwirkungen

Wenn bei der Anwendung von Dasatinib eine mäßige (Grad 2) nicht-hämatologische Nebenwirkung auftritt, ist die Behandlung zu unterbrechen, bis die Nebenwirkung abgeklungen ist oder der Ausgangswert erreicht ist. Wenn eine Nebenwirkung erstmals aufgetreten ist, sollte die Behandlung anschließend mit der ursprünglichen Dosis fortgesetzt werden. Wenn eine Nebenwirkung erneut aufgetreten ist, sollte die Dosis reduziert werden. Wenn bei der Anwendung von Dasatinib eine schwere (Grad 3 oder 4) nicht-hämatologische Nebenwirkung auftritt, muss die Behandlung unterbrochen werden, bis die Nebenwirkung abgeklungen ist. Danach kann die Behandlung, sofern angemessen, mit reduzierter Dosis fortgesetzt werden, je nach ursprünglichem Schweregrad der Nebenwirkung. Für Patienten mit CML in der chronischen Phase, die eine Dosierung von 100 mg einmal täglich erhalten haben, wird eine Dosisreduktion auf 80 mg einmal täglich empfohlen, mit einer weiteren Reduktion, falls erforderlich, von 80 mg einmal täglich auf 50 mg einmal täglich. Für Patienten mit CML in fortgeschrittenen Stadien oder bei Ph+ ALL, die eine Dosierung von 140 mg einmal täglich erhalten haben, wird eine Dosisreduktion auf 100 mg einmal täglich empfohlen, mit einer weiteren Reduktion, falls erforderlich, von 100 mg einmal täglich auf 50 mg einmal täglich. Bei Kindern und Jugendlichen mit CML-CP mit nicht-hämatologischen Nebenwirkungen sollten die Empfehlungen zur Dosisreduktion für hämatologische Nebenwirkungen, die oben beschrieben sind, befolgt werden. Falls erforderlich sollte bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL mit nicht-hämatologischen Nebenwirkungen eine Dosisreduktion entsprechend den oben beschriebenen Empfehlungen für hämatologische Nebenwirkungen erfolgen.

Pleuraerguss

Wenn ein Pleuraerguss diagnostiziert wurde, ist die Anwendung von Dasatinib zu unterbrechen, bis der Patient untersucht wird, asymptomatisch ist oder der Ausgangswert erreicht ist. Wenn sich das Ereignis nicht innerhalb von etwa einer Woche bessert, sollte ein Behandlungszyklus mit Diuretika oder Corticosteroiden oder beidem gleichzeitig erwogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Nach Besserung der ersten Episode sollte erwogen werden, die Behandlung mit Dasatinib mit der ursprünglichen Dosis wiederaufzunehmen. Nach Besserung einer nachfolgenden Episode ist die Behandlung mit Dasatinib mit einer um eine Stufe reduzierten Dosis wiederaufzunehmen. Nach Abschluss einer schweren (Grad 3 oder 4) Episode kann die Behandlung, sofern angemessen, mit reduzierter Dosis fortgesetzt werden, je nach ursprünglichem Schweregrad der Nebenwirkung.

Dosisreduktion bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren und Grapefruitsaft mit Dasatinib sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn möglich, sollte eine alternative Begleitmedikation ohne oder mit einem minimalen Enzymhemmungspotential ausgewählt werden. Wenn Dasatinib mit einem starken CYP3A4-Inhibitor verabreicht werden muss, ist eine Dosisreduzierung in Betracht zu ziehen:

- 40 mg täglich bei Patienten, die 140 mg Dasatinib Ribsoepharm Filmtabletten täglich einnehmen
- 20 mg täglich bei Patienten, die 100 mg Dasatinib Ribsoepharm Filmtabletten täglich einnehmen
- 20 mg täglich bei Patienten, die 70 mg Dasatinib Ribsoepharm Filmtabletten täglich einnehmen.

Bei Patienten, die Dasatinib Ribsoepharm 60 mg oder 40 mg täglich einnehmen, sollte erwogen werden, die Dasatinib Ribsoepharm-Dosis zu unterbrechen bis der CYP3A4-Inhibitor abgesetzt wird, oder auf das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mit einer niedrigeren Dosis zu wechseln. Nach Absetzen des Inhibitors sollte eine Auswaschphase von etwa 1 Woche vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Dasatinib Ribsoepharm durchgeführt werden.

Mit diesen reduzierten Dasatinib Dosen erreicht die Fläche unter der Kurve (Area under the curve = AUC) in der Regel den Bereich, der ohne CYP3A4-Inhibitoren beobachtet wird. Bei Patienten, die starke

CYP3A4-Inhibitoren erhalten, sind für diese Dosisanpassungen jedoch keine klinischen Daten verfügbar. Wenn Dasatinib nach Dosisreduktion nicht vertragen wird, muss entweder der starke CYP3A4-Inhibitor abgesetzt oder die Behandlung mit Dasatinib unterbrochen werden, bis der Inhibitor abgesetzt wird. Nach Absetzen des Inhibitors sollte eine Auswaschphase von etwa 1 Woche vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Dasatinib durchgeführt werden.

Spezielle Patientenpopulationen

Ältere Menschen

In dieser Patientengruppe wurden keine klinisch relevanten altersspezifischen pharmakokinetischen Unterschiede beobachtet. Für ältere Menschen sind keine spezifischen Dosisempfehlungen erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung können die empfohlene Initialdosis erhalten. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist jedoch Vorsicht bei der Anwendung von Dasatinib geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden keine klinischen Studien mit Dasatinib durchgeführt (in der Studie mit Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase waren Patienten ausgeschlossen, deren Serumkreatininspiegel über dem 3-fachen des oberen Normalwertes lag, und in den Studien mit Patienten mit CML in der chronischen Phase mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie mit Imatinib waren Patienten ausgeschlossen, deren Serumkreatininspiegel über dem 1,5-fachen des oberen Normalwertes lag). Da die renale Clearance von Dasatinib und seinen Metaboliten < 4 % beträgt, ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Verringerung der Gesamtkörper-Clearance zu erwarten.

Art der Anwendung

Dasatinib Heumann muss oral angewendet werden. Die Filmtabletten dürfen nicht zerdrückt, zerteilt oder gekaut werden, damit die Dosiskonsistenz erhalten bleibt und um das Risiko einer dermalen Exposition zu minimieren. Sie müssen im Ganzen geschluckt werden. Filmtabletten sollen nicht dispergiert werden, da die Exposition bei Patienten, die eine dispergierte Tablette erhalten, geringer ist als bei Patienten, die eine ganze Tablette schlucken. Dasatinib-Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist für Kinder und Jugendliche mit Ph+ CML-CP und Ph+ ALL sowie für erwachsene CML-CP-Patienten erhältlich, die keine Tabletten schlucken können. Dasatinib Heumann kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden und sollte immer entweder morgens oder abends eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Dasatinib Heumann soll nicht mit Grapefruit oder Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Klinisch relevante Wechselwirkungen

Dasatinib ist Substrat und Inhibitor von Cytochrom P450 (CYP) 3A4. Daher besteht die Möglichkeit, dass es zu Wechselwirkungen mit anderen gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln kommt, die hauptsächlich von CYP3A4 metabolisiert werden oder die Aktivität von CYP3A4 beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Dasatinib und Arzneimitteln oder Substanzen, die CYP3A4 stark hemmen (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Ritonavir, Telithromycin, Grapefruitsaft), kann die Dasatinib-Exposition erhöhen. Daher sollte ein potenter CYP3A4-Inhibitor bei Patienten, die Dasatinib erhalten, nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Dasatinib und Arzneimitteln, die CYP3A4 induzieren (z. B. Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital oder pflanzliche Zubereitungen, die Hypericum perforatum, auch bekannt als Johanniskraut, enthalten), kann die Dasatinib-Exposition deutlich verringern, so dass möglicherweise ein erhöhtes Risiko eines Therapieversagens besteht. Daher sollten für Patienten, die Dasatinib erhalten, alternative Arzneimittel mit einem geringeren CYP3A4-Induktionspotential gewählt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Dasatinib und einem CYP3A4-Substrat kann die Exposition gegenüber dem CYP3A4-Substrat erhöhen. Daher ist besondere Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Dasatinib und CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite, wie z. B. Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Bepridil oder Ergotalkaloiden (Ergotamin, Dihydroergotamin) (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Dasatinib und einem Histamin-2(H_2)-Antagonisten (z. B. Famotidin), Protonenpumpeninhibitor (z. B. Omeprazol) oder Aluminiumhydroxid/Magnesiumhydroxid kann die Dasatinib-Exposition reduzieren. Daher wird die Anwendung von H_2-Antagonisten und Protonenpumpeninhibitoren nicht empfohlen, und Aluminiumhydroxid/Magnesiumhydroxid-Präparate sollten bis 2 Stunden vor und ab 2 Stunden nach der Anwendung von Dasatinib gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

Spezielle Patientenpopulationen

Basierend auf den Ergebnissen einer pharmakokinetischen Einzeldosisstudie können Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung die empfohlene Initialdosis erhalten (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund von Limitierungen dieser klinischen Studie ist Vorsicht geboten, wenn Dasatinib bei Patienten mit Leberfunktionsstörung angewendet wird.

Wichtige Nebenwirkungen

<u>Myelosuppression</u>

Die Behandlung mit Dasatinib wird mit Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie in Verbindung gebracht. Deren Auftreten ist früher und häufiger bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien der CML oder mit Ph+ ALL als in der chronischen Phase der CML. Bei erwachsenen Patienten mit CML in der fortgeschrittenen Phase oder mit Ph+ ALL, die mit Dasatinib als Monotherapie behandelt werden, sollte in den ersten zwei Monaten ein komplettes Blutbild wöchentlich und anschließend einmal im Monat oder nach klinischer Indikation erstellt werden. Bei erwachsenen Patienten und Kindern und Jugendlichen mit CML in der chronischen Phase sollte in den ersten 12 Wochen alle 2 Wochen ein komplettes Blutbild erstellt werden, danach alle 3 Monate oder nach klinischer Indikation. Bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL, die mit Dasatinib in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt wurden, sollte vor Beginn jeder Chemotherapie und je nach klinischer Indikation ein komplettes Blutbild erstellt werden. Während der Konsolidierungsblöcke der Chemotherapie, sollte alle zwei Tage bis zur Genesung ein komplettes Blutbild erstellt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Myelosuppression ist im Allgemeinen reversibel

und lässt sich in der Regel durch zeitweiliges Absetzen von Dasatinib oder eine Dosisreduktion behandeln.

Blutungen

Bei Patienten mit CML in der chronischen Phase (n = 548) traten bei 5 Patienten (1 %) unter Dasatinib Blutungen vom Grad 3 oder 4 auf. Bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien der CML, die die empfohlene Dosis Dasatinib erhielten (n = 304), traten in klinischen Studien bei 1 % der Patienten schwere Blutungen im zentralen Nervensystem (ZNS) auf. Ein Fall verlief tödlich und war mit Thrombozytopenie vom Grad 4 nach den Allgemeinen Toxizitätskriterien (CTC, Common Toxicity Criteria) assoziiert. Gastrointestinalblutungen vom Grad 3 oder 4 traten bei 6 % der Patienten in fortgeschrittenen Stadien der CML auf und erforderten im Allgemeinen eine Unterbrechung der Behandlung und Bluttransfusionen. Andere Blutungen vom Grad 3 oder 4 wurden bei 2 % der Patienten in fortgeschrittenen Stadien der CML beobachtet. Bei diesen Patienten waren die meisten Blutungen typischerweise mit Thrombozytopenie vom Grad 3 oder 4 assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). Zusätzlich weisen *In-vitro*- und *In-vivo*-Thrombozytenuntersuchungen darauf hin, dass die Behandlung mit Dasatinib die Thrombozytenaktivierung reversibel beeinflusst.
Vorsicht ist geboten, wenn Patienten thrombozytenfunktionshemmende oder gerinnungshemmende Arzneimittel einnehmen müssen.

Flüssigkeitsretention

Dasatinib geht mit Flüssigkeitsretention einher. In der klinischen Studie der Phase III bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase wurde nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 60 Monaten eine Flüssigkeitsretention vom Grad 3 oder 4 in der Behandlungsgruppe mit Dasatinib bei 13 Patienten (5 %) und in der Behandlungsgruppe mit Imatinib bei 2 Patienten (1 %) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bezogen auf alle mit Dasatinib behandelten Patienten mit CML in der chronischen Phase trat bei 32 Patienten (6 %), die Dasatinib in der empfohlenen Dosierung erhielten (n = 548), eine schwerwiegende Flüssigkeitsretention auf. In klinischen Studien mit Patienten mit CML in der fortgeschrittenen Phase oder Ph+ ALL, die Dasatinib in der empfohlenen Dosierung erhielten (n = 304), wurde eine Flüssigkeitsretention vom Grad 3 oder 4 bei 8 % der Patienten berichtet, einschließlich Pleura- und Perikarderguss vom Grad 3 oder 4 bei 7 % bzw. 1 % der Patienten. Bei diesen Patienten wurden Lungenödeme vom Grad 3 oder 4 und pulmonale Hypertonie bei jeweils 1 % der Patienten berichtet.

Bei Patienten, die auf einen Pleuraerguss hinweisende Symptome wie Dyspnoe oder trockenen Husten entwickeln, sollte eine Thorax-Röntgenkontrolle durchgeführt werden. Pleuraergüsse vom Grad 3 oder 4 können eine Thorakozentese und Sauerstoffbehandlung erforderlich machen. Fälle von Flüssigkeitsretention wurden üblicherweise durch unterstützende Maßnahmen einschließlich Diuretika und die kurzzeitige Gabe von Steroiden behandelt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Bei Patienten ab 65 Jahren und älter ist das Auftreten von Pleuraerguss, Dyspnoe, Husten, Perikarderguss und kongestiver Herzinsuffizienz wahrscheinlicher als bei jüngeren Patienten und sie sollten engmaschig überwacht werden. Es wurden auch Fälle von Chylothorax bei Patienten mit Pleuraerguss berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)

PAH (präkapillare pulmonale arterielle Hypertonie, bestätigt durch Katheterisierung der rechten Herzhälfte) wurde in Zusammenhang mit einer Dasatinibbehandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dabei war PAH nach Behandlungsbeginn bis einschließlich nach mehr als einem Jahr Behandlung mit Dasatinib aufgetreten.
Die Patienten sollten vor Beginn einer Behandlung mit Dasatinib auf Anzeichen und Symptome einer zugrundeliegenden kardiopulmonalen Erkrankung untersucht werden. Bei jedem Patienten, der Symp-

tome einer Herzerkrankung aufweist, sollte zu Behandlungsbeginn eine Echokardiographie durchgeführt werden und bei Patienten mit Risikofaktoren für eine kardiale oder pulmonale Erkrankung ist eine Echokardiographie in Erwägung zu ziehen. Patienten, die nach Behandlungsbeginn Dyspnoe und Müdigkeit entwickeln, sollten hinsichtlich häufiger Ursachen, einschließlich Pleuraerguss, Lungenödem, Anämie oder Lungeninfiltration, untersucht werden. In Übereinstimmung mit den Empfehlungen zum Behandlungsmanagement von nicht-hämatologischen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.2) sollte die Dasatinibdosis reduziert oder die Behandlung während dieser Untersuchung unterbrochen werden. Wenn keine Erklärung gefunden werden kann oder durch die Dosisreduktion oder Unterbrechung keine Besserung eintritt, sollte die Diagnose PAH in Betracht gezogen werden. Die Diagnose sollte anhand der Standardrichtlinien gestellt werden. Wenn sich PAH bestätigt, sollte Dasatinib dauerhaft abgesetzt werden. Nachfolgeuntersuchungen sollten gemäß den Standardrichtlinien durchgeführt werden. Bei mit Dasatinib behandelten Patienten mit PAH wurden nach Absetzen der Therapie mit Dasatinib Verbesserungen der hämodynamischen und klinischen Parameter beobachtet.

QT-Verlängerung

In-vitro-Daten weisen darauf hin, dass Dasatinib die kardiale ventrikuläre Repolarisation (QT-Intervall) verlängern kann (siehe Abschnitt 5.3). In der Phase-III-Studie bei neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase mit 258 Patienten, die mit Dasatinib behandelt wurden, und mit 258 Patienten, die mit Imatinib behandelt wurden, wurde nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 60 Monaten bei 1 Patienten (< 1 %) in jeder Gruppe eine QTc-Verlängerung als Nebenwirkung berichtet. Die mediane Abweichung des QTcF vom Ausgangswert lag bei 3,0 msec bei den mit Dasatinib behandelten Patienten im Vergleich zu 8,2 msec bei den mit Imatinib behandelten Patienten. Bei einem Patienten (< 1 %) in jeder Gruppe kam es zu einem QTcF von > 500 msec. Bei 865 Leukämie-Patienten, die in klinischen Studien der Phase II mit Dasatinib behandelt wurden, betrug die mittlere Abweichung vom Ausgangswert des QTc-Intervalls (herzfrequenzkorrigiertes QT-Intervall nach Fridericia [QTcF]) 4 - 6 msec; das obere 95 %-Konfidenzintervall für alle mittleren Abweichungen vom Ausgangswert betrug < 7 msec (siehe Abschnitt 4.8). Von den 2 182 Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie mit Imatinib, die Dasatinib in klinischen Studien erhalten haben, wurde bei 15 Patienten (1 %) eine QTc-Verlängerung als Nebenwirkung berichtet. Bei 21 dieser Patienten (1 %) kam es zu einem QTcF von > 500 msec.

Dasatinib sollte bei Patienten, bei denen eine QTc-Verlängerung aufgetreten ist oder auftreten kann, mit Vorsicht angewendet werden. Hierzu zählen Patienten mit Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie, Patienten mit kongenitalem long-QT-Syndrom sowie Patienten, die Antiarrhythmika oder andere Arzneimittel einnehmen, die zu einer QT-Verlängerung führen, oder die eine kumulativ hochdosierte Anthrazyklintherapie erhalten. Eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie sollte vor der Anwendung von Dasatinib korrigiert werden.

Kardiale Nebenwirkungen

Dasatinib wurde in einer randomisierten klinischen Studie bei 519 Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase untersucht, in die Patienten mit früherer Herzerkrankung eingeschlossen waren. Bei Patienten, die Dasatinib eingenommen hatten, wurden als kardiale Nebenwirkungen kongestive Herzinsuffizienz/kardiale Dysfunktion, Perikarderguss, Arrhythmien, Palpitationen, QT-Verlängerung und Myokardinfarkt (auch mit tödlichem Ausgang) berichtet. Kardiale Nebenwirkungen traten bei Patienten mit Risikofaktoren oder kardialen Vorerkrankungen häufiger auf. Patienten mit Risikofaktoren (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes) oder kardialen Vorerkrankungen (z. B. früherer perkutaner Eingriff am Herzen, dokumentierte Erkrankung der Herzkranzgefäße), sollten sorgfältig auf klinische Anzeichen oder Symptome einer kardialen Dysfunktion wie Brustkorbschmerz, Atemnot und Diaphorese überwacht werden.

Falls sich derartige klinische Anzeichen oder Symptome entwickeln, wird den Ärzten empfohlen, die Anwendung von Dasatinib zu unterbrechen und die Notwendigkeit einer alternativen CML-spezifischen Behandlung zu erwägen. Nach Abklingen der Nebenwirkungen sollte vor der Wiederaufnahme der Behandlung mit Dasatinib eine funktionelle Beurteilung erfolgen. Die Behandlung mit Dasatinib kann bei leichten/mäßigen Nebenwirkungen (≤ Grad 2) mit der ursprünglichen Dosis und bei schweren Nebenwirkungen (≥ Grad 3) mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2). Patienten, die die Behandlung fortsetzen, sollten periodisch überwacht werden.
Patienten mit unkontrollierten oder signifikanten Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurden nicht in die klinischen Studien eingeschlossen.

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)
BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren wurden mit thrombotischer Mikroangiopathie (TMA) in Verbindung gebracht, einschließlich Einzelfallberichten zu Dasatinib (siehe Abschnitt 4.8). Wenn bei einem Patienten, der Dasatinib erhält, Labor- oder klinische Befunde auftreten, welche mit einer TMA in Verbindung stehen, sollte die Behandlung mit Dasatinib abgebrochen werden und die TMA einschließlich der ADAMTS13-Aktivität und anti-ADAMTS13-Antikörper sorgfältig überprüft werden. Wenn anti-ADAMTS13-Antikörper in Verbindung mit einer niedrigen ADAMTS13-Aktivität erhöht sind, sollte die Behandlung mit Dasatinib nicht fortgesetzt werden.

Hepatitis-B-Reaktivierung
Bei Patienten, die chronische Träger dieses Virus sind, ist eine Hepatitis-B-Reaktivierung aufgetreten, nachdem sie BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren erhalten hatten. Einige Fälle führten zu akutem Leberversagen oder zu fulminanter Hepatitis, die eine Lebertransplantation notwendig machten oder zum Tod führten. Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Dasatinib auf eine HBV-Infektion hin untersucht werden. Vor Einleitung der Behandlung bei Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie (einschließlich jener mit aktiver Erkrankung) sollten Experten für Lebererkrankungen und für die Behandlung von Hepatitis B zurate gezogen werden; dies sollte auch bei Patienten erfolgen, die während der Behandlung positiv auf eine HBV-Infektion getestet werden. HBV-Träger, die mit Dasatinib behandelt werden, sollten während der Behandlung und über einige Monate nach Ende der Therapie engmaschig bezüglich der Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Auswirkungen auf Wachstum und Entwicklung bei Kindern und Jugendlichen
In pädiatrischen Studien mit Dasatinib bei Imatinib-resistenten /-intoleranten Ph+ CML-CP Kindern und Jugendlichen und bei nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen mit Ph+CML-CP wurden nach mindestens 2-jähriger Behandlung behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Knochenwachstum und Entwicklung bei 6 Patienten (4,6 %) berichtet. Bei einem Patienten war die Intensität schwerwiegend (Wachstumsverzögerung von Grad 3). Diese 6 Fälle schlossen Fälle von verzögertem Epiphysenschluss, Osteopenie, Wachstumsverzögerung und Gynäkomastie ein (siehe Abschnitt 5.1). Diese Ergebnisse sind im Zusammenhang mit chronischen Erkrankungen wie CML schwer zu interpretieren und erfordern eine langfristige Nachbeobachtung.

In pädiatrischen Studien mit Dasatinib in Kombination mit Chemotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostizierter Ph+ ALL wurden nach maximal 2 Jahren Behandlung bei einem Patienten (0,6 %) behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Knochenwachstum und Entwicklung berichtet. Dieser Fall war eine Osteopenie von Grad 1.

Es wurde eine Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen beobachtet, die in klinischen Studien mit Dasatinib behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Bezüglich der erwarteten Körpergröße wurde

eine rückläufige Entwicklung nach einer maximalen Behandlungsdauer von 2 Jahren beobachtet. Diese verlief im gleichen Ausmaß wie unter alleiniger Behandlung mit einer Chemotherapie, ohne Einfluss auf das erwartete Körpergewicht oder den BMI und ohne Zusammenhang mit Hormonstörungen oder anderen Laborparametern. Eine Überwachung des Knochenwachstums und der Knochenentwicklung bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, vollständigem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkstoffe, die die Plasmakonzentration von Dasatinib erhöhen können

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Dasatinib ein CYP3A4-Substrat ist. Die gleichzeitige Anwendung von Dasatinib und Arzneimitteln oder Substanzen, die CYP3A4 stark hemmen (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Ritonavir, Telithromycin, Grapefruitsaft), kann die Dasatinib-Exposition erhöhen. Daher sollte bei Patienten, die einen potenten CYP3A4-Inhibitor systemisch verabreicht bekommen, Dasatinib nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

In klinisch relevanten Konzentrationen beträgt die Plasmaproteinbindung von Dasatinib ungefähr 96 % basierend auf *In-vitro*-Experimenten. Es wurden keine Studien zur Bewertung der Dasatinib-Interaktion mit anderen proteingebundenen Arzneimitteln durchgeführt. Das Potential zur Verdrängung und deren klinische Relevanz sind nicht bekannt.

Wirkstoffe, die die Plasmakonzentration von Dasatinib verringern können

Wenn Dasatinib nach 8-maliger täglicher abendlicher Anwendung von 600 mg Rifampicin, einem potenten CYP3A4-Induktor, gegeben wurde, verringerte sich die AUC von Dasatinib um 82 %. Andere Arzneimittel, die eine CYP3A4-Aktivität induzieren (z. B. Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder pflanzliche Zubereitungen, die Hypericum perforatum, auch bekannt als Johanniskraut, enthalten) können ebenfalls den Stoffwechsel anregen und die Plasmakonzentration von Dasatinib verringern. Daher wird von der gleichzeitigen Anwendung potenter CYP3A4-Induktoren und Dasatinib abgeraten. Für Patienten, bei denen Rifampicin oder andere CYP3A4-Induktoren angezeigt sind, sollten alternative Arzneimittel mit geringerem Enzyminduktionspotential verwendet werden. Die gleichzeitige Anwendung von Dexamethason, einem schwachen CYP3A4-Induktor, mit Dasatinib ist zulässig. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Dexamethason ist abzusehen, dass die AUC von Dasatinib um etwa 25 % abnimmt, was wahrscheinlich klinisch nicht von Bedeutung ist.

Histamin-2-Antagonisten und Protonenpumpeninhibitoren

Die langfristige Hemmung der Magensäuresekretion durch H_2-Antagonisten oder Protonenpumpeninhibitoren (z. B. Famotidin und Omeprazol) führt wahrscheinlich zu einer verringerten Dasatinib-Exposition. In einer Einzeldosisstudie mit gesunden Probanden führte die Anwendung von Famotidin 10 Stunden vor einer Einzeldosis Dasatinib zu einer Verringerung der Dasatinib-Exposition um 61 %. In einer Studie mit 14 gesunden Probanden führte die Anwendung einer einzelnen 100 mg-Dosis von Dasatinib 22 Stunden nach einer 4-tägigen 40 mg-Dosis von Omeprazol im Steady state zu einer Verringerung der AUC von Dasatinib um 43 % und der C_{max} von Dasatinib um 42 %. Bei Patienten, die mit Dasatinib

behandelt werden, sollte statt H_2-Antagonisten oder Protonenpumpeninhibitoren die Verwendung von Antazida in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Antazida

Daten aus nicht-klinischen Studien zeigen, dass die Löslichkeit von Dasatinib pH-abhängig ist. Bei gesunden Probanden waren nach der gleichzeitigen Anwendung von Aluminiumhydroxid-/Magnesiumhydroxid-Antazida und Dasatinib die AUC einer Einzeldosis Dasatinib um 55 % und die C_{max} um 58 % reduziert. Wenn aber Antazida 2 Stunden vor einer Einzeldosis Dastinib gegeben wurden, ergaben sich keine relevanten Veränderungen der Dasatinib-Konzentration oder -Exposition. Antazida können also bis 2 Stunden vor oder ab 2 Stunden nach Dasatinib angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch Dasatinib verändert werden können

Die gleichzeitige Anwendung von Dasatinib und einem CYP3A4-Substrat kann die Exposition gegenüber dem CYP3A4-Substrat erhöhen. In einer Studie mit gesunden Probanden stiegen nach einer Einzeldosis von 100 mg Dasatinib die AUC und die C_{max}-Exposition von Simvastatin, einem bekannten CYP3A4-Substrat, um 20 bzw. 37 %. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Effekt nach mehrfacher Dosierung von Dasatinib größer ist. Deshalb sollten CYP3A4-Substrate mit bekanntermaßen geringer therapeutischer Breite (z. B. Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Bepridil oder Ergotalkaloide [Ergotamin, Dihydroergotamin]) bei Patienten, die Dasatinib erhalten, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). *In-vitro*-Studien zeigen ein mögliches Risiko einer Interaktion mit CYP2C8-Substraten, wie z. B. Glitazonen, auf.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Sowohl sexuell aktive Männer als auch Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Dasatinib eine sehr zuverlässige Methode der Schwangerschaftsverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Basierend auf Erfahrungen aus der Anwendung am Menschen besteht der Verdacht, dass Dasatinib kongenitale Missbildungen einschließlich Defekte des Neuralrohrs hervorruft. Die Anwendung von Dasatinib in der Schwangerschaft kann schädliche pharmakologische Effekte auf den Fetus haben. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Dasatinib Heumann darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Patientin erfordert eine Behandlung mit Dasatinib. Bei einer Anwendung von Dasatinib Heumann während der Schwangerschaft muss die Patientin über die potentiellen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es gibt nur unzureichende/eingeschränkte Informationen zur Exkretion von Dasatinib in die Muttermilch von Menschen und Tieren. Physikalisch-chemische und die verfügbaren pharmakodynamischen/toxikologischen Daten lassen darauf schließen, dass Dasatinib in die Muttermilch übergeht, so dass ein Risiko für Säuglinge nicht ausgeschlossen werden kann. Während der Behandlung mit Dasatinib Heumann sollte das Stillen eingestellt werden.

Fertilität
In Tierstudien wurde die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten durch die Behandlung mit Dasatinib nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 5.3). Ärzte und medizinisches Fachpersonal sollten männliche Patienten im zeugungsfähigen Alter über die möglichen Auswirkungen von Dasatinib Heumann auf die Fruchtbarkeit beraten. Diese Beratung kann die Überlegung einer Spermakonservierung beinhalten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dasatinib Heumann hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass während der Behandlung mit Dasatinib Nebenwirkungen wie Schwindelgefühl oder unscharfes Sehen auftreten können. Daher ist beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die unten beschriebenen Daten spiegeln die Exposition gegenüber Dasatinib als Monotherapie bei allen in klinischen Studien getesteten Dosen wider (n = 2 900), einschließlich 324 erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase, 2 388 erwachsene Patienten mit Imatinib-resistenter oder -intoleranter chronischer oder fortgeschrittener CML oder Ph+ ALL und 188 Kinder und Jugendliche. Bei den 2 712 erwachsenen Patienten mit CML in der chronischen Phase, CML in der fortgeschrittenen Phase oder Ph+ ALL betrug die mediane Therapiedauer 19,2 Monate (Bereich 0 bis 93,2 Monate).
In einer randomisierten Studie bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in chronischer Phase betrug die mediane Therapiedauer etwa 60 Monate. Die mediane Therapiedauer betrug bei 1 618 erwachsenen Patienten mit CML in der chronischen Phase 29 Monate (Bereich 0 bis 92,9 Monate). Die mediane Therapiedauer bei 1 094 erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener CML oder Ph+ ALL betrug 6,2 Monate (Bereich 0 bis 93,2 Monate). Unter 188 Patienten in pädiatrischen Studien betrug die mediane Therapiedauer 26,3 Monate (Bereich 0 bis 99,6 Monate). In der Untergruppe von 130 Kindern und Jugendlichen mit CML in der chronischen Phase, die mit Dasatinib behandelt wurden, betrug die mediane Therapiedauer 42,3 Monate (Bereich 0,1 bis 99,6 Monate).

Bei der Mehrheit der mit Dasatinib behandelten Patienten traten zu irgendeinem Zeitpunkt Nebenwirkungen auf. In der Gesamtpopulation von 2 712 mit Dasatinib behandelten Patienten traten bei 520 Patienten (19 %) Nebenwirkungen auf, die zum Abbruch der Behandlung führten.

Das Gesamt-Sicherheitsprofil von Dasatinib bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ CML-CP war, unabhängig von der Formulierung, mit dem der Erwachsenen vergleichbar, mit der Ausnahme, dass bei Kindern und Jugendlichen keine Berichte von Perikarderguss, Pleuraerguss, Lungenödem oder pulmonaler Hypertonie auftraten. Von den 130 mit Dasatinib behandelten Kindern und Jugendlichen mit CML-CP traten bei 2 (1,5 %) Kindern Nebenwirkungen auf, die zum Abbruch der Behandlung führten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen, mit Ausnahme der abweichenden Laborwerte, wurden bei Patienten berichtet, die im Rahmen von klinischen Studien mit Dasatinib als Monotherapie und nach Markteinführung behandelt wurden (Tabelle 5). Diese Reaktionen werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nach Markteinführung nicht abschätzbar).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 5: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Infektionen (dazu gehören bakterielle, virale, mykotische und nicht spezifizierte Infektionen)
Häufig	Pneumonie (dazu gehören bakterielle, virale und mykotische Pneumonien), Infektionen/Entzündungen der oberen Atemwege, Herpesvirus-Infektion (einschließlich Cytomegalovirus-CMV), infektiöse Enterokolitis, Sepsis (auch gelegentlich Fälle mit tödlichem Ausgang)
Nicht bekannt	Hepatitis-B-Reaktivierung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Myelosuppression (einschließlich Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie)
Häufig	Febrile Neutropenie
Gelegentlich	Lymphadenopathie, Lymphopenie
Selten	Aplasie der roten Zelllinie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Überempfindlichkeit (einschließlich Erythema nodosum)
Selten	Anaphylaktischer Schock
Endokrine Erkrankungen	
Gelegentlich	Hypothyreose
Selten	Hyperthyreose, Thyreoiditis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Appetitstörungen[a], Hyperurikämie
Gelegentlich	Tumorlysesyndrom, Dehydratation, Hypalbuminämie, Hypercholesterinämie
Selten	Diabetes mellitus
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Depression, Schlaflosigkeit
Gelegentlich	Angst, Verwirrtheitszustand, Affektlabilität, verminderte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerz
Häufig	Neuropathie (einschließlich peripherer Neuropathie), Benommenheit, Dysgeusie, Somnolenz
Gelegentlich	ZNS-Blutungen*[b], Synkope, Tremor, Amnesie, Gleichgewichtsstörung

Selten	Cerebrovaskulärer Insult, transitorische ischämische Attacken, Krampfanfälle, Optikusneuritis, Fazialisparese, Demenz, Ataxie
Augenerkrankungen	
Häufig	Sehstörungen (dazu gehören beeinträchtigtes Sehvermögen, unscharfes Sehen und reduzierte Sehschärfe), trockene Augen
Gelegentlich	Beeinträchtigung des Sehvermögens, Bindehautentzündung, Photophobie, erhöhte Tränensekretion
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig	Tinnitus
Gelegentlich	Schwerhörigkeit, Vertigo
Herzerkrankungen	
Häufig	Kongestive Herzinsuffizienz/kardiale Dysfunktion*[c], Perikarderguss*, Herzrhythmusstörungen (einschließlich Tachykardie), Palpitationen
Gelegentlich	Myokardinfarkt (auch mit tödlichem Ausgang)*, QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm*, Perikarditis, ventrikuläre Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Tachykardie), Angina Pectoris, Kardiomegalie, anormale T-Welle im Elektrokardiogramm, erhöhter Troponinwert
Selten	Cor pulmonale, Myokarditis, akutes Koronarsyndrom, Herzstillstand, PR-Verlängerung im Elektrokardiogramm, koronare Herzkrankheit, Pleuroperikarditis
Nicht bekannt	Vorhofflimmern/Vorhofflattern
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Blutung*[d]
Häufig	Hypertonie, Flush
Gelegentlich	Hypotonie, Thrombophlebitis, Thrombose
Selten	Tiefe Beinvenenthrombose, Embolie, Livedo reticularis
Nicht bekannt	Thrombotische Mikroangiopathie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Pleuraerguss*, Dyspnoe
Häufig	Lungenödem*, pulmonale Hypertonie*, Lungeninfiltration, Pneumonitis, Husten
Gelegentlich	Pulmonale arterielle Hypertonie, Bronchospasmus, Asthma, Chylothorax*
Selten	Lungenembolie, akutes Atemnotsyndrom (ARDS)
Nicht bekannt	Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz
Häufig	Gastrointestinalblutung*, Colitis (einschließlich neutropenischer Kolitis), Gastritis, Schleimhautentzündungen (einschließlich Mukositis/Stomatitis), Dyspepsie, abdominale Distension, Obstipation, Erkrankungen der Mundschleimhäute
Gelegentlich	Pankreatitis (einschließlich akuter Pankreatitis), Ulkus des oberen Gastrointestinaltrakts, Ösophagitis, Aszites*, Analfissur, Dysphagie, gastroösophageale Refluxkrankheit
Selten	Eiweißverlustsyndrom, Ileus, Analfistel
Nicht bekannt	tödliche Gastrointestinalblutung*

Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Hepatitis, Cholezystitis, Cholestase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig	Hautausschlag[e]
Häufig	Alopezie, Dermatitis (einschließlich Ekzem), Pruritus, Akne, trockene Haut, Urtikaria, Hyperhidrose
Gelegentlich	Neutrophile Dermatose, Lichtempfindlichkeit, Pigmentierungsstörung, Pannikulitis, Hautulcera, bullöse Erkrankungen, Nagelerkrankungen, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Störung des Haarwuchses
Selten	Leukozytoklastische Vaskulitis, Hautfibrose
Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom[f]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems[g]
Häufig	Arthralgie, Myalgie, Muskelschwäche, Muskuloskeletale Steifheit, Muskelkrämpfe
Gelegentlich	Rhabdomyolyse, Osteonekrose, Muskelentzündung, Tendonitis, Arthritis
Selten	Verzögerter Epiphysenschluss[h], Wachstumsverzögerung[h]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Niereninsuffizienz (einschließlich Nierenversagen), häufiger Harndrang, Proteinurie
Nicht bekannt	Nephrotisches Syndrom
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	
Selten	Abort
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Gynäkomastie, Störung der Menstruation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Peripheres Ödem[i], Fatigue, Fieber, Gesichtsödem[j]
Häufig	Asthenie, Schmerzen, Brustkorbschmerz, generalisiertes Ödem*[k], Schüttelfrost
Gelegentlich	Unwohlsein, anderes Oberflächenödem[l]
Selten	Gestörter Gang
Untersuchungen	
Häufig	Gewichtsverlust, Gewichtszunahme
Gelegentlich	Erhöhte Kreatinphosphokinasespiegel, erhöhter Wert der Gamma-Glutamyl-Transferase
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Häufig	Kontusion

[a] Dazu zählen verminderter Appetit, vorzeitiges Sättigungsgefühl, vermehrter Appetit.

[b] Dazu zählen Blutung des zentralen Nervensystems, cerebrales Hämatom, zerebrale Hämorrhagien, extradurales Hämatom, intrakraniale Hämorrhagien, hämorrhagischer Insult, subarachnoidale Hämorrhagien, subdurales Hämatom und subdurale Hämorrhagien.

[c] Dazu zählen erhöhte natriuretische Peptid-Werte im Gehirn, ventrikuläre Dysfunktion, links-ventrikuläre Dysfunktion, rechts-ventrikuläre Dysfunktion, Herzinsuffizienz, akutes Herzversagen, chronische Herzinsuffizienz, kongestive Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, kongestive Kardiomyopathie, diastolische Dysfunktion, verringerte Ejektionsfraktion und ventrikuläre Insuffizienz, links-ventrikuläre Störung, rechts-ventrikuläre Störung und ventrikuläre Hypokinäsie.

[d] Ausgeschlossen sind gastrointestinale Blutungen und ZNS-Blutungen; diese Nebenwirkungen werden in der Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bzw. in der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ angegeben.

[e] Dazu zählen Arzneimitteldermatitis, Erythem, Erythema multiforme, Erythrose, schuppender Hautausschlag, generalisiertes Erythem, Genitalausschlag, Hitzeausschlag, Milia, Miliaria, pustuläre Psoriasis, flüchtiger Ausschlag, erythematöses Exanthem, follikuläres Exanthem, generalisiertes Exanthem, makulöses Exanthem, makulopapulöses Exanthem, papulöses Exanthem, juckendes Exanthem, pustulöses Exanthem, vesikuläres Exanthem, Schälung der Haut, Hautreizung, toxischer Hautausschlag, Urticaria vesiculosa, und vaskulärer Ausschlag.

[f] Nach Markteinführung wurden Einzelfälle von Stevens-Johnson-Syndrom berichtet. Es konnte nicht ermittelt werden, ob diese mukokutanen Nebenwirkungen in direktem Zusammenhang mit Dasatinib oder mit Begleitmedikationen standen.

[g] Muskuloskelettale Schmerzen während oder nach Beendigung der Behandlung.

[h] In pädiatrischen Studien wurde die Häufigkeit mit 'häufig" berichtet.

[i] Gravitationsödem, lokalisiertes Ödem, peripheres Ödem.

[j] Bindehautödem, Augenödem, Augenschwellung, Augenlidödem, Gesichtsödem, Lippenödem, Makulaödem, Mundödem, orbitales Ödem, periorbitales Ödem, Gesichtsschwellung.

[k] Überlastung des Flüssigkeitshaushalts, Flüssigkeitsretention, gastrointestinales Ödem, generalisiertes Ödem, periphere Schwellung, Ödem, Ödem aufgrund von Herzkrankheit, perinephritischer Erguss, post-prozedurales Ödem, viszerales Ödem.

[l] Genitalschwellung, Ödem an der Inzisionsstelle, Genitalödem, Penisödem, Penisschwellung, Skrotalödem, Hautschwellung, Hodenschwellung, vulvovaginale Schwellung.

* Für zusätzliche Details siehe Abschnitt “Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.“

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Myelosuppression

Die Behandlung mit Dasatinib wird mit Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie in Verbindung gebracht. Diese Nebenwirkungen treten bei Patienten mit CML in fortgeschrittenen Stadien oder mit Ph+ ALL früher und häufiger auf als bei CML in der chronischen Phase (siehe Abschnitt 4.4).

Blutungen

Arzneimittelbedingte Blutungen, von Petechien und Epistaxis bis hin zu Gastrointestinalblutung und ZNS-Blutungen vom Grad 3 oder 4, wurden bei Patienten, die Dasatinib einnahmen, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Flüssigkeitsretention

Verschiedene Nebenwirkungen wie Pleuraerguss, Aszites, Lungenödem und Perikarderguss mit oder ohne Oberflächenödem lassen sich unter dem Begriff „Flüssigkeitsretention“ zusammenfassen. Nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 60 Monaten in der Studie bei neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase beinhalteten die mit Dasatinib in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen zur Flüssigkeitsretention Pleuraerguss (28 %), Oberflächenödem (14 %), pulmonale Hypertonie (5 %), generalisiertes Ödem (4 %) und Perikarderguss (4 %). Kongestive Herzinsuffizienz/kardiale Dysfunktion und Lungenödem wurden bei < 2 % der Patienten berichtet.

Die kumulierte Häufigkeit eines mit Dasatinib in Zusammenhang stehenden Pleuraergusses (alle Grade) betrug über die Zeit hinweg 10 % nach 12 Monaten, 14 % nach 24 Monaten, 19 % nach 36 Monaten, 24 % nach 48 Monaten und 28 % nach 60 Monaten. Bei insgesamt 46 mit Dasatinib behandelten Patienten trat rezidivierender Pleuraerguss auf. 17 Patienten hatten 2 separate Nebenwirkungen, 6 hatten 3 Nebenwirkungen, 18 hatten 4 bis 8 Nebenwirkungen und 5 hatten > 8 Nebenwirkungen mit Pleuraerguss.

Die mediane Zeit bis zum ersten mit Dasatinib in Zusammenhang stehenden Grad 1 oder 2 Pleuraerguss betrug 114 Wochen (Bereich: 4 bis 299 Wochen). Weniger als 10 % der Patienten mit Pleuraerguss

hatten einen schweren (Grad 3 oder 4) mit Dasatinib in Zusammenhang stehenden Pleuraerguss. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines mit Dasatinib in Zusammenhang stehenden Grad ≥ 3 Pleuraergusses betrug 175 Wochen (Bereich: 114 bis 274 Wochen). Die mediane Dauer von mit Dasatinib in Zusammenhang stehendem Pleuraerguss (alle Grade) betrug 283 Tage (~40 Wochen). Der Pleuraerguss war üblicherweise reversibel und wurde durch Unterbrechung der Behandlung mit DASATINIB unter Anwendung von Diuretika oder anderer geeigneter unterstützender Maßnahmen behandelt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Unter den mit Dasatinib behandelten Patienten mit Arzneimittel-induziertem Pleuraerguss (n = 73) gab es bei 45 (62 %) Dosisunterbrechungen und bei 30 (41 %) Dosisreduktionen. Zusätzlich erhielten 34 (47 %) Diuretika, 23 (32 %) erhielten Corticosteroide und 20 (27 %) erhielten sowohl Corticosteroide als auch Diuretika. Bei neun (12 %) Patienten wurde eine Pleurapunktion durchgeführt.
Sechs Prozent der mit Dasatinib behandelten Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Arzneimittel-induziertem Pleuraerguss ab. Ein Pleuraerguss beeinträchtigte nicht das Ansprechen der Patienten auf die Behandlung. Unter den mit Dasatinib behandelten Patienten mit Pleuraerguss erreichten 96 % eine bestätigte komplette zytogenetische Remission (cCCyR, confirmed complete cytogenetic response), 82 % erreichten eine gute molekulare Remission (MMR), und 50 % erreichten MR4.5 trotz Dosisunterbrechungen oder Dosisanpassung.
Weitere Informationen über Patienten mit CML in der chronischen Phase und in fortgeschrittenen Stadien der CML oder mit Ph+ ALL siehe Abschnitt 4.4.
Es wurden Fälle von Chylothorax bei Patienten mit Pleuraerguss berichtet. Einige Fälle von Chylothorax klangen nach Absetzen, Unterbrechung oder Dosisreduktion von Dasatinib ab, aber die meisten Fälle erforderten auch eine zusätzliche Behandlung.

Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)
PAH (präkapillare pulmonale arterielle Hypertonie, bestätigt durch Katheterisierung der rechten Herzhälfte) wurde in Zusammenhang mit einer Dasatinib-Behandlung berichtet. Dabei war PAH nach Behandlungsbeginn bis einschließlich nach mehr als einem Jahr Behandlung mit Dasatinib aufgetreten. Die Patienten, bei denen während der Dasatinib-Behandlung PAH berichtet wurde, nahmen häufig gleichzeitig weitere Arzneimittel ein oder litten zusätzlich zur zugrundeliegenden Malignität an Komorbiditäten. Bei Patienten mit PAH wurden nach Absetzen von Dasatinib Verbesserungen der hämodynamischen und klinischen Parameter beobachtet.

QT-Verlängerung
In der Phase-III-Studie bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase trat nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 12 Monaten bei einem der mit Dasatinib behandelten Patienten (< 1 %) ein QTcF-Wert > 500 msec auf. Nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 60 Monaten wurde bei keinem weiteren Patienten ein QTcF-Wert > 500 msec berichtet. In fünf klinischen Studien der Phase II bei Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie mit Imatinib wurden wiederholt Basis-EKGs und zu vorher festgelegten Zeitpunkten während der Behandlung EKGs aufgezeichnet und zentral für 865 Patienten ausgewertet, die zweimal täglich 70 mg Dasatinibs erhielten. Das QT-Intervall wurde nach der Fridericia-Formel frequenzkorrigiert. Zu allen Zeitpunkten an Tag 8 der Behandlung betrug die mittlere Abweichung vom Ausgangswert im QTcF-Intervall 4 – 6 msec, mit einem oberen 95 %-Konfidenzintervall von < 7 msec. Von den 2 182 Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie mit Imatinib, die Dasatinib in klinischen Studien erhalten haben, wurde bei 15 Patienten (1 %) eine QTc-Verlängerung als Nebenwirkung berichtet. Bei 21 Patienten (1 %) kam es zu einem QTcF von > 500 msec (siehe Abschnitt 4.4).

Kardiale Nebenwirkungen

Patienten mit Risikofaktoren oder kardialen Vorerkrankungen sollten sorgfältig auf klinische Anzeichen oder Symptome einer kardialen Dysfunktion überwacht und entsprechend untersucht und behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hepatitis-B-Reaktivierung

In Zusammenhang mit BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren wurden Hepatitis-B-Reaktivierungen beobachtet. Einige Fälle führten zu akutem Leberversagen oder zu fulminanter Hepatitis, die eine Lebertransplantation notwendig machten oder zum Tod führten (siehe Abschnitt 4.4). In der Dosisoptimierungsstudie der Phase III bei Patienten in der chronischen Phase der CML mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie mit Imatinib (mediane Behandlungsdauer von 30 Monaten) traten Pleuraerguss und kongestive Herzinsuffizienz/kardiale Dysfunktion seltener bei Patienten auf, die mit 100 mg Dasatinib einmal täglich behandelt wurden, als bei Patienten, die zweimal täglich 70 mg Dasatinib erhielten. Myelosuppression wurde ebenfalls in der Behandlungsgruppe mit 100 mg einmal täglich seltener berichtet (siehe Abweichende Laborwerte weiter unten). Die mediane Behandlungsdauer in der Gruppe mit 100 mg einmal täglich betrug 37 Monate (Bereich 1 – 91 Monate). Die kumulierten Häufigkeiten ausgewählter Nebenwirkungen, die bei der Anfangsdosis 100 mg einmal täglich berichtet wurden, sind in Tabelle 6a dargestellt.

Tabelle 6a: Auswahl der in einer Phase-III-Dosisoptimierungsstudie berichteten Nebenwirkungen (Imatinib intolerante oder resistente CML in der chronischen Phase)[a]

	Minimum 2 Jahre Beobachtungsdauer		**Minimum 5 Jahre Beobachtungsdauer**		**Minimum 7 Jahre Beobachtungsdauer**	
	Alle Grade	**Grad 3/4**	**Alle Grade**	**Grad 3/4**	**Alle Grade**	**Grad 3/4**
Gebräuchliche Bezeichnung	**Prozent (%) der Patienten**					
Diarrhö	27	2	28	2	28	2
Flüssigkeitsretention	34	4	42	6	48	7
Oberflächenödem	18	0	21	0	22	0
Pleuraerguss	18	2	24	4	28	5
Generalisiertes Ödem	3	0	4	0	4	0
Perikarderguss	2	1	2	1	3	1
Pulmonale Hypertonie	0	0	0	0	2	1
Blutung	11	1	11	1	12	1
Gastrointestinale Blutung	2	1	2	1	2	1

[a] Ergebnisse der Phase-III-Dosisoptimierungsstudie aus der Population mit der empfohlenen Anfangsdosis 100 mg einmal täglich (n = 165)

In der Phase-III-Dosisoptimierungsstudie bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien der CML oder mit Ph+ ALL betrug die mediane Behandlungsdauer 14 Monate in der akzelerierten Phase der CML, 3 Monate in der myeloischen Blastenkrise der CML, 4 Monate in der lymphatischen Blastenkrise der CML und 3 Monate bei Ph+ ALL. Ausgewählte Nebenwirkungen, die bei der Anfangsdosis 140 mg einmal täglich berichtet wurden, sind in Tabelle 6b dargestellt. Ein Regime mit 70 mg zweimal täglich wurde ebenfalls untersucht. Das Regime mit 140 mg einmal täglich zeigte ein vergleichbares Wirksamkeitsprofil wie das Regime mit 70 mg zweimal täglich, hatte aber ein günstigeres Sicherheitsprofil.

Tabelle 6b: Auswahl der in einer Phase-III-Dosisoptimierungsstudie berichteten Nebenwirkungen: CML in fortgeschrittenen Stadien oder Ph+ ALL[a]

	140 mg einmal täglich n = 304	
	Alle Grade	**Grad 3/4**
Gebräuchliche Bezeichnung	**Prozent (%) der Patienten**	
Diarrhö	28	3
Flüssigkeitsretention	33	7
Oberflächenödem	15	< 1
Pleuraerguss	20	6
Generalisiertes Ödem	2	0
Kongestive Herzinsuffizienz/kardiale Dysfunktion[b]	1	0
Perikarderguss	2	1
Pulmonales Ödem	1	1
Blutung	23	8
Gastrointestinale Blutung	8	6

[a] Ergebnisse der Phase-III-Dosisoptimierungsstudie aus der Population mit der empfohlenen Anfangsdosis 140 mg einmal täglich (n = 304) nach 2 Jahren finaler Studien-Nachbeobachtung.

[b] Dazu zählen ventrikuläre Dysfunktion, Herzinsuffizienz, kongestive Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, kongestive Kardiomyopathie, diastolische Dysfunktion, verringerte Ejektionsfraktion und ventrikuläre Insuffizienz.

Darüber hinaus wurden zwei Studien mit insgesamt 161 Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL durchgeführt, bei denen Dasatinib in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht wurde. In der pivotalen Studie erhielten 106 Kinder und Jugendliche Dasatinib in Kombination mit einer Chemotherapie in einem kontinuierlichen Dosierungsschema. In der supportiven Studie erhielten 35 von 55 Kindern und Jugendlichen Dasatinib in Kombination mit einer Chemotherapie in einem diskontinuierlichen Dosierungsschema (zwei Wochen Behandlung, gefolgt von einer bis zwei Wochen Pause) und 20 Kinder und Jugendliche erhielten Dasatinib in Kombination mit einer Chemotherapie in einem kontinuierlichen Dosierungsschema. Bei den 126 Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL, die mit Dasatinib in einem kontinuierlichen Dosierungsschema behandelt wurden, betrug die mediane Therapiedauer 23,6 Monate (Bereich 1,4 bis 33 Monate).

Von den 126 Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL, die in einem kontinuierlichen Dosierungsschema behandelt wurden, führten die Nebenwirkungen bei 2 Patienten (1,6 %) zum Abbruch der Behandlung. Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von ≥ 10 %, die in den beiden pädiatrischen Studien bei Patienten mit kontinuierlicher Dosierung gemeldet wurden, sind in Tabelle 7 dargestellt. Bitte beachten Sie, dass bei 7 Patienten (5,6 %) in dieser Gruppe Pleuraerguss berichtet wurde und diese daher nicht in der Tabelle aufgeführt sind.

Tabelle 7: Nebenwirkungen, die bei ≥ 10 % der Kinder und Jugendlichen mit Ph+ ALL berichtet wurden, die mit Dasatinib in einem kontinuierlichen Dosierungsschema in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden (N = 126)[a]

	Prozentualer Anteil (%) der Patienten	
Nebenwirkung	**Alle Grade**	**Grad 3/4**
Febrile Neutropenie	27,0	26,2
Übelkeit	20,6	5,6
Erbrechen	20,6	4,8

	Prozentualer Anteil (%) der Patienten	
Nebenwirkung	**Alle Grade**	**Grad 3/4**
Bauchschmerzen	14,3	3,2
Diarrhö	12,7	4,8
Fieber	12,7	5,6
Kopfschmerzen	11,1	4,8
Verminderter Appetit	10,3	4,8
Fatigue	10,3	0

[a] In der pivotalen Studie erhielten von 106 Patienten insgesamt 24 Patienten mindestens einmal das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und 8 Patienten erhielten ausschließlich das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Abweichende Laborwerte

Hämatologie

In der Phase-III-Studie bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase, die Dasatinib einnahmen, wurden nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 12 Monaten die folgenden anormalen Laborwerte vom Grad 3 oder 4 berichtet: Neutropenie (21 %), Thrombozytopenie (19 %) und Anämie (10 %). Nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 60 Monaten lagen die kumulierten Häufigkeiten für Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie bei 29 %, 22 % bzw. 13 %.

Mit Dasatinib behandelte Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase, bei denen eine Myelosuppression vom Grad 3 oder 4 auftrat, erholten sich meist nach einer kurzen Dosisunterbrechung und/oder -reduktion. Bei 1,6 % der Patienten wurde die Behandlung nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 12 Monaten vollständig abgebrochen. Nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 60 Monaten lag die kumulierte Häufigkeit für einen vollständigen Studienabbruch aufgrund einer Grad 3- oder -4-Myelosuppression bei 2,3 %.

Bei Patienten mit CML und Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie mit Imatinib treten regelmäßig Zytopenien (Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie) auf. Das Auftreten von Zytopenien hängt jedoch auch eindeutig vom Krankheitsstadium ab. Die Häufigkeiten von anormalen hämatologischen Laborwerten vom Grad 3 und 4 sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: In klinischen Studien berichtete abweichende hämatologische Laborwerte vom CTC-Grad 3/4 bei Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie mit Imatinib [a]

	Chronische Phase (n = 165)[b]	**Akzelerierte Phase (n = 157)[c]**	**Myeloische Blastenkrise (n = 74)[c]**	**Lymphatische Blastenkrise und Ph+ ALL (n = 168)[c]**
	Prozentualer Anteil (%) der Patienten			
Hämatologische Parameter				
Neutropenie	36	58	77	76
Thrombozytopenie	23	63	78	74
Anämie	13	47	74	44

[a] Ergebnisse der Phase-III-Dosisoptimierungsstudie nach 2 Jahren Nachbeobachtungsdauer.

[b] Ergebnisse der Studie CA180-034 bei der empfohlenen Anfangsdosis 100 mg einmal täglich.

[c] Ergebnisse der Studie CA180-035 bei der empfohlenen Anfangsdosis 140 mg einmal täglich. CTC-Grade: Neutropenie (Grad 3 ≥ 0,5 - < 1,0 × 10^9/l, Grad 4 < 0,5 × 10^9/l); Thrombozytopenie (Grad 3 ≥ 25 - < 50 × 10^9/l, Grad 4 < 25 × 10^9/l); Anämie (Hämoglobin Grad 3 ≥ 65 - < 80 g/l, Grad 4 < 65 g/l).

Bei Patienten, die 100 mg täglich erhielten, traten kumulative Grad 3 oder 4 Zytopenien nach 2 und 5 Jahren in vergleichbarer Weise auf, darunter: Neutropenie (35 % vs. 36 %), Thrombozytopenie (23 % vs. 24 %) und Anämie (13 % vs. 13 %).
Patienten mit Myelosuppression vom Grad 3 oder 4 erholten sich meist nach einer kurzen Dosisunterbrechung und/oder -reduktion. Bei 5 % der Patienten wurde die Behandlung vollständig abgebrochen. Die meisten Patienten setzten die Behandlung ohne erneute Anzeichen einer Myelosuppression fort.

Biochemische Parameter
In der Studie bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase wurde Hypophosphatämie vom Grad 3 oder 4 bei 4 % der mit Dasatinib behandelten Patienten berichtet. Eine Erhöhung des Transaminase-, Kreatinin- oder Bilirubinspiegels vom Grad 3 oder 4 wurde nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 12 Monaten bei ≤ 1 % der Patienten berichtet. Nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 60 Monaten lag die kumulierte Häufigkeit für eine Grad 3 oder 4 Hypophosphatämie bei 7 %, für eine Grad 3 oder 4 Erhöhung des Kreatinin- oder Bilirubinspiegels bei 1 % und für eine Grad 3 oder 4 Erhöhung des Transaminasespiegels blieb sie bei 1 %. Es gab keine Abbrüche der Dasatinib-Therapie in Verbindung mit diesen biochemischen Laborparametern.

2 Jahre Beobachtungsdauer
Eine Erhöhung des Transaminase- oder Bilirubinspiegels vom Grad 3 oder 4 wurde bei 1 % der Patienten in der chronischen Phase der CML (bei Resistenz oder Intoleranz gegenüber Imatinib) berichtet, mit einer gesteigerten Häufigkeit von 1 bis 7 % der Patienten in fortgeschrittenen Stadien der CML und bei Ph+ ALL. Sie ließen sich in der Regel durch Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung kontrollieren. In der Dosisoptimierungsstudie der Phase III bei CML in der chronischen Phase wurden Erhöhungen des Transaminase- oder Bilirubinspiegels vom Grad 3 oder 4 bei ≤ 1 % der Patienten berichtet, mit einer ähnlich geringen Inzidenz in den vier Behandlungsgruppen. In der Dosisoptimierungsstudie der Phase III bei CML im fortgeschrittenen Stadium und bei Ph+ ALL wurden Erhöhungen des Transaminase- oder Bilirubinspiegels vom Grad 3 oder 4 bei 1 % bis 5 % der Patienten in allen Behandlungsgruppen berichtet.

Etwa 5 % der mit Dasatinib behandelten Patienten mit normalen Ausgangswerten entwickelten im Verlauf der Studie eine vorübergehende Hypokalzämie vom Grad 3 oder 4. Im Allgemeinen gab es keinen Zusammenhang von verringertem Calciumspiegel mit klinischen Symptomen. Patienten, die eine Hypokalzämie vom Grad 3 oder 4 entwickelten, erholten sich häufig unter oraler Calciumsubstitution. Eine Hypokalzämie, Hypokaliämie oder Hypophosphatämie vom Grad 3 oder 4 wurde bei Patienten in allen Phasen der CML berichtet, jedoch mit einer gesteigerten Häufigkeit bei Patienten in der myeloischen oder lymphatischen Blastenkrise der CML und bei Ph+ ALL. Ein Anstieg des Kreatinins vom Grad 3 oder 4 wurde bei < 1 % der Patienten in der chronischen Phase der CML berichtet mit einer erhöhten Häufigkeit von 1 bis 4 % bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien der CML.

Kinder und Jugendliche
Das Sicherheitsprofil von Dasatinib als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ CML-CP war vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen. Das Sicherheitsprofil von Dasatinib in Kombination mit einer Chemotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Dasatinib bei Erwachsenen und den zu erwartenden Auswirkungen der

Chemotherapie, mit Ausnahme einer geringeren Häufigkeit bei Pleuraerguss bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen.

In den CML-Studien bei Kindern und Jugendlichen entsprachen die Häufigkeiten von Laborwertabweichungen dem bekannten Profil für Laborparameter bei Erwachsenen.

In den ALL-Studien bei Kindern und Jugendlichen entsprachen die Häufigkeiten von Laborwertabweichungen dem bekannten Profil für Laborparameter bei Erwachsenen im Zusammenhang mit einem Patienten mit akuter Leukämie, der eine Chemotherapie in der Vorgeschichte erhalten hat.

Spezielle Patientenpopulation
Während das Sicherheitsprofil von Dasatinib bei älteren Menschen ähnlich dem in der jüngeren Patientenpopulation war, treten bei Patienten ab 65 Jahren die häufig berichteten Nebenwirkungen wie Fatigue, Pleuraerguss, Dyspnoe, Husten, untere gastrointestinale Blutung und Appetitstörung und die weniger oft berichteten Nebenwirkungen wie geblähter Bauch, Schwindel, Perikarderguss, kongestive Herzinsuffizienz und Gewichtsabnahme mit höherer Wahrscheinlichkeit auf und sollten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen zur Überdosierung von Dasatinib in klinischen Studien sind auf Einzelfälle beschränkt. Die höchste Überdosierung wurde bei zwei Patienten mit 280 mg pro Tag über eine Woche berichtet und bei beiden Patienten trat eine signifikante Abnahme der Thrombozytenzahl auf. Da Dasatinib mit Myelosuppression vom Grad 3 oder 4 einhergeht (siehe Abschnitt 4.4), müssen Patienten, die mehr als die empfohlene Dosis einnehmen, engmaschig auf Myelosuppression überwacht werden und eine geeignete unterstützende Behandlung erhalten.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EA02

Pharmakodynamische Eigenschaften
Dasatinib hemmt die Aktivität der BCR-ABL-Kinase und der Kinasen der SRC-Familie zusammen mit einer Reihe anderer ausgesuchter onkogener Kinasen wie c-KIT, Ephrin-(EPH)-Rezeptor-Kinasen und PDGFβ-Rezeptor. Dasatinib ist ein potenter, subnanomolarer Inhibitor der BCR-ABL-Kinase mit Potenz in Konzentrationen von 0,6 – 0,8 nM. Es bindet an beide, die inaktive und aktive Konformation des BCR-ABL-Enzyms.

Wirkmechanismus

In-vitro ist Dasatinib aktiv in leukämischen Zelllinien, die Varianten von Imatinib-sensitiven und -resistenten Erkrankungen darstellen. Diese nicht-klinischen Studien zeigen, dass Dasatinib eine Imatinib-Resistenz überwinden kann, die auf BCR-ABL-Überexpression, Mutationen der BCR-ABL-Kinase-Domäne, Aktivierung alternativer Signalwege unter Einbeziehung der SRC-Familie-Kinasen (LYN, HCK) oder eine Überexpression des Multi-Drug-Resistance-Gens beruht. Zudem hemmt Dasatinib die Kinasen der SRC-Familie in subnanomolaren Konzentrationen.

In-vivo verhinderte Dasatinib in separaten Versuchen am CML-Mausmodell die Progression der chronischen CML in die Blastenkrise und verlängerte die Überlebenszeit der Mäuse, denen zuvor von Patienten isolierte CML-Zelllinien an verschiedenen Stellen, unter anderem im zentralen Nervensystem, implantiert worden waren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In der Phase-I-Studie wurden hämatologische und zytogenetische Remissionsraten bei den ersten 84 behandelten Patienten in einem Beobachtungszeitraum von bis zu 27 Monaten in allen Phasen der CML und Ph+ ALL beobachtet. Das Ansprechen war in allen Phasen der CML und Ph+ ALL anhaltend.

Vier einarmige, nicht-kontrollierte, unverblindete klinische Studien der Phase II wurden durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Dasatinib bei Patienten in der chronischen, akzelerierten oder myeloischen Blastenkrise der CML zu untersuchen, die entweder resistent oder intolerant gegenüber Imatinib waren. Eine randomisierte, nicht-vergleichende Studie wurde an Patienten in der chronischen Phase durchgeführt, die nicht auf eine initiale Behandlung mit 400 oder 600 mg Imatinib ansprachen. Die Initialdosis war 70 mg Dasatinib zweimal täglich. Dosismodifikationen zur Verbesserung der Aktivität oder für ein Toxizitätsmanagement waren zulässig (siehe Abschnitt 4.2).

Es wurden zwei randomisierte, unverblindete Phase-III-Studien durchgeführt, um die Wirksamkeit bei einmal täglicher Anwendung von Dasatinib mit der zweimal täglichen Anwendung von Dasatinib zu vergleichen. Zusätzlich wurde eine unverblindete, randomisierte vergleichende Phase-III-Studie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase durchgeführt.

Die Wirksamkeit von Dasatinib wurde auf der Grundlage der hämatologischen und zytogenetischen Remissionsraten bestimmt. Zusätzlich belegen die Dauer der Remission und die geschätzten Überlebensraten den klinischen Nutzen von Dasatinib.

Insgesamt wurden 2 712 Patienten in klinischen Studien untersucht; davon waren 23 % ≥ 65 Jahre alt, während 5 % ≥ 75 Jahre alt waren.

<u>Chronische Phase der CML - neu diagnostiziert</u>

Es wurde eine internationale, unverblindete, multizentrische, randomisierte, vergleichende Phase-III-Studie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase durchgeführt. Die Patienten wurden randomisiert, um entweder Dasatinib 100 mg einmal täglich oder Imatinib 400 mg einmal täglich zu erhalten. Der primäre Endpunkt war der Anteil der bestätigten kompletten zytogenetischen Remissionen (cCCyR, confirmed complete cytogenetic response) innerhalb von 12 Monaten. Sekundäre Endpunkte beinhalteten die Zeitdauer in einer cCCyR (Messung der Dauer der Remission), die Zeit bis zur Erlangung einer cCCyR, den Anteil der Patienten mit guter molekularer Remission (MMR, major molecular response), die Zeit bis zur MMR, das progressionsfreie Überleben (PFS, progression free survival) und das Gesamtüberleben (OS, overall survival). Weitere relevante Ergebnisse zur Wirksamkeit beinhalten die Anteile der Patienten mit CCyR und CMR (complete molecular response). Es handelt sich um eine noch laufende Studie.

Insgesamt 519 Patienten wurden in die Behandlungsgruppen randomisiert: 259 Patienten in die Dasatinib-Gruppe und 260 Patienten in die Imatinib-Gruppe. Die Baseline-Merkmale zwischen den beiden Behandlungsgruppen waren ausgeglichen in Bezug auf das Alter (das mediane Alter lag bei 46 Jahren für die Dasatinib-Gruppe und bei 49 Jahren für die Imatinib-Gruppe; 10 % bzw. 11 % der Patienten

waren 65 Jahre alt oder älter), das Geschlecht (44 % bzw. 37 %, Frauen) und die Ethnische Herkunft (51 % bzw. 55 % Kaukasier; 42 % bzw. 37 % Asiaten). Zum Zeitpunkt der Baseline war die Verteilung des Hasford-Scores in den Behandlungsgruppen mit Dasatinib und Imatinib ähnlich (niedriges Risiko: 33 % bzw. 34 %; mittleres Risiko 48 % bzw. 47 %; hohes Risiko: 19 % bzw. 19 %). Nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 12 Monaten erhalten 85 % der Patienten, die in die Dasatinib-Gruppe randomisiert wurden, und 81 % der Patienten, die in die Imatinib-Gruppe randomisiert wurden, weiterhin die first-line Behandlung. Ein Abbruch innerhalb von 12 Monaten aufgrund von Krankheitsprogression erfolgte bei 3 % der mit Dasatinib behandelten Patienten und bei 5 % der mit Imatinib behandelten Patienten.

Nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 60 Monaten erhalten 60 % der Patienten, die in die Dasatinib-Gruppe randomisiert wurden, und 63 % der Patienten, die in die Imatinib-Gruppe randomisiert wurden, weiterhin die first-line Behandlung. Ein Abbruch innerhalb von 60 Monaten aufgrund von Krankheitsprogression erfolgte bei 11 % der mit Dasatinib behandelten Patienten und bei 14 % der mit Imatinib behandelten Patienten.

Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 9 dargestellt. Innerhalb der ersten 12 Monate der Behandlung wurde eine cCCyR von einem statistisch signifikant größeren Anteil der Patienten in der Dasatinib-Gruppe erreicht, verglichen mit dem Anteil der Patienten in der Imatinib-Gruppe. Die Wirksamkeit von Dasatinib wurde konsistent über die verschiedenen Subgruppen, einschließlich Alter, Geschlecht und Baseline Hasford-Score, demonstriert.

Tabelle 9: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus einer Phase-III-Studie bei neu diagnostizierten Patienten mit CML in der chronischen Phase

	Dasatinib n = 259	**Imatinib n = 260**	**p-Wert**
	Remissionsrate (95 % CI)		
Zytogenetische Remission innerhalb von 12 Monaten			
cCCyR[a]	76,8 % (71,2 – 81,8)	66,2 % (60,1 - 71,9)	p < 0,007*
CCyR[b]	85,3 % (80,4 – 89,4	73,5 % (67,7 - 78,7)	---
innerhalb von 24 Monaten			
cCCyR[a]	80,3 %	74,2 %	---
CCyR[b]	87,3 %	82,3 %	---
innerhalb von 36 Monaten			
cCCyR[a]	82,6 %	77,3 %	---
CCyR[b]	88,0 %	83,5 %	---
innerhalb von 48 Monaten			
cCCyR[a]	82,6 %	78,5 %	---
CCyR[b]	87,6 %	83,8 %	---
innerhalb von 60 Monaten			
cCCyR[a]	83,0 %	78,5 %	---
CCyR[b]	88,0 %	83,8 %	---

	Dasatinib n = 259	**Imatinib n = 260**	**p-Wert**
	Remissionsrate (95 % CI)		
Zytogenetische Remission innerhalb von 12 Monaten			
Gute molekulare Remission[c]			
12 Monate	52,1 % (45,9 – 58,3)	33,8 % (28,1 – 39,9)	p < 0,00003*
24 Monate	64,5 % (58,3 – 70,3)	50 % (43,8 – 56,2)	---
36 Monate	69,1 % (63,1 – 74,7)	56,2 % (49,9 – 62,3)	---
48 Monate	75,7 % (70,0 – 80,8)	62,7 % (56,5 – 68,6)	---
60 Monate	76,4 % (70,8 – 81,5)	64,2 % (58,1 – 70,1)	p = 0,0021
	Hazard ratio (HR) innerhalb von 12 Monaten (99,99 % CI)		
Zeit bis zur cCCyR	1,55 (1,0 – 2,3)		p < 0,0001*
Zeit bis zur MMR	2,01 (1,2 – 3,4)		p < 0,0001*
Dauer der cCCyR	0,7 (0,4 – 1,4)		p < 0,035
	innerhalb von 24 Monaten (95 % CI)		
Zeit bis zur cCCyR	1,49 (1,22 – 1,82)		---
Zeit bis zur MMR	1,69 (1,34 – 2,12)		---
Dauer der cCCyR	0,77 (0,55 – 1,10)		---
	innerhalb von 36 Monaten (95 % CI)		
Zeit bis zur cCCyR	1,48 (1,22 – 1,80)		---
Zeit bis zur MMR	1,59 (1,28 – 1,99)		---
Dauer der cCCyR	0,77 (0,53 – 1,11)		---
	innerhalb von 48 Monaten (95 % CI)		
Zeit bis zur cCCyR	1,45 (1,20 – 1,77)		---
Zeit bis zur MMR	1,55 (1,26 – 1,91)		---
Dauer der cCCyR	0,81 (0,56 – 1,17)		---
	innerhalb von 60 Monaten (95 % CI)		
Zeit bis zur cCCyR	1,46 (1,20 – 1,77)		p = 0,0001
Zeit bis zur MMR	1,54 (1,25 – 1,89)		p < 0,0001
Dauer der cCCyR	0,79 (0,55 – 1,13)		p = 0,1983

[a] Bestätigte komplette zytogenetische Remission (cCCyR, confirmed complete cytogenetic response) ist definiert als eine dokumentierte Remission zwischen zwei konsekutiven Untersuchungen (im Abstand von mindestens 28 Tagen).

[b] Komplette zytogenetische Remission (CCyR, complete cytogenetic response) basiert auf einer einzelnen zytogenetischen Auswertung einer Knochenmarkbiopsie.

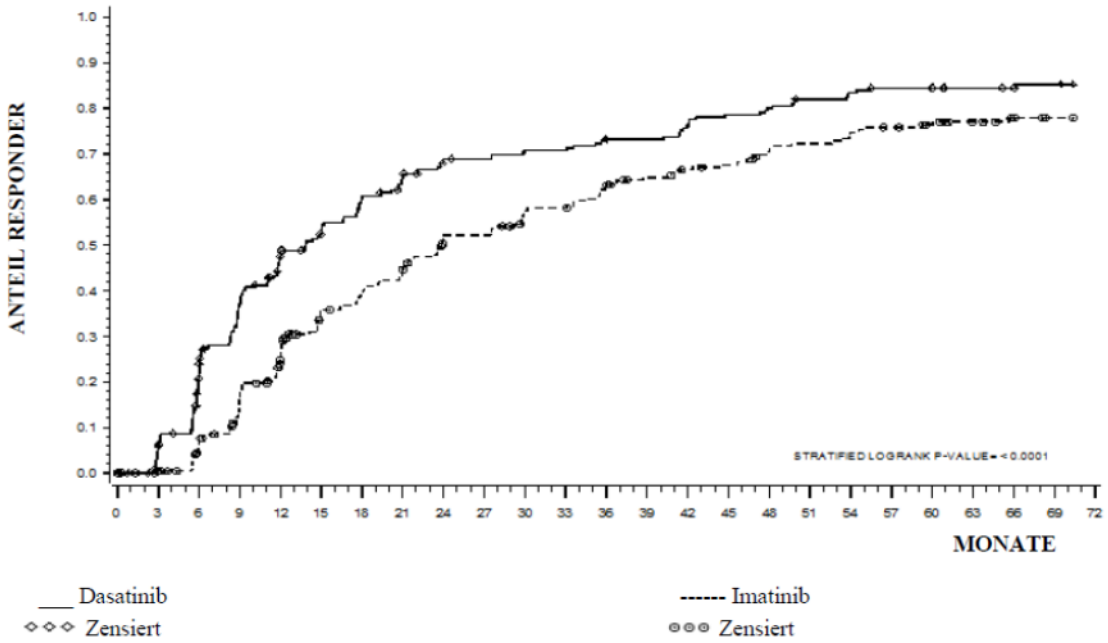
[c] Gute molekulare Remission (MMR, major molecular response), zu jeder Zeit, bestimmt als BCR-ABL-Verhältnis ≤ 0,1 % mittels RQ-PCR im peripheren Blut, standardisiert nach internationalem Maßstab. Dies sind kumulierte Raten, die die minimale Beobachtungzeit innerhalb des angegebenen Zeitrahmens repräsentieren.

* Angepasst nach Hasford-Score und indiziert statistische Signifikanz für einen vordefinierten nominalen Signifikanz-Level. CI = Konfidenzintervall (confidence interval)

Nach einer Beobachtungsdauer von 60 Monaten betrug die mediane Zeit bis zur Erlangung einer cCCyR 3,1 Monate in der Dasatinib-Gruppe und 5,8 Monate in der Imatinib-Gruppe. Für Patienten mit einer MMR betrug die mediane Zeit bis zur MMR nach einer Beobachtungsdauer von 60 Monaten 9,3 Monate

in der Dasatinib-Gruppe und 15 Monate in der Imatinib-Gruppe. Diese Ergebnisse sind konsistent mit denen nach 12, 24 und 36 Monaten. Die Zeit bis zur MMR ist in Abbildung 1 grafisch dargestellt. Die Zeit bis zur MMR war bei mit Dasatinib behandelten Patienten durchgehend kürzer als bei mit Imatinib behandelten Patienten.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Schätzung der Zeit bis zur guten Molekularen Remission c (MMR, major molecular response)

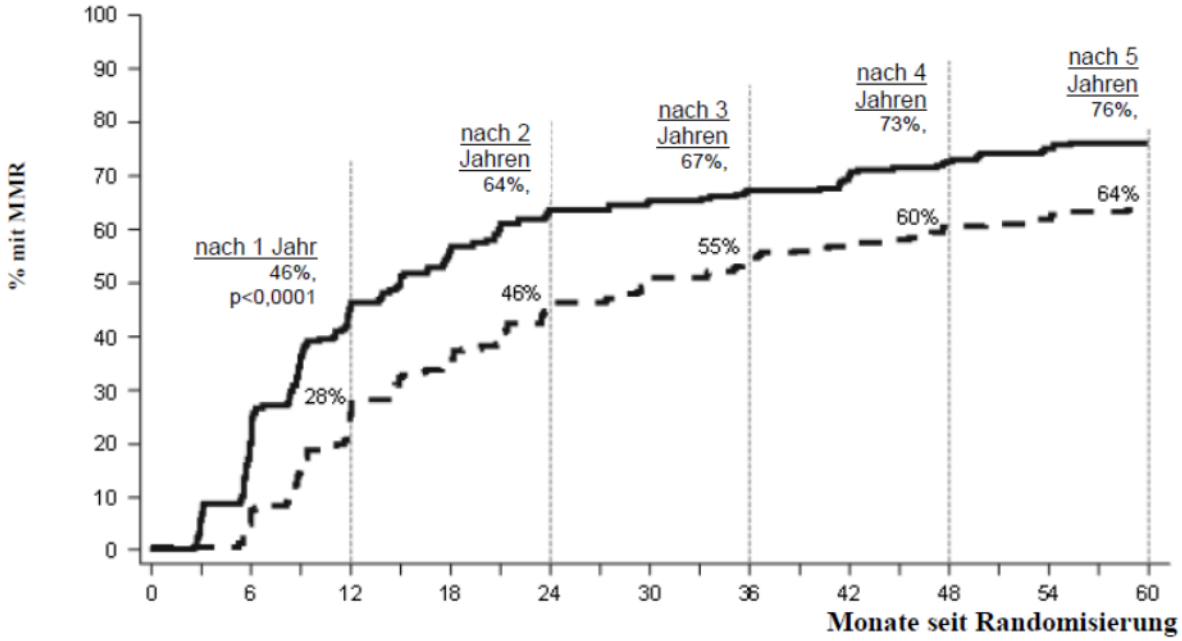


Gruppe	Anzahl RESPONDER / Anzahl RANDOMISIERT	HAZARD RATIO (95 % CI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib über Imatinib		1,54 (1,25 - 1.89)

Weiterhin waren die Anteile der cCCyR in den Behandlungsgruppen mit Dasatinib bzw. Imatinib innerhalb von 3 Monaten (54 % bzw. 30 %), 6 Monaten (70 % bzw. 56 %), 9 Monaten (75 % bzw. 63 %), 24 Monaten (80 % bzw. 74 %), 36 Monaten (83 % bzw. 77 %), 48 Monaten (83 % bzw. 79 %) und 60 Monaten (83 % bzw. 79 %) konsistent mit dem primären Endpunkt. Die Anteile der MMR in den Behandlungsgruppen mit Dasatinib bzw. Imatinib waren ebenfalls innerhalb von 3 Monaten (8 % bzw. 0,4 %), 6 Monaten (27 % bzw. 8 %), 9 Monaten (39 % bzw. 18 %), 12 Monaten (46 % bzw. 28 %), 24 Monaten (64 % bzw. 46 %), 36 Monaten (67 % bzw. 55 %), 48 Monaten (73 % bzw. 60 %) und 60 Monaten (76 % bzw. 64 %) konsistent mit dem primären Endpunkt.

Die MMR-Häufigkeit zu spezifischen Zeitpunkten ist in Abbildung 2 grafisch dargestellt. Die MMR-Häufigkeit war bei mit Dasatinib behandelten Patienten durchgehend höher als bei mit Imatinib behandelten Patienten.

Abbildung 2: MMR-Häufigkeiten über die Zeit - Alle randomisierten Patienten einer Phase-III-Studie in neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase

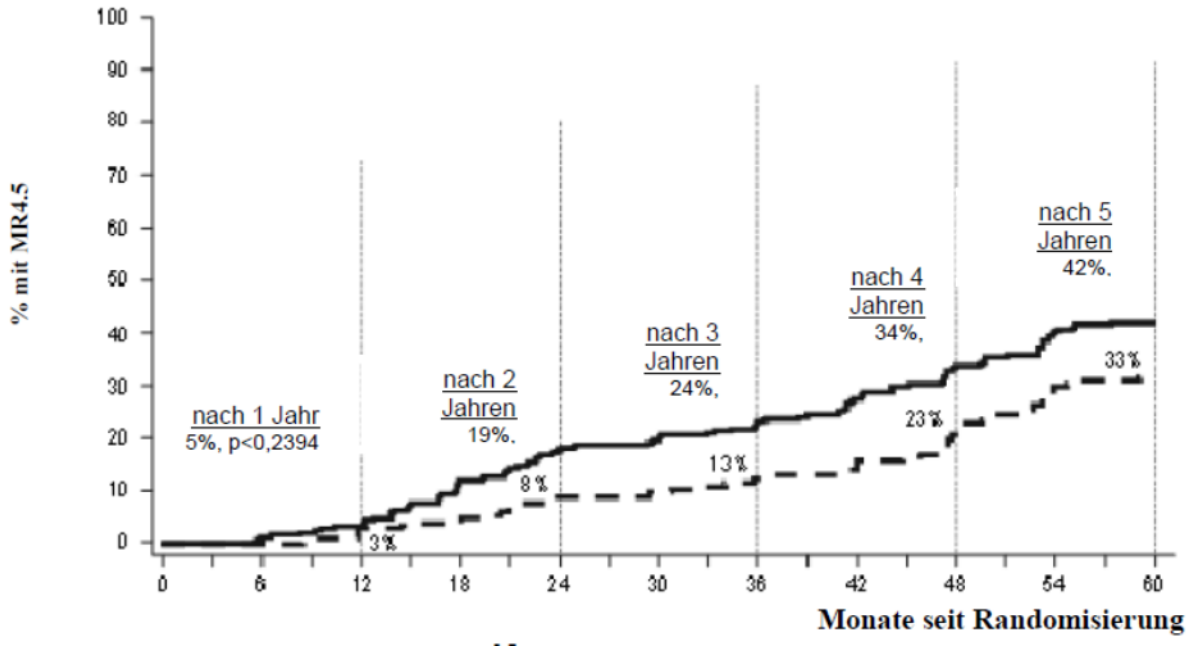


_____Dasatinib 100 mg einmal täglich, N = 259

---------- Imatinib 400 mg einmal täglich, N = 260

Der Anteil der Patienten, die zu irgendeiner Zeit eine BCR-ABL Ratio ≤ 0,01 % (4-log Reduktion) erreichten, war in der Dasatinib-Gruppe höher als in der Imatinib-Gruppe (54,1 % versus 45 %). Der Anteil der Patienten, die zu irgendeiner Zeit eine BCR-ABL Ratio ≤ 0,032 % (4,5-log Reduktion) erreichten, war in der Dasatinib-Gruppe höher als in der Imatinib-Gruppe (44 % versus 34 %).
Die MR4.5-Häufigkeit über die Zeit ist in Abbildung 3 grafisch dargestellt. Die MR4.5-Häufigkeit über die Zeit war bei mit Dasatinib behandelten Patienten durchgehend höher als bei mit Imatinib behandelten Patienten.

Abbildung 3: MR4.5-Häufigkeiten über die Zeit - Alle randomisierten Patienten einer Phase-III-Studie in neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase



_____ Dasatinib 100 mg einmal täglich, N = 259

---------- Imatinib 400 mg einmal täglich, N = 260

Der Anteil an Guter Molekularer Remission (MMR, major molecular response) zu irgendeiner Zeit in jeder Risiko-Gruppe - bestimmt durch den Hasford-Score - war in der Dasatinib-Gruppe jeweils höher als in der Imatinib-Gruppe (niedriges Risiko: 90 % und 69 %; mittleres Risiko: 71 % und 65 %; hohes Risiko: 67 % und 54 %).

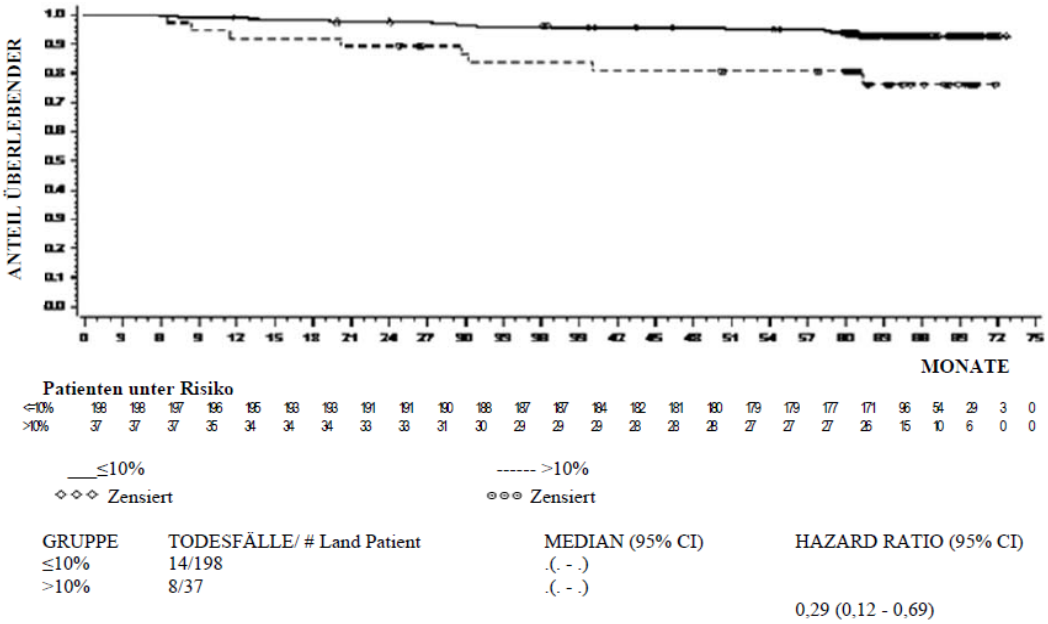
Bei einer zusätzlichen Analyse erreichten mehr der mit Dasatinib behandelten Patienten (84 %) eine frühe molekulare Response (definiert als BCR-ABL-Werte ≤ 10 % nach 3 Monaten), als die mit Imatinib behandelten Patienten (64 %). Patienten, die eine frühe molekulare Response erreichten, zeigten ein geringeres Risiko einer Transformation, einen höheren Anteil progressionsfreies Überleben (PFS) und einen höheren Anteil Gesamtüberleben (OS), wie in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Dasatinib-Patienten mit BCR-ABL≤ 10 % und > 10 % nach 3 Monaten

Dasatinib n = 235	**Patienten mit BCR-ABL ≤ 10 % nach 3 Monaten**	**Patienten mit BCR-ABL > 10 % nach 3 Monaten**
Anzahl Patienten (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformation nach 60 Monaten, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Anteil PFS nach 60 Monaten (95 % CI)	92,0 % (89,6; 95,2)	73,8 % (52,0; 86,8)
Anteil OS nach 60 Monaten (95 % CI)	93,8 % (89,3; 96,4)	80,6 % (63,5; 90,2)

Die OS-Rate über die Zeit ist in Abbildung 4 grafisch dargestellt. Die OS-Rate war bei mit Dasatinib behandelten Patienten, die nach 3 Monaten einen BCR-ABL-Spiegel ≤ 10 % erreichten, durchgehend höher als bei denjenigen, die dies nicht erreichten.

Abbildung 4: Darstellung des Gesamtüberlebens (OS, Overall Survival) für Dasatinib nach BCR-ABL-Spiegeln (≤ 10 % oder > 10 %) nach 3 Monaten in einer Phase-III-Studie in neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase



Krankheitsprogression war als Erhöhung der weißen Blutkörperchen (trotz geeigneter therapeutischer Maßnahmen), Verlust von CHR, partieller CyR oder CCyR, Progression in die akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise oder Tod definiert. Der geschätzte Anteil mit PFS lag für beide Behandlungsgruppen, Dasatinib und Imatinib, nach 60 Monaten bei 88,9 % (CI: 84 % – 92,4 %). Eine Veränderung in die akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise nach 60 Monaten trat bei weniger der mit Dasatinib behandelten Patienten auf (n = 8; 3 %) verglichen mit Imatinib behandelten Patienten (n = 15; 5,8 %). Die geschätzten Überlebensraten für mit Dasatinib bzw. mit Imatinib behandelte Patienten lagen nach 60 Monaten bei 90,9 % (CI: 86,6 % - 93,8 %) bzw. 89,6 % (CI: 85,2 % - 92,8 %). Das OS (HR 1,01, 95 % CI: 0,58 – 1,73, p = 0,9800) und PFS (HR 1,00, 95 % CI: 0,58 - 1,72, p = 0,9998) waren bei Dasatinib und Imatinib nicht unterschiedlich.

Bei Patienten, bei denen eine Progression auftrat oder die die Behandlung mit Dasatinib oder Imatinib abbrachen, wurde anhand einer Blutprobe der Patienten, sofern verfügbar, eine BCR-ABL-Sequenzierung durchgeführt. In beiden Behandlungsarmen wurden ähnliche Mutationsraten beobachtet. Bei den mit Dasatinib behandelten Patienten wurden die Mutationen T315I, F317I/L und V299L festgestellt. Im Imatinib-Behandlungsarm wurde ein anderes Mutationsspektrum festgestellt. Basierend auf in-vitro-Daten scheint Dasatinib gegen die Mutation T315I nicht aktiv zu sein.

<u>Chronische Phase der CML - resistent oder intolerant gegenüber einer vorherigen Therapie mit Imatinib</u>
Zwei klinische Studien wurden mit Imatinib-resistenten oder -intoleranten Patienten durchgeführt; bei diesen Studien war der primäre Endpunkt zur Wirksamkeit eine gute zytogenetische Remission (MCyR, *major cytogenetic response*):

Studie 1

Eine unverblindete, randomisierte, nicht-vergleichende multizentrische Studie wurde mit Patienten durchgeführt, die auf die ursprüngliche Behandlung mit 400 oder 600 mg Imatinib nicht ansprachen. Sie wurden (2:1) in zwei Gruppen randomisiert, die entweder Dasatinib (70 mg zweimal täglich) oder Imatinib (400 mg zweimal täglich) erhielten. Ein Wechsel in die andere Behandlungsgruppe war zulässig, wenn der Patient Anzeichen einer Krankheitsprogression zeigte oder eine Unverträglichkeit, die durch Dosismodifikation nicht kompensiert werden konnte. Der primäre Endpunkt war eine MCyR nach 12 Wochen. Für 150 Patienten liegen Ergebnisse vor: 101 Patienten wurden in die Dasatinib-Gruppe und 49 in die Imatinib-Gruppe randomisiert (alle Patienten waren Imatinib-resistent). Die mediane Zeit von Diagnose bis zur Randomisierung betrug 64 Monate in der Dasatinib-Gruppe und 52 Monate in der Imatinib-Gruppe. Alle Patienten waren stark vorbehandelt. Eine vorherige komplette hämatologische Remission (CHR, complete haematologic response) auf Imatinib war bei 93 % der Patientengesamtpopulation erzielt worden. Eine vorherige MCyR auf Imatinib war bei 28 % bzw. 29 % der Patienten der Dasatinib- bzw. Imatinib-Gruppe erzielt worden.Die mediane Behandlungsdauer betrug 23 Monate mit Dasatinib (wobei 44 % der Patienten bisher > 24 Monate lang behandelt wurden) und 3 Monate mit Imatinib (wobei 10 % der Patienten bisher > 24 Monate lang behandelt wurden). Eine CHR wurde bei 93 % der Patienten in der Dasatinib-Gruppe und bei 82 % der Patienten in der Imatinib-Gruppe jeweils vor dem Wechsel in die andere Behandlungsgruppe erreicht.

Nach 3 Monaten trat eine MCyR häufiger in der Dasatinib-Gruppe (36 %) auf als in der Imatinib-Gruppe (29 %). Dabei ist anzumerken, dass bei 22 % der Patienten der Dasatinib-Gruppe eine komplette zytogenetische Remission (CCyR, complete cytogenetic response) beobachtet wurde, während nur 8 % in der Imatinib-Gruppe eine CCyR erreichten. Mit längerer Behandlung und Beobachtungsdauer (Median von 24 Monaten) wurde jeweils vor dem Wechsel in die andere Behandlungsgruppe eine MCyR bei 53 % der mit Dasatinib behandelten Patienten erreicht (CCyR bei 44 %) und bei 33 % der mit Imatinib behandelten Patienten (CCyR bei 18 %). Unter den Patienten, die vor Studieneintritt eine Behandlung mit 400 mg Imatinib erhalten hatten, wurde eine MCyR bei 61 % der Patienten in der Dasatinib-Gruppe und bei 50 % in der Imatinib-Gruppe erreicht. Basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung lag der Anteil der Patienten, der eine MCyR über 1 Jahr aufrechterhielt, bei 92 % (95 % CI: [85 % – 100 %]) für Dasatinib (CCyR 97 %, 95 % CI: [92 % – 100 %]) und bei 74 % (95 % CI: [49 % – 100 %]) für Imatinib (CCyR 100 %). Der Anteil der Patienten, der eine MCyR über 18 Monate aufrechterhielt, lag bei 90 % (95 % CI: [82 % – 98 %]) für Dasatinib (CCyR 94 %, 95 % CI: [87 % – 100 %]) und bei 74 % (95 % CI: [49 % – 100 %]) für Imatinib (CCyR 100 %).

Basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung lag der Anteil der Patienten mit progressionsfreiem Überleben (PFS, progression free survival) nach 1 Jahr bei 91 % (95 % CI: [85 % – 97 %]) für Dasatinib und bei 73 % (95 % CI: [54 % – 91 %]) für Imatinib. Der Anteil der Patienten mit PFS nach 2 Jahren lag bei 86 % (95 % CI: [78 % – 93 %]) für Dasatinib und bei 65 % (95 % CI: [43 % – 87 %]) für Imatinib.

Bei insgesamt 43 % der Patienten in der Dasatinib-Gruppe und 82 % in der Imatinib-Gruppe kam es zu einem Therapieversagen, definiert als Krankheitsprogression oder Wechsel zur anderen Behandlungsgruppe (fehlendes Ansprechen, Unverträglichkeit der Studienmedikation usw.).

Der Anteil der Patienten mit guter molekularer Remission (major molecular response), bestimmt als BCR-ABL/Kontrolltranskripte ≤ 0,1 % mittels RQ-PCR im peripheren Blut, lag jeweils vor dem Wechsel in die andere Behandlungsgruppe bei 29 % für Dasatinib und bei 12 % für Imatinib.

Studie 2

Eine unverblindete, einarmige, multizentrische Studie wurde an Imatinib-intoleranten oder -resistenten Patienten durchgeführt (d. h. Patienten, die während der Behandlung unter einer deutlichen Unverträglichkeit litten, die eine Weiterbehandlung ausschloss). Insgesamt erhielten 387 Patienten zweimal täglich 70 mg Dasatinib (288 resistent und 99 intolerant). Die mediane Zeit von Diagnose bis Behandlungsbeginn betrug 61 Monate. Die Mehrheit der Patienten (53 %) war zuvor länger als 3 Jahre mit Imatinib behandelt worden. Die meisten resistenten Patienten (72 %) hatten > 600 mg Imatinib erhalten. Zuvor hatten zusätzlich zur Imatinib-Behandlung 35 % der Patienten eine zytotoxische Chemotherapie, 65 % Interferon und 10 % eine Stammzelltransplantation erhalten. Bei 38 % der Patienten lagen vor Therapie Mutationen vor, die bekanntermaßen eine Imatinib-Resistenz verursachen. Die mediane Behandlungsdauer mit Dasatinib betrug 24 Monate, wobei 51 % der Patienten bisher > 24 Monate lang behandelt wurden. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 11 dargestellt. Eine MCyR wurde bei 55 % der Imatinib-resistenten Patienten und bei 82 % der Imatinib-intoleranten Patienten erreicht. Bei einer Beobachtungsdauer von mindestens 24 Monaten kam es bei 21 der 240 Patienten mit MCyR zur Progression und die mediane Dauer der MCyR wurde nicht erreicht.

Basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung erhielten 95 % (95 % CI: [92 % – 98 %]) der Patienten eine MCyR über 1 Jahr aufrecht und 88 % (95 % CI: [83 % – 93 %]) der Patienten über 2 Jahre. Der Anteil der Patienten, der eine CCyR über 1 Jahr aufrechterhielt, lag bei 97 % (95 % CI: [94 % – 99 %]), über 2 Jahre bei 90 % (95 % CI: [86 % – 95 %]). 42 % der Imatinib-resistenten Patienten ohne vorherige MCyR unter Imatinib (n = 188) erreichten eine MCyR mit Dasatinib. Bei 38 % der in diese Studie eingeschlossenen Patienten lagen 45 verschiedene BCR-ABL-Mutationen vor. Komplette hämatologische Remission oder MCyR wurden bei Patienten mit einer Vielzahl von BCR-ABL-Mutationen, die mit Imatinib-Resistenz assoziiert sind, erzielt, mit Ausnahme von T315I. Unabhängig davon, ob Patienten eine Baseline-BCR-ABL-Mutation, eine P-loop-Mutation oder keine Mutation hatten, war der Anteil der Patienten mit MCyR nach 2 Jahren ähnlich (63 %, 61 % bzw. 62 %).

Der geschätzte Anteil der Imatinib-resistenten Patienten mit PFS lag nach 1 Jahr bei 88 % (95 % CI: [84 % – 92 %]) und nach 2 Jahren bei 75 % (95 % CI: [69 % – 81 %]). Der geschätzte Anteil der Imatinib-intoleranten Patienten mit PFS lag bei 98 % (95 % CI: [95 %-100 %]) nach 1 Jahr und bei 94 % (95 % CI: [88 % – 99 %]) nach 2 Jahren.

Der Anteil der Patienten mit guter molekularer Remission (major molecular response) lag nach 24 Monaten bei 45 % (35 % für Imatinib-resistente Patienten und 74 % für Imatinib-intolerante Patienten).

Akzelerierte Phase der CML

Eine unverblindete, einarmige multizentrische Studie wurde an Imatinib-intoleranten oder -resistenten Patienten durchgeführt. Insgesamt erhielten 174 Patienten zweimal täglich 70 mg Dasatinib (161 resistent und 13 intolerant gegenüber Imatinib). Die mediane Zeit von Diagnose bis Behandlungsbeginn betrug 82 Monate. Die mediane Behandlungsdauer mit Dasatinib betrug 14 Monate, wobei 31 % der Patienten bisher > 24 Monate lang behandelt wurden. Der Anteil der Patienten mit guter molekularer Remission (major molecular response) lag nach 24 Monaten bei 46 % (untersucht an 41 Patienten mit CCyR). Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 11 dargestellt.

Myeloische Blastenkrise der CML

Eine unverblindete, einarmige multizentrische Studie wurde an Imatinib-intoleranten oder -resistenten Patienten durchgeführt. Insgesamt erhielten 109 Patienten zweimal täglich 70 mg Dasatinib (99 resistent und 10 intolerant gegenüber Imatinib). Die mediane Zeit von Diagnose bis Behandlungsbeginn betrug 48 Monate. Die mediane Behandlungsdauer mit Dasatinib betrug 3,5 Monate, wobei 12 % der

Patienten bisher > 24 Monate lang behandelt wurden. Der Anteil der Patienten mit guter molekularer Remission (major molecular response) lag nach 24 Monaten bei 68 % (untersucht an 19 Patienten mit CCyR). Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 11 dargestellt.

Lymphatische Blastenkrise der CML und Ph+ ALL

Eine unverblindete, einarmige multizentrische Studie wurde an Patienten mit CML in der lymphatischen Blastenkrise oder mit Ph+ ALL durchgeführt, die resistent oder intolerant gegenüber einer vorherigen Imatinib-Therapie waren. Insgesamt erhielten 48 Patienten in der lymphatischen Blastenkrise der CML zweimal täglich 70 mg Dasatinib (42 resistent und 6 intolerant gegenüber Imatinib). Die mediane Zeit von Diagnose bis Behandlungsbeginn betrug 28 Monate. Die mediane Behandlungsdauer mit Dasatinib betrug 3 Monate, wobei 2 % der Patienten bisher > 24 Monate lang behandelt wurden. Der Anteil der Patienten mit guter molekularer Remission (major molecular response) lag nach 24 Monaten bei 50 % (alle 22 behandelten Patienten mit CCyR). Außerdem erhielten 46 Patienten mit Ph+ ALL zweimal täglich 70 mg Dasatinib (44 resistent und 2 intolerant gegenüber Imatinib). Die mediane Zeit von Diagnose bis Behandlungsbeginn betrug 18 Monate. Die mediane Behandlungsdauer mit Dasatinib betrug 3 Monate, wobei 7 % der Patienten bisher > 24 Monate lang behandelt wurden. Der Anteil der Patienten mit guter molekularer Remission (major molecular response) lag nach 24 Monaten bei 52 % (alle 25 behandelten Patienten mit CCyR). Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 11 dargestellt. Erwähnenswert ist, dass eine gute hämatologische Remission (MaHR, major haematologic response) rasch erzielt wurde (meist innerhalb von 35 Tagen nach der ersten Anwendung von Dasatinib bei Patienten mit CML in der lymphatischen Blastenkrise und innerhalb von 55 Tagen bei Patienten mit Ph+ ALL).

Tabelle 11: Wirksamkeit bei einarmigen klinischen Studien der Phase II zu Dasatinib[a]

	Chronische Phase (n = 387)	**Akzelerierte Phase (n = 174)**	**Myeloische Blastenkrise (n = 109)**	**Lymphatische Blastenkrise (n = 48)**	**Ph+ ALL (n = 46)**
Hämatologische Remissionsrate[b] (%)					
MaHR (95 % CI))	n/a	**64 % (57 – 72)**	**33 % (24 – 43)**	**35 % (22 – 51)**	**41 % (27 – 57)**
CHR (95 % CI)	**91 % (88 – 94)**	50 % (42 – 58)	26 % (18 – 35)	29 % (17 – 44)	35 % (21 – 50)
NEL (95 % CI)	n/a	14 % (10 – 21)	7 % (3 – 14)	6 % (1 – 17)	7 % (1 – 18)
Dauer der MaHR (%; Kaplan-Meier Methode)					
1 Jahr	n/a	79 % (71 – 87)	71 % (55 – 87)	29 % (3 – 56)	32 % (8 – 56)
2 Jahre	n/a	60 % (50 – 70)	41 % (21 – 60)	10 % (0 – 28)	24 % (2 – 47)
Zytogenetische Remission[c] (%)					
MCyR (95 % CI)	**62 % (57-67)**	40 % (33 – 48)	34 % (25 – 44)	52 % (37 – 67)	57 % (41 – 71)
CCyR (95 % CI)	54 % (48-59)	33 % (26 – 41)	27 % (19 – 36)	46 % (31 – 61)	54 % (39 – 69)

	Chronische Phase (n = 387)	**Akzelerierte Phase (n = 174)**	**Myeloische Blastenkrise (n = 109)**	**Lymphatische Blastenkrise (n = 48)**	**Ph+ ALL (n = 46)**
Überleben (%; Kaplan-Meier-Methode)					
Progressionsfrei nach					
1 Jahr	91 % (88 – 94)	64 % (57 – 72)	35 % (25 – 45)	14 % (3 – 25)	21 % (9 – 34)
2 Jahre	80 % (75 – 84)	46 % (38 – 54)	20 % (11 – 29)	5 % (0 – 13)	12 % (2 – 23)
Gesamt					
1 Jahr	97 % (95 – 99)	83 % (77 – 89)	48 % (38 – 59)	30 % (14 – 47)	35 % (20 – 51)
2 Jahre	94 % (91 – 97)	72 % (64 – 79)	38 % (27 – 50)	26 % (10 – 42)	31 % (16 – 47)

Die Daten in dieser Tabelle sind aus Studien mit einer Initialdosis von 70 mg zweimal täglich. Siehe Abschnitt 4.2 für die empfohlene Initialdosis.

[a] Zahlen in Fettschrift zeigen die Ergebnisse des primären Endpunkts.

[b] Kriterien zur hämatologischen Remission (jede Remission nach 4 Wochen bestätigt): Gute hämatologische Remission (MaHR, major haematologic response) = komplette hämatologische Remission (CHR; complete haematologic response) + kein Anzeichen einer Leukämie (NEL, no evidence of leukaemia). CHR (chronische CML): Leukozytenzahl (WBC, white blood cells) ≤ institutsspezifische ULN, Thrombozyten < 450.000/mm3, keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut, < 5 % Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut, < 20 % Basophile im peripheren Blut und kein extramedullärer Befall. CHR (fortgeschrittene CML/Ph+ ALL): Leukozytenzahl (WBC, white blood cells) ≤ institutsspezifische ULN, ANC ≥ 1.000/mm3, Thrombozyten ≥ 100.000/mm3, keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut, ≤ 5 % Blasten im Knochenmark, < 5 % Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut, < 20 % Basophile im peripheren Blut und kein extramedullärer Befall. NEL: dieselben Kriterien wie für CHR, aber ANC ≥ 500/mm3 und < 1,000/mm3, oder Thrombozyten ≥ 20,000/mm3 und ≤ 100,000/mm3.

[c] Kriterien zur zytogenetischen Remission: komplett (0% Ph+ Metaphasen) oder teilweise (> 0 % - 35 %). MCyR (0 % – 35 %) beinhaltet sowohl vollständige als auch teilweise Remissionen.

n/a = nicht zutreffend (not applicable); CI = Konfidenzintervall (confidence interval); ULN = obere Grenze des Normalbereichs (upper limit of normal range).

Der Krankheitsverlauf von Patienten mit Knochenmarktransplantation nach der Behandlung mit Dasatinib wurde nicht vollständig untersucht.

<u>Klinische Studien der Phase III bei Patienten mit CML in der chronischen oder akzelerierten Phase oder in der myeloischen Blastenkrise und bei Ph+ ALL mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber Imatinib</u>

Zwei randomisierte, unverblindete Studien wurden durchgeführt, um die Wirksamkeit von Dasatinib bei einmal täglicher Gabe im Vergleich zur zweimal täglichen Gabe von Dasatinib zu untersuchen. Die unten beschriebenen Ergebnisse basieren auf einer Beobachtungsdauer von mindestens 2 Jahren und 7 Jahren nach Beginn der Behandlung mit Dasatinib.

Studie 1

In der Studie in der chronischen Phase der CML war der primäre Endpunkt eine MCyR bei Imatinib-resistenten Patienten. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war eine MCyR im Verhältnis zur Tagesgesamtdosis bei den Imatinib-resistenten Patienten. Zu den anderen sekundären Endpunkten zählten die Dauer der MCyR, des PFS und des Gesamtüberlebens. Insgesamt 670 Patienten, von denen 497 Imatinib-resistent waren, wurden in Gruppen randomisiert, die entweder einmal täglich 100 mg, einmal täglich 140 mg, zweimal täglich 50 mg oder zweimal täglich 70 mg Dasatinib erhielten. Die mediane Behandlungsdauer für alle Patienten, die noch behandelt werden, bei mindestens 5 Jahren Beobachtungsdauer (n = 205) war 59 Monate (Bereich 28 – 66 Monate). Die mediane Behandlungsdauer für alle Patienten nach 7 Jahren Beobachtungsdauer war 29,8 Monate (Bereich < 1 – 92,9 Monate).
Eine Wirksamkeit wurde in allen Behandlungsgruppen mit Dasatinib erreicht, wobei das Dosierungsschema mit einmal täglicher Gabe hinsichtlich des primären Endpunkts zur Wirksamkeit eine vergleichbare Wirksamkeit (Nichtunterlegenheit) aufwies wie das Schema mit zweimal täglicher Dosierung (Unterschied in der MCyR 1,9 %; 95 % Konfidenzintervall [-6,8 % – 10,6 %]), jedoch zeigte das Regime mit 100 mg einmal täglich eine bessere Sicherheit und Verträglichkeit. Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in den Tabellen 12 und 13 dargestellt.

Tabelle 12: Wirksamkeit von Dasatinib in einer Phase-III-Dosisoptimierungsstudie: Imatinib-resistente oder -intolerante Patienten mit CML in der chronischen Phase (2-Jahresergebnisse)[a]

Alle Patienten	n = 167
Imatinib-resistente Patienten	n = 124
Hämatologische Ansprechrate[b] (%) (95 % CI)	
CHR	92 % (86 – 95)
Zytogenetische Ansprechrate[c] (%) (95 % CI)	
MCyR	
Alle Patienten	63 % (56 – 71)
Imatinib-resistente Patienten	59 % (50 – 68)
CCyR	
Alle Patienten	50 % (42 – 58)
Imatinib-resistente Patienten	44 % (35 – 53)
Gute molekulare Remission bei Patienten, die CCyR[d] erreichten (%) (95 % CI)	
Alle Patienten	69 % (58 – 79)
Imatinib-resistente Patienten	72 % (58 – 83)

[a] Ergebnisse bei empfohlener Anfangsdosis 100 mg einmal täglich.

[b] Kriterien für hämatologisches Ansprechen (jedes Ansprechen bestätigt nach 4 Wochen): Vollständige hämatologische Remission (CHR) (chronische CML): Leukozyten (WBC, white blood cells) ≤ institutsspezifische Obergrenze des Normbereichs (ULN, upper limit of normal range), Thrombozyten < 450.000/mm3TP, keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut, < 5 % Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut, Basophile im peripheren Blut < 20 % und kein extramedullärer Befall.

[c] Kriterien für zytogenetisches Ansprechen: vollständig (0% Ph+ Metaphasen) oder teilweise (> 0% – 35%). MCyR (0% – 35%) beinhaltet sowohl vollständige als auch teilweise Remissionen.

[d] Kriterien für gute molekulare Remission (major molecular response): definiert als BCR-ABL/Kontrolltranskripte ≤ 0,1% mittels RQ-PCR im peripheren Blut.

Tabelle 13: Langzeitwirksamkeit von Dasatinib in einer Phase-III-Dosisoptimierungsstudie: Imatinib-resistente oder -intolerante Patienten mit CML in der chronischen Phase[a]

	Beobachtungsdauer mindestens			
	1 Jahr	**2 Jahre**	**5 Jahre**	**7 Jahre**
Gute molekulare Remission (MMR, major molecular response)				
Alle Patienten	NA	37 % (57/154)	44 % (71/160)	46 % (73/160)
Imatinib-resistente Patienten	NA	35 % (41/117)	42 % (50/120)	43 % (51/120)
Imatinib-intolerante Patienten	NA	43 % (16/37)	53 % (21/40)	55 % (22/40)
Progressionsfreies Überleben (PFS, progression-free survival)[b]				
Alle Patienten	90 % (86, 95)	80 % (73, 87)	51 % (41, 60)	42 % (33, 51)
Imatinib-resistente Patienten	88 % (82, 94)	77 % (68, 85)	49 % (39, 59)	39 % (29, 49)
Imatinib-intolerante Patienten	97 % (92, 100)	87 % (76, 99)	56 % (37, 76)	51 % (32, 67)
Gesamtüberleben (OS, overall survival)				
Alle Patienten	96 % (93, 99)	91 % (86, 96)	78 % (72, 85)	65 % (56, 72)
Imatinib-resistente Patienten	94 % (90, 98)	89 % (84, 95)	77 % (69, 85)	63 % (53, 71)
Imatinib-intolerante Patienten	100 % (100, 100)	95 % (88, 100)	82 % (70, 94)	70 % (52, 82)

[a] Ergebnisse bei empfohlener Anfangsdosis 100 mg einmal täglich.

[b] Progression war definiert durch steigende Leukozytenzahlen, Verlust der CHR oder MCyR, ≥ 30 % Anstieg der Ph+ Metaphasen, bestätigte Progression in die akzelerierte Phase/Blastenkrise (AP/BP disease) oder Tod. PFS wurde nach dem Intent-to-treat-Prinzip analysiert und die Patienten wurden hinsichtlich Nebenwirkungen einschließlich der darauffolgenden Therapie nachverfolgt.

Basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung lag der Anteil der mit 100 mg Dasatinib einmal täglich behandelten Patienten, die eine MCyR für 18 Monate aufrechterhielten, bei 93 % (95 % CI: [88 % – 98 %]). Die Wirksamkeit wurde auch bei Patienten mit Intoleranz gegenüber Imatinib untersucht. In dieser Patientenpopulation, die 100 mg einmal täglich erhielt, wurden eine MCyR bei 77 % und eine CCyR bei 67 % der Patienten erzielt.

Studie 2

In der Studie in fortgeschrittenen Stadien der CML und Ph+ ALL war der primäre Endpunkt die MaHR. Insgesamt 611 Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert, die entweder einmal täglich 140 mg oder zweimal täglich 70 mg Dasatinib erhielten. Die mediane Behandlungsdauer lag bei ca. 6 Monaten (Bereich 0,03 – 31 Monate).

Das Dosierungsschema mit einmal täglicher Gabe zeigte hinsichtlich des primären Endpunkts zur Wirksamkeit eine vergleichbare Wirksamkeit (Nichtunterlegenheit) gegenüber dem Schema mit zwei täglichen Dosen (Unterschied in der MaHR 0,8 %; 95 % Konfidenzintervall [-7,1 % – 8,7 %]), jedoch zeigte das Regime mit 140 mg einmal täglich eine bessere Sicherheit und Verträglichkeit. Remissionsraten sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Wirksamkeit von Dasatinib in einer Phase-III-Dosisoptimierungsstudie: CML in fortgeschrittenen Stadien und Ph+ ALL (2-Jahresergebnisse)[a]

	Akzelerierte Phase (n = 158)	**Myeloische Blastenkrise (n = 75)**	**Lymphatische Blastenkrise (n = 33)**	**Ph+ ALL (n = 40)**
MaHR[b] (95 % CI))	66 % (59 – 74)	28 % (18 – 40)	42 % (26 – 61)	38 % (23 – 54)
CHR[b] (95 % CI)	47 % (40 – 56)	17 % (10 – 28)	21 % (9 – 39)	33 % (19 – 49)
NEL[b] (95 % CI)	19 % (13 – 26)	11 % (5 – 20)	21 % (9 – 39)	5 % (1 – 17)
MCyR[c] (95 % CI)	39 % (31 – 47)	28 % (18 – 40)	52 % (34 – 69)	70 % (54 – 83)
CCyR (95 % CI)	32 % (25 – 40)	17 % (10 – 28)	39 % (23 – 58)	50 % (34 – 66)

[a] Ergebnisse bei empfohlener Anfangsdosis 140 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.2).

[b] Kriterien zur hämatologischen Remission (jede Remission nach 4 Wochen bestätigt): gute hämatologische Remission (MaHR, major haematologic response) = komplette hämatologische Remission (CHR, complete haematologic response) + kein Anzeichen einer Leukämie (NEL, no evidence of leukaemia).

CHR: Leukozytenzahl (WBC, white blood cells) ≤ institutsspezifische ULN, ANC ≥ 1 000/mm3, Thrombozyten ≥ 100 000/mm3, keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut, ≤ 5 % Blasten im Knochenmark, < 5 % Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut, < 20 % Basophile im peripheren Blut und kein extramedullärer Befall.

NEL: dieselben Kriterien wie für CHR, aber ANC ≥ 500/mm3 und < 1 000/mm3, oder Thrombozyten ≥ 20 000/mm3 und ≤100 000/mm3.

[c] MCyR beinhaltet sowohl vollständige (0 % Ph+-Metaphasen) als auch teilweise (> 0 % – 35 %) Remissionen. CI = Konfidenzintervall (confidence interval); ULN = obere Grenze des Normbereichs (upper limit of normal range).

Bei Patienten in der akzelerierten Phase der CML, die mit dem Regime 140 mg einmal täglich behandelt wurden, wurden die mediane Dauer der MaHR und das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht und das mediane PFS lag bei 25 Monaten.

Bei Patienten in der myeloischen Blastenkrise der CML, die mit dem Regime 140 mg einmal täglich behandelt wurden, lag die mediane Dauer der MaHR bei 8 Monaten, das mediane PFS lag bei 4 Monaten und das mediane Gesamtüberleben lag bei 8 Monaten. Bei Patienten in der lymphatischen Blastenkrise der CML, die mit dem Regime 140 mg einmal täglich behandelt wurden, lag die mediane Dauer der MaHR bei 5 Monaten, das mediane PFS lag bei 5 Monaten und das mediane Gesamtüberleben lag bei 11 Monaten.

Bei Patienten mit Ph+ ALL, die mit dem Regime 140 mg einmal täglich behandelt wurden, lag die mediane Dauer der MaHR bei 5 Monaten, das mediane PFS lag bei 4 Monaten und das mediane Gesamtüberleben lag bei 7 Monaten.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit CML

Unter 130 Patienten mit CML in der chronischen Phase (CML-CP), die in zwei pädiatrischen Studien behandelt wurden, einer offenen, nicht randomisierten Phase-I-Dosisfindungsstudie und einer offenen, nicht randomisierten Phase-II-Studie, wurden 84 Patienten (ausschließlich aus der Phase-II-Studie) mit CML-CP neu diagnostiziert und 46 Patienten (17 Patienten aus der Phase-I-Studie und 29 Patienten

aus der Phase-II-Studie) waren resistent oder intolerant gegenüber der vorherigen Behandlung mit Imatinib. 97 der 130 Kinder und Jugendlichen mit CML-CP wurden einmal täglich mit Dasatinib Tabletten 60 mg/m2 behandelt (die Höchstdosis für Patienten mit hohem BSA betrug 100 mg einmal täglich). Die Patienten wurden bis zum Fortschreiten der Krankheit oder inakzeptabler Toxizität behandelt.

Die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte waren: vollständiges zytogenetisches Ansprechen (complete cytogenetic response = CCyR), gutes zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response = MCyR) und gutes molekulares Ansprechen (major molecular response = MMR). Ergebnisse werden in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Wirksamkeit von Dasatinib bei Kindern und Jugendlichen mit CML-CP kumulatives Ansprechen über die Zeit bei einer minimalem Beobachtungsdauer

	3 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate
CCyR (95 % CI)				
Neu diagnostiziert (n = 51)[a]	43,1 % (29,3; 57,8)	66,7 % (52,1; 79,2)	96,1 % (86,5; 99,5)	96,1 % (86,5; 99,5)
Vorherige Behandlung mit Imatinib (n = 46)[b]	45,7 % (30,9; 61,0)	71,7 % (56,5; 84,0)	78,3 % (63,6; 89,1)	82,6 % (68,6; 92,2)
MCyR (95 % CI)				
Neu diagnostiziert (n = 51)[a]	60,8 % (46,1; 74,2)	90,2 % (78,6; 96,7)	98,0 % (89,6; 100)	98,0 % (89,6; 100)
Vorherige Behandlung mit Imatinib (n = 46)[b]	60,9 % (45,4; 74,9)	82,6 % (68,6; 92,2)	89,1 % (76,4; 96,4)	89,1 % (76,4; 96,4)
MMR (95 % CI)				
Neu diagnostiziert (n = 51)[a]	7,8 % (2,2; 18,9)	31,4 % (19,1; 45,9)	56,9 % (42,2; 70,7)	74,5 % (60,4; 85,7)
Vorherige Behandlung mit Imatinib (n = 46)[b]	15,2 % (6,3; 28,9)	26,1 % (14,3; 41,1)	39,1 % (25,1; 54,6)	52,2 % (36,9; 67,1)

[a] Patienten aus der Phase-II-Studie bei Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostizierter CML-CP, die Tabletten zum Einnehmen erhalten.

[b] Patienten aus der Phase-I- und Phase-II-Studie bei Kindern und Jugendlichen mit Imatinib-resistenter oder intoleranter CML-CP, die Tabletten zum Einnehmen erhalten.

In der Phase-I-Studie bei Kindern und Jugendlichen betrug die mediane Dauer des PFS nach mindestens 7 Jahren Beobachtungsdauer bei den 17 Patienten mit Imatinib-resistenter oder intoleranter CML-CP 53,6 Monate und die OS-Rate lag bei 82,4 %.
In der Phase-II-Studie bei Kindern und Jugendlichen, in der die Tablettenformulierung gegeben wurde, betrug die geschätzte PFS-Rate nach 24-Monaten bei den 51 Patienten mit neu diagnostizierter CML-CP 94,0 % (82,6; 98,0) und 81,7 % (61,4; 92,0) bei den 29 Patienten mit Imatinib-resistenter/intoleranter CML-CP. Nach einer Beobachtungsdauer von 24 Monaten betrug das Gesamtüberleben (OS) bei neu diagnostizierten Patienten 100 % und 96,6 % bei Imatinib-resistenten oder intoleranten Patienten.
In der Phase-II-Studie bei Kindern und Jugendlichen erlitten 1 neu diagnostizierter Patient und 2 Imatinib-resistente oder intolerante Patienten einen Progress zur CML-Blastenkrise.
33 neu diagnostizierte Kinder und Jugendliche mit CML-CP erhielten DASATINIB Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in einer Dosis von 72 mg/m^2. Diese Dosis entspricht einer um 30 %

geringeren Exposition verglichen mit der empfohlenen Dosis (siehe Abschnitt 5.2. der Fachinformation für Dasatinib Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen). Nach 12 Monaten betrug bei diesen Patienten die komplette zytogenetische Remission (CCyR): 87,9 % [95 % CI: (71,8 – 96,6)] und die gute molekulare Remission (MMR): 45,5 % [95 % CI: (28,1 – 63,6)].
Unter den mit Dasatinib behandelten Kindern und Jugendlichen mit CML-CP, die zuvor mit Imatinib behandelt wurden, wurden am Ende der Behandlung folgende Mutationen festgestellt: T315A, E255K und F317L. Allerdings wurden E255K und F317L auch bereits vor Behandlungsbeginn festgestellt. Bei neu diagnostizierten CML-CP-Patienten wurden am Ende der Behandlung keine Mutationen festgestellt.

Kinder und Jugendliche mit ALL
Die Wirksamkeit von Dasatinib in Kombination mit Chemotherapie wurde in einer pivotalen Studie an Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostizierter Ph+ ALL mit einem Alter ab einem Jahr untersucht.
In dieser multizentrischen, historisch-kontrollierten Phase-II-Studie von Dasatinib zusätzlich zur Standard-Chemotherapie wurden 106 Kinder und Jugendliche mit neu diagnostizierter Ph+ ALL, darunter 104 Patienten mit bestätigter Ph+ ALL, mit Dasatinib in einer Tagesdosis von 60 mg/m^2 in Kombination mit Chemotherapie in einem kontinuierlichen Dosierungsschema über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten behandelt. 82 Patienten erhielten ausschließlich Dasatinib-Filmtabletten und 24 Patienten erhielten mindestens einmal Dasatinib Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Von den 24 Patienten erhielten 8 Patienten ausschließlich Dasatinib Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Das Backbone-Chemotherapie-Regime war das gleiche wie in der AIEOP-BFM-ALL-2000-Studie (chemotherapeutisches Standard-Multi-Agent-Chemotherapie-Protokoll). Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren das Ereignisfreie-Überleben (event-free survival = EFS) nach 3 Jahren, welches bei 65,5 % (55,5; 73,7) lag.
Die durch Ig/TCR-Umlagerung ermittelte minimale Resterkrankung (minimal residual disease = MRD) am Ende der Konsolidierung betrug bei allen behandelten Patienten 71,7 %. Als diese Rate auf den 85 Patienten mit auswertbaren Ig/TCR-Bewertungen beruhte, lag die Schätzung bei 89,4 %. Die MRD-Negativitätsraten am Ende der Induktion und der Konsolidierung, gemessen anhand von Durchflusszytometrie, betrugen 66,0 % bzw. 84,0 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Dasatinib wurde an 229 gesunden erwachsenen Probanden und an 84 Patienten untersucht.

Resorption
Dasatinib wird im Patienten nach der Einnahme rasch resorbiert, mit maximalen Konzentrationen nach 0,5 – 3 Stunden. Nach oraler Gabe ist der Anstieg der mittleren Exposition (AUC_T) in etwa proportional zur Dosiszunahme bei Dosierungen zwischen 25 mg und 120 mg zweimal täglich. Im Patienten betrug die mittlere terminale Halbwertszeit von Dasatinib zirka 5 – 6 Stunden.

Bei gesunden Probanden, denen 30 Minuten nach einer stark fetthaltigen Mahlzeit eine 100 mg-Dosis Dasatinib gegeben wurde, zeigte sich eine Zunahme der mittleren AUC von Dasatinib um 14 %. Eine fettarme Mahlzeit 30 Minuten vor der Einnahme von Dasatinib resultierte in 21 % Zunahme der mittleren AUC von Dasatinib. Die beobachteten Auswirkungen der Mahlzeiten stellen keine klinisch relevante Änderung der Exposition dar. Die Variabilität der Dasatinib-Exposition ist unter nüchternen Bedingungen höher (47 % CV) als unter Einnahme fettarmer (39 % CV) bzw fettreicher Mahlzeiten (32 % CV). Aus den PK-Analysewerten der Patientenpopulation wurde abgeleitet, dass die Variabilität der Dasatinib-Exposition hauptsächlich auf Schwankungen der Bioverfügbarkeit zwischen den einzelnen Ereignissen (44 % CV) und in geringerem Maße auf Schwankungen der Bioverfügbarkeit zwischen den einzelnen

Individuen und der Variabilität der Clearance (30 % bzw. 32 % CV) zurückzuführen ist. Es wird nicht erwartet, dass die zufällige Variabilität der Exposition zwischen den Ereignissen die kumulative Exposition und die Wirksamkeit oder Sicherheit beeinträchtigt.

Verteilung
Bei Patienten hat Dasatinib ein großes scheinbares Verteilungsvolumen (2.505 l), Variationskoeffizient (CV % 93 %), was darauf hindeutet, dass das Arzneimittel überwiegend im Extravasalraum verteilt ist. Bei klinisch relevanten Konzentrationen von Dasatinib betrug die Bindung an Plasmaproteine etwa 96 %, basierend auf in-vitro-Experimenten.

Biotransformation
Dasatinib wird im Menschen sehr stark metabolisiert, wobei mehrere Enzyme an der Entstehung der Metaboliten beteiligt sind. In gesunden Probanden, denen 100 mg 14C-markiertes Dasatinib gegeben wurde, bestand die zirkulierende Radioaktivität im Plasma zu 29 % aus unverändertem Dasatinib. Die Plasmakonzentration und die gemessene In-vitro-Aktivität lassen darauf schließen, dass Metaboliten von Dasatinib wahrscheinlich keine entscheidende Rolle bei der beschriebenen Pharmakologie des Arzneimittels spielen. CYP3A4 ist ein Hauptenzym, das für die Metabolisierung von Dasatinib verantwortlich ist.

Elimination
Die mittlere terminale Halbwertzeit von Dasatinib beträgt 3 bis 5 Stunden. Die mittlere scheinbare orale Clearance beträgt 363,8 l/h (CV % 81,3 %).

Ausscheidung vorrangig in den Fäzes, meist als Metaboliten. Nach Einnahme einer oralen Einzeldosis von ^{14}C-markiertem Dasatinib waren etwa 89 % der Dosis innerhalb von 10 Tagen abgebaut, wobei 4 % bzw. 85 % der Radioaktivität in Urin und Fäzes wiedergefunden wurden. Unverändertes Dasatinib machte etwa 0,1 % bzw. 19 % der Dosis im Urin und Fäzes aus; der Rest der Dosis lag in Form von Metaboliten vor.

Leber- und Nierenfunktionsstörung
Die Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Dasatinib nach Gabe einer Einzeldosis wurde bei 8 Probanden mit mäßiger Leberfunktionsstörung, die eine Dosis von 50 mg erhielten, und bei 5 Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung, die eine Dosis von 20 mg erhielten, im Vergleich zu entsprechenden gesunden Probanden, die eine Dosis von 70 mg erhielten, untersucht. Bei Probanden mit mäßiger Leberfunktionsstörung waren die mittlere C_{max} und die AUC von Dasatinib, angepasst an die Dosis von 70 mg, im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion um 47 % bzw. 8 % verringert. Bei Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung waren die mittlere C_{max} und die AUC, angepasst an die Dosis von 70 mg, im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion um 43 % bzw. 28 % verringert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Dasatinib und seine Metaboliten werden in minimalem Ausmaß über die Nieren ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik von Dasatinib wurde bei 104 Kindern und Jugendlichen mit Leukämie oder soliden Tumoren untersucht (72 Patienten erhielten die Tablettenformulierung und 32 Patienten erhielten das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen).
In einer pädiatrischen Pharmakokinetik-Studie war die Dosis-normalisierte Dasatinib-Exposition (C_{avg}, C_{min} und C_{max}) zwischen 21 Patienten mit CP-CML und 16 Patienten mit Ph+ ALL ähnlich.
Die Pharmakokinetik der Tablettenformulierung von Dasatinib wurde bei 72 Kindern und Jugendlichen mit rezidivierender oder refraktärer Leukämie oder soliden Tumoren bei oralen Dosen im Bereich von

60 bis 120 mg/m^2 einmal täglich und von 50 bis 110 mg/m^2 zweimal täglich untersucht. Die Daten von 2 Studien wurden gepoolt und zeigten, dass Dasatinib schnell absorbiert wurde. Über alle Dosisstufen und Altersgruppen hinweg lag die beobachtete mittlere T_{max} zwischen 0,5 und 6 Stunden und die mittlere Halbwertszeit zwischen 2 bis 5 Stunden. Die Dasatinib-PK zeigte, dass bei Kindern und Jugendlichen eine Dosisproportionalität mit einer dosisabhängigen Zunahme der Exposition beobachtet wurde. Es gab keinen signifikanten Unterschied der Dasatinib-PK zwischen Kindern und Jugendlichen. Die geometrischen Mittelwerte von dosis-normalisiertem Dasatinib C_{max}, AUC (0-T) und AUC (INF) schienen bei Kindern und Jugendlichen bei unterschiedlichen Dosierungen ähnlich zu sein. Eine PPK-Modell-basierte Simulation prognostizierte, dass die in Abschnitt 4.2 beschriebene körpergewichtsbasierte Dosisempfehlung für Tabletten eine ähnliche Exposition wie bei einer Tablettendosis von 60 mg/m^2 erwarten lässt. Diese Daten sollten berücksichtigt werden, wenn Patienten von den Tabletten zum Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen oder umgekehrt wechseln wollen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das präklinische Sicherheitsprofil von Dasatinib wurde in einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien an Mäusen, Ratten, Affen und Kaninchen untersucht.
Toxizitäten zeigten sich primär im Gastrointestinaltrakt sowie im hämatopoetischen und im lymphatischen System. Die gastrointestinale Toxizität war bei Ratten und Affen dosislimitierend, da der Darm ein stetiges Zielorgan war. Bei Ratten ging ein minimaler bis leichter Abfall der Erythrozytenwerte mit Knochenmarkveränderungen einher; ähnliche Veränderungen wurden mit geringerer Häufigkeit bei Affen beobachtet. Eine lymphoide Toxizität bei Ratten bestand aus lymphoider Depletion in Lymphknoten, Milz und Thymus sowie reduziertem Gewicht der Lymphorgane. Veränderungen im Gastrointestinaltrakt, hämatopoetischen und lymphatischen System waren nach Einstellung der Behandlung reversibel.

Bei Affen, die bis zu 9 Monate lang behandelt wurden, zeigten sich renale Veränderungen, die sich auf eine Zunahme der natürlichen Mineralisierung der Nieren beschränkten. Kutane Hämorrhagien wurden in einer akuten Studie nach oraler Einfachdosierung bei Affen beobachtet, traten aber in Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe weder bei Affen noch bei Ratten auf. Bei Ratten hemmte Dasatinib die Thrombozytenaggregation *in-vitro* und verlängerte die Blutungsdauer der Kutikula *in-vivo*, induzierte aber keine spontanen Hämorrhagien. Die *In-vitro*-Aktivität von Dasatinib in hERG- und Purkinje-Faser-Assays ließ auf eine mögliche Verlängerung der kardialen ventrikulären Repolarisation (QT-Intervall) schließen. In einer *In-vivo*-Einzeldosisstudie an Affen, die bei Bewusstsein telemetrisch überwacht wurden, zeigten sich jedoch keine Veränderungen des QT-Intervalls oder des EKG-Kurvenverlaufes.

Dasatinib erwies sich im *In-vitro*-Bakterien-Zelltest (Ames-Test) als nicht mutagen und zeigte in einer *In-vivo*-Rattenmikronukleus-Studie kein genotoxisches Potential. Dasatinib erwies sich *in-vitro* an sich teilenden Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO, Chinese Hamster Ovary) als klastogen.

In einer konventionellen Studie bei Ratten zur Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung beeinträchtigte Dasatinib die männliche oder weibliche Fertilität nicht, aber induzierte bei Dosierungen ähnlich der Exposition bei humantherapeutischer Anwendung Embryonenletalität. In Studien zur embryofötalen Entwicklung verursachte Dasatinib bei Ratten ebenfalls eine Embryonensterblichkeit in Verbindung mit einer verminderten Wurfgröße sowie sowohl bei Ratten als auch Kaninchen fetale Skelettveränderungen. Diese Auswirkungen traten bei Dosierungen auf, die keine maternale Toxizität hervorriefen, was darauf hinweist, dass Dasatinib ein selektives Reproduktionstoxikon von der Nidation bis zum Abschluss der Organogenese ist.

Bei Mäusen führte Dasatinib zu Immunsuppression, die dosisabhängig war und durch Dosisreduktion und/oder Modifikation des Dosierungsschemas effektiv behandelt werden konnte. Dasatinib zeigte in einem *In-vitro*-neutral-red-uptake-Phototoxizitätstest in Mausfibroblasten ein phototoxisches Potential. Nach oraler Einmalgabe an weibliche Nacktmäuse bei Expositionen bis zum 3-fachen der humanen Exposition nach Verabreichung der empfohlenen therapeutischen Dosis (basierend auf der AUC) wurde Dasatinib *in-vivo* als nicht-phototoxisch angesehen.

In einer zweijährigen Karzinogenitätsstudie bei Ratten erhielten die Tiere orale Dasatinib-Dosen von 0,3, 1 und 3 mg/kg/Tag. Bei der höchsten Dosis wurde eine Exposition im Plasmaspiegel (AUC) festgestellt, die der Exposition beim Menschen bei der empfohlenen Anfangsdosis von 100 mg bis 140 mg täglich entspricht. Es wurde ein statistisch relevanter Anstieg des kombinierten Auftretens von Plattenepithelkarzinom und Uterus- und Zervixpapillom bei hochdosierten weiblichen Tieren und Prostataadenom bei niedrig dosierten männlichen Tieren festgestellt. Die Bedeutung der Ergebnisse aus der Karzinogenitätsstudie bei Ratten für Menschen ist nicht bekannt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (Typ 101 und 102)
Croscarmellose-Natrium
Hyprolose (MW 80,000)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:
Lactose-Monohydrat
Hypromellose (15 mPas)
Titandioxid (E 171)
Triacetin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC/Al Blister oder HDPE-Flasche mit einem kindersicheren Polypropylen (PP)-Verschluss

Dasatinib Heumann 20 mg, Dasatinib Heumann 50 mg und Dasatinib Heumann 70 mg Filmtabletten
OPA/Al/PVC/Al-Blister: Packungen mit 56 oder 60 Filmtabletten oder mit 56 x 1 oder 60 x 1 Filmtabletten in Einzeldosisblistern.
HDPE-Flasche: Packungen mit 60 Filmtabletten.

Dasatinib Heumann 80 mg und Dasatinib Heumann 140 mg Filmtabletten
OPA/Al/PVC/Al-Blister: Packungen mit 30 Filmtabletten oder mit 30 x 1 Filmtabletten in Einzeldosisblistern.
HDPE-Flasche: Packungen mit 30 Filmtabletten.

Dasatinib Heumann 100 mg Filmtabletten
OPA/Al/PVC/Al-Blister: Packungen mit 30, 60 oder 120 Filmtabletten oder mit 30 x 1 Filmtabletten in Einzeldosisblistern.
HDPE-Flasche: Packungen mit 30 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Filmtabletten bestehen aus einem Tablettenkern, der mit einem Film überzogen ist, um eine Exposition des medizinischen Fachpersonals mit dem Wirkstoff zu vermeiden. Falls die Filmtabletten versehentlich zerdrückt wurden oder zerbrochen sind, wird empfohlen, bei der sachgerechten Entsorgung Latex- oder Nitril-Handschuhe zu verwenden, um das Risiko eines Hautkontakts zu minimieren.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassungen

HEUMANN PHARMA
GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:
Heunet Pharma GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummern

Dasatinib Heumann 20 mg:	2205987.00.00
Dasatinib Heumann 50 mg:	2205988.00.00
Dasatinib Heumann 70 mg:	2205989.00.00

Dasatinib Heumann 80 mg:	2205990.00.00
Dasatinib Heumann 100 mg:	2205991.00.00
Dasatinib Heumann 140 mg:	2205992.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen

Datum der Erteilung der Zulassungen: 09. April 2021

10. Stand der Information

10/2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig