ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dasatinib G.L. Pharma 20 mg-Filmtabletten
Dasatinib G.L. Pharma 50 mg-Filmtabletten
Dasatinib G.L. Pharma 70 mg-Filmtabletten
Dasatinib G.L. Pharma 80 mg-Filmtabletten
Dasatinib G.L. Pharma 100 mg-Filmtabletten
Dasatinib G.L. Pharma 140 mg-Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dasatinib G.L. Pharma 20 mg-Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 20 mg Dasatinib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
1 Filmtablette enthält 27 mg Lactose-Monohydrat und Spuren von Natrium.

Dasatinib G.L. Pharma 50 mg-Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 50 mg Dasatinib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
1 Filmtablette enthält 67,5 mg Lactose-Monohydrat und Spuren von Natrium.

Dasatinib G.L. Pharma 70 mg-Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 70 mg Dasatinib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
1 Filmtablette enthält 94,5 mg Lactose-Monohydrat und Spuren von Natrium.

Dasatinib G.L. Pharma 80 mg-Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 80 mg Dasatinib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
1 Filmtablette enthält 108 mg Lactose-Monohydrat und Spuren von Natrium.

Dasatinib G.L. Pharma 100 mg-Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 100 mg Dasatinib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
1 Filmtablette enthält 135 mg Lactose-Monohydrat und Spuren von Natrium.

Dasatinib G.L. Pharma 140 mg-Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 140 mg Dasatinib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
1 Filmtablette enthält 189 mg Lactose-Monohydrat und Spuren von Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Dasatinib G.L. Pharma 20 mg-Filmtabletten

Weiß bis gebrochen weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „DAS“ auf der einen und „20“ auf der anderen Seite.

Dasatinib G.L. Pharma 50 mg-Filmtabletten

Weiß bis gebrochen weiß, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „DAS“ auf der einen und „50“ auf der anderen Seite.

Dasatinib G.L. Pharma 70 mg-Filmtabletten

Weiß bis gebrochen weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „DAS“ auf der einen und „70“ auf der anderen Seite.

Dasatinib G.L. Pharma 80 mg-Filmtabletten

Weiß bis gebrochen weiß, dreieckig, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „DAS“ auf der einen und „80“ auf der anderen Seite.

Dasatinib G.L. Pharma 100 mg-Filmtabletten

Weiß bis gebrochen weiß, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „DAS“ auf der einen und „100“ auf der anderen Seite.

Dasatinib G.L. Pharma 140 mg-Filmtabletten

Weiß bis gebrochen weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „DAS“ auf der einen und „140“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dasatinib G.L. Pharma ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit:

- Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) akuter lymphatischer Leukämie (ALL).

Dasatinib G.L. Pharma ist angezeigt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit:

- 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 bei Ph+ ALL beträgt 140 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche (Ph+ ALL)

Die Dosierung für Kinder und Jugendliche erfolgt körperlsgewichtsbasiert (siehe Tabelle 1). Dasatinib wird einmal täglich oral verabreicht. Die Dosis ist alle 3 Monate oder häufiger, falls notwendig, aufgrund von Veränderungen des Körpergewichts nachzuberechnen. Die Filmtabletten werden nicht für Patienten empfohlen, die weniger als 10 kg wiegen. Für diese Patienten sind alternative Darreichungsformen zu verwenden. 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 G.L. Pharma vor.

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

Tabelle 1: Dosierung von Dasatinib G.L. Pharma-Filmtabletten für Kinder und Jugendliche mit 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 45 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 sind alternative Darreichungsformen zu verwenden.

Dauer der Behandlung

In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Dasatinib bei Erwachsenen mit Ph+ ALL 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 G.L. Pharma als 20 mg-, 50 mg-, 70 mg-, 80 mg-, 100 mg- und 140 mg-Filmtabletten. Ist die Einnahme von Tabletten nicht möglich sind alternative Darreichungsformen zu verwenden. Je nach Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit wird eine Steigerung oder Reduzierung der Dosis empfohlen.

Commented [NA1]: Alternativer Vorschlag: "Ist die Einnahme von Tabletten nicht möglich sind alternative Darreichungsformen zu verwenden."

Dosissteigerung

In klinischen Studien an erwachsenen Patienten mit Ph+ ALL wurde eine Dosissteigerung auf 180 mg einmal täglich für Patienten zugelassen, die auf die empfohlene Initialdosis weder hämatologisch noch zytogenetisch ansprachen.

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 2 zusammengefasst. Richtlinien für Kinder und Jugendliche mit Ph+ ALL, die in Kombination mit Chemotherapie behandelt werden, sind in einem separaten Abschnitt nach der Tabelle angeführt.

Tabelle 2: Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie bei Erwachsenen

Erwachsene mit Ph+ ALL (Initialdosis 140 mg einmal täglich)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l und/oder Thrombozyten < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 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 10⁹/l und Thrombozyten ≥ 20 x 10⁹/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, Dosisescalation auf 180 mg einmal täglich erwägen.
---	--	---

ANC: absolute Neutrophilenzahl

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, ist die Behandlung mit Dasatinib G.L. Pharma zu unterbrechen und mit derselben Dosis wieder aufzunehmen, sobald der nächste Behandlungsblock beginnt. Wenn die Neutropenie und/oder Thrombozytopenie fortbesteht und der nächste Behandlungsblock um weitere 7 Tage verzögert wird, ist eine Beurteilung des Knochenmarks durchzuführen, um die Zellularität und den Prozentsatz der Blasten zu bestimmen. Wenn die Zellularität des Knochenmarks < 10% beträgt, ist die Behandlung mit Dasatinib G.L. Pharma zu unterbrechen, bis ANC > 500/μl (0,5 x 10⁹/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 G.L. Pharma 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, ist die Behandlung anschließend mit der ursprünglichen Dosis fortzusetzen. Wenn eine Nebenwirkung erneut aufgetreten ist, ist die Dosis zu reduzieren. 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 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. Falls erforderlich hat bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL mit nicht-hämatologischen Nebenwirkungen eine Dosisreduktion entsprechend den oben beschriebenen Empfehlungen für hämatologische Nebenwirkungen zu 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, ist ein Behandlungszyklus mit Diuretika oder Kortikosteroiden oder beidem gleichzeitig in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Nach Besserung der ersten Episode kann 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 G.L. Pharma ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn möglich, ist eine alternative Begleitmedikation ohne oder mit einem minimalen Enzymhemmungspotenzial auszuwählen. Wenn Dasatinib G.L. Pharma mit einem starken CYP3A4-Inhibitor verabreicht werden muss, ist eine Dosisreduzierung in Betracht zu ziehen:

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

Bei Patienten, die Dasatinib G.L. Pharma 60 mg oder 40 mg täglich einnehmen, ist in Erwägung zu ziehen, die Dasatinib-Dosis zu unterbrechen bis der CYP3A4-Inhibitor abgesetzt wird, oder auf eine alternative Darreichungsform mit einer niedrigeren Dosis zu wechseln. Nach Absetzen des Inhibitors ist eine Auswaschphase von etwa 1 Woche vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Dasatinib G.L. Pharma einzuhalten.

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 G.L. Pharma nach Dosisreduktion nicht vertragen wird, muss entweder der starke CYP3A4-Inhibitor abgesetzt oder die Behandlung mit Dasatinib G.L. Pharma unterbrochen werden, bis der Inhibitor abgesetzt wird. Nach Absetzen des Inhibitors ist eine Auswaschphase von etwa 1 Woche vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Dasatinib G.L. Pharma einzuhalten.

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 G.L. Pharma geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden keine klinischen Studien mit Dasatinib durchgeführt. 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

Zum Einnehmen.

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 dürfen nicht dispergiert werden, da die Exposition bei Patienten, die eine dispergierte Tablette erhalten, geringer ist als bei Patienten, die eine ganze Tablette schlucken.

Dasatinib G.L. Pharma kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden und ist immer entweder morgens oder abends einzunehmen. Dasatinib G.L. Pharma 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 wird die gleichzeitige Anwendung eines potenten CYP3A4-Inhibitors bei Patienten, die Dasatinib erhalten, nicht empfohlen (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 sind für Patienten, die Dasatinib erhalten, alternative Arzneimittel mit einem geringeren CYP3A4-Induktionspotenzial zu wählen (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(H₂)-Antagonisten (z.B. Famotidin), Protonenpumpeninhibitor (z.B. Omeprazol) oder Aluminiumhydroxid/Magnesiumhydroxid kann die Dasatinib-Exposition reduzieren. Daher wird die Anwendung von H₂-Antagonisten und Protonenpumpeninhibitoren nicht empfohlen, und Aluminiumhydroxid-/Magnesiumhydroxid-Präparate sind bis 2 Stunden vor und ab 2 Stunden nach der Anwendung von Dasatinib zu verabreichen (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 Abschnitte 4.2 und 5.2). Aufgrund von Limitierungen dieser

klinischen Studie ist Vorsicht geboten, wenn Dasatinib bei Patienten mit Leberfunktionsstörung angewendet wird.

Wichtige Nebenwirkungen

Myelosuppression

Die Behandlung mit Dasatinib wird mit Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie in Verbindung gebracht. Deren Auftreten ist früher und häufiger bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien eines anderen Anwendungsgebietes oder mit Ph+ ALL als in der chronischen Phase eines anderen Anwendungsgebietes. Bei erwachsenen Patienten in der fortgeschrittenen Phase eines anderen Anwendungsgebietes oder mit Ph+ ALL, die mit Dasatinib als Monotherapie behandelt werden, ist in den ersten zwei Monaten ein komplettes Blutbild wöchentlich und anschließend einmal im Monat oder nach klinischer Indikation zu erstellen. Bei erwachsenen Patienten und Kindern und Jugendlichen in der chronischen Phase eines anderen Anwendungsgebietes ist in den ersten 12 Wochen alle 2 Wochen ein komplettes Blutbild zu erstellen, 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, ist vor Beginn jeder Chemotherapie und je nach klinischer Indikation ein komplettes Blutbild zu erstellen. Während der Konsolidierungsblöcke der Chemotherapie ist alle zwei Tage bis zur Genesung ein komplettes Blutbild zu erstellen (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 in der chronischen Phase eines anderen Anwendungsgebietes (n = 548) traten bei 5 Patienten (1%) unter Dasatinib Blutungen vom Grad 3 oder 4 auf. Bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien eines anderen Anwendungsgebietes, die die empfohlene Dasatinib-Dosis 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 eines anderen Anwendungsgebietes 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 eines anderen Anwendungsgebietes 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 Dasatinib-Behandlung 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 eines anderen Anwendungsgebietes wurde bei neu diagnostizierten Patienten in der chronischen Phase 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 in der chronischen Phase eines anderen Anwendungsgebietes trat bei 32 Patienten (6%), die Dasatinib in der empfohlenen Dosierung erhielten (n = 548), eine schwerwiegende Flüssigkeitsretention auf. In klinischen Studien mit Patienten in der fortgeschrittenen Phase eines anderen Anwendungsgebietes 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, ist eine Thorax-Röntgenkontrolle durchzuführen. 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 ist das Auftreten von Pleuraerguss, Dyspnoe, Husten, Perikarderguss und kongestiver Herzinsuffizienz wahrscheinlicher als bei jüngeren Patienten, daher sind sie engmaschig zu überwachen. 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 Dasatinib-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dabei war PAH nach Behandlungsbeginn bis einschließlich nach mehr als einem Jahr Behandlung mit Dasatinib aufgetreten.

Die Patienten sind vor Beginn einer Behandlung mit Dasatinib auf Symptome einer zugrundeliegenden kardiopulmonalen Erkrankung zu untersuchen. Bei jedem Patienten, der Symptome einer Herzerkrankung aufweist, ist zu Behandlungsbeginn eine Echokardiographie durchzuführen, 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, sind hinsichtlich häufiger Ursachen, einschließlich Pleuraerguss, Lungenödem, Anämie oder Lungeninfiltration, zu untersuchen. In Übereinstimmung mit den Empfehlungen zum Behandlungsmanagement von nicht-hämatologischen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.2) ist die Dasatinib-Dosis zu reduzieren oder die Behandlung während dieser Untersuchung zu unterbrechen. Wenn keine Erklärung gefunden werden kann oder durch die Dosisreduktion oder Unterbrechung keine Besserung eintritt, ist die Diagnose PAH in Betracht zu ziehen. Die Diagnose ist anhand der Standardrichtlinien zu stellen. Wenn sich PAH bestätigt, ist Dasatinib dauerhaft abzusetzen. Nachfolgeuntersuchungen sind gemäß den Standardrichtlinien durchzuführen. 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 eines anderen Anwendungsgebietes bei neu diagnostizierten Patienten 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 (herzfrequenz-korrigiertes 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 ist bei Patienten, bei denen eine QTc-Verlängerung aufgetreten ist oder auftreten kann, mit Vorsicht anzuwenden. 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 ist vor der Anwendung von Dasatinib zu korrigieren.

Kardiale Nebenwirkungen

Dasatinib wurde in einer randomisierten klinischen Studie bei 519 neu diagnostizierten Patienten in der chronischen Phase eines anderen Anwendungsgebietes untersucht, in der 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), sind sorgfältig auf klinische Anzeichen einer kardialen Dysfunktion wie Brustkorbschmerz, Atemnot und Diaphoresis zu überwachen.

Falls sich derartige klinische Symptome entwickeln, wird den Ärzten empfohlen, die Anwendung von Dasatinib zu unterbrechen und die Notwendigkeit einer alternativen Behandlung zu erwägen. Nach Abklingen der Nebenwirkungen hat vor der Wiederaufnahme der Behandlung mit Dasatinib eine funktionelle Beurteilung zu erfolgen. Die Behandlung mit Dasatinib kann bei leichten/mäßigen Nebenwirkungen ($\leq$ Grad 2) mit der ursprünglichen Dosis und bei schweren Nebenwirkungen ($\geq$ Grad 3) mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2). Patienten, die die Behandlung fortsetzen, sind periodisch zu überwachen.

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, ist die Behandlung mit Dasatinib abzubrechen und die TMA, einschließlich der ADAMTS13-Aktivität und anti-ADAMTS13-Antikörper, sorgfältig zu überprüfen. Wenn anti-ADAMTS13-Antikörper in Verbindung mit einer niedrigen ADAMTS13-Aktivität erhöht sind, soll 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 sind vor Beginn der Behandlung mit Dasatinib auf eine HBV-Infektion hin zu untersuchen. Vor Einleitung der Behandlung bei Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie (einschließlich jener mit aktiver Erkrankung) sind Experten für Lebererkrankungen und für die Behandlung von Hepatitis B zurate zu ziehen; dies hat auch bei Patienten zu erfolgen, die während der Behandlung positiv auf eine HBV-Infektion getestet werden. HBV-Träger, die mit Dasatinib behandelt werden, sind während der Behandlung und über einige Monate nach

Ende der Therapie engmaschig bezüglich der Symptome einer aktiven HBV-Infektion zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

Auswirkungen auf Wachstum und Entwicklung bei Kindern und Jugendlichen

In pädiatrischen Studien mit Dasatinib in einem anderen Anwendungsgebiet bei Imatinib-resistenten/-intoleranten Kindern und Jugendlichen in der chronischen Phase und bei nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen in der chronischen Phase 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 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.

Lactose

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

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) 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 wird die gleichzeitige systemische Anwendung eines potenten CYP3A4-Inhibitors bei Patienten, die Dasatinib erhalten, nicht empfohlen (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 Potenzial 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, sind alternative Arzneimittel mit geringerem Enzyminduktionspotenzial zu verwenden. 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 H₂-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 Dasatinib-Einzeldosis 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, ist statt H₂-Antagonisten oder Protonenpumpeninhibitoren die Verwendung von Antazida in Betracht zu ziehen (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 Dasatinib-Einzeldosis um 55% und die C_{max} um 58% reduziert. Wenn aber Antazida 2 Stunden vor einer Dasatinib-Einzeldosis 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 sind 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 anzuwenden (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 Fötus haben. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Dasatinib G.L. Pharma wird während einer Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Zustand der Patientin erfordert eine Behandlung mit Dasatinib. Bei einer

Einnahme von Dasatinib G.L. Pharma während der Schwangerschaft muss die Patientin über die potenziellen Risiken für den Fötus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es gibt nur unzureichende/ingeschränkte 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. Es wird empfohlen, während der Behandlung mit Dasatinib G.L. Pharma das Stillen einzustellen.

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 haben männliche Patienten im zeugungsfähigen Alter über die möglichen Auswirkungen von Dasatinib G.L. Pharma auf die Fruchtbarkeit zu beraten. Diese Beratung kann die Überlegung einer Spermakonservierung beinhalten.

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

Dasatinib 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 Lenken 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 neu diagnostizierte erwachsene Patienten in der chronischen Phase eines anderen Anwendungsgebietes, 2.388 erwachsene Imatinib-resistente oder -intolerante Patienten in der chronischen oder fortgeschrittenen Phase eines anderen Anwendungsgebietes oder Ph+ ALL und 188 Kinder und Jugendliche. Bei den 2.712 erwachsenen Patienten in der chronischen oder fortgeschrittenen Phase eines anderen Anwendungsgebietes oder Ph+ ALL betrug die mediane Therapiedauer 19,2 Monate (Bereich 0 bis 93,2 Monate).

In einer randomisierten Studie bei neu diagnostizierten Patienten in der chronischen Phase eines anderen Anwendungsgebietes betrug die mediane Therapiedauer etwa 60 Monate. Die mediane Therapiedauer betrug bei 1.618 erwachsenen Patienten in der chronischen Phase eines anderen Anwendungsgebietes 29 Monate (Bereich 0 bis 92,9 Monate). Die mediane Therapiedauer bei 1.094 erwachsenen Patienten in der fortgeschrittenen Phase eines anderen Anwendungsgebietes 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 in der chronischen Phase eines anderen Anwendungsgebietes, 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 in der chronischen Phase eines anderen Anwendungsgebietes 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 in der chronischen Phase eines anderen Anwendungsgebietes 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 3). Diese Reaktionen werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit angeführt.

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
Sehr selten:	< 1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nach Markteinführung nicht abschätzbar

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
<i>Sehr häufig</i>	Infektionen (dazu gehören bakterielle, virale, mykotische und nicht spezifizierte Infektionen)
<i>Häufig</i>	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)
<i>Nicht bekannt</i>	Hepatitis-B-Reaktivierung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
<i>Sehr häufig</i>	Myelosuppression (einschließlich Anämie, Neutropenie)
<i>Häufig</i>	Febrile Neutropenie
<i>Gelegentlich</i>	Lymphadenopathie, Lymphopenie
<i>Selten</i>	Aplasie der roten Zelllinie
Erkrankungen des Immunsystems	
<i>Gelegentlich</i>	Überempfindlichkeit (einschließlich Erythema nodosum)
<i>Selten</i>	Anaphylaktischer Schock
Endokrine Erkrankungen	
<i>Gelegentlich</i>	Hypothyreose
<i>Selten</i>	Hyperthyreose, Thyreoiditis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
<i>Häufig</i>	Appetitstörungen ^a , Hyperurikämie
<i>Gelegentlich</i>	Tumorlysesyndrom, Dehydratation, Hypalbuminämie, Hypercholesterinämie
<i>Selten</i>	Diabetes mellitus
Psychiatrische Erkrankungen	
<i>Häufig</i>	Depression, Schlaflosigkeit

<i>Gelegentlich</i>	Angst, Verwirrheitszustand, Affektlabilität, verminderte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>Sehr häufig</i>	Kopfschmerz
<i>Häufig</i>	Neuropathie (einschließlich peripherer Neuropathie), Benommenheit, Dysgeusie, Somnolenz
<i>Gelegentlich</i>	ZNS-Blutungen* ^b , Synkope, Tremor, Amnesie, Gleichgewichtsstörung
<i>Selten</i>	Zerebrovaskulärer Insult, transitorische ischämische Attacken, Krampfanfälle, Optikusneuritis, Fazialisparese, Demenz, Ataxie
Augenerkrankungen	
<i>Häufig</i>	Sehstörungen (dazu gehören beeinträchtigt Sehvermögen, unscharfes Sehen und reduzierte Sehschärfe), trockene Augen
<i>Gelegentlich</i>	Beeinträchtigung des Sehvermögens, Bindehautentzündung, Photophobie, erhöhte Tränensekretion
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
<i>Häufig</i>	Tinnitus
<i>Gelegentlich</i>	Schwerhörigkeit, Vertigo
Herzerkrankungen	
<i>Häufig</i>	Kongestive Herzinsuffizienz/kardiale Dysfunktion* ^c , Perikarderguss*, Herzrhythmusstörungen (einschließlich Tachykardie), Palpitationen
<i>Gelegentlich</i>	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
<i>Selten</i>	Cor pulmonale, Myokarditis, akutes Koronarsyndrom, Herzstillstand, PR-Verlängerung im Elektrokardiogramm, koronare Herzkrankheit, Pleuroperikarditis
<i>Nicht bekannt</i>	Vorhofflimmern/Vorhofflattern
Gefäßkrankungen	
<i>Sehr häufig</i>	Blutung* ^d
<i>Häufig</i>	Hypertonie, Flush
<i>Gelegentlich</i>	Hypotonie, Thrombophlebitis, Thrombose
<i>Selten</i>	Tiefe Beinvenenthrombose, Embolie, Livedo reticularis
<i>Nicht bekannt</i>	Thrombotische Mikroangiopathie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
<i>Sehr häufig</i>	Pleuraerguss*, Dyspnoe
<i>Häufig</i>	Lungenödem*, pulmonale Hypertonie*, Lungeninfiltration, Pneumonitis, Husten
<i>Gelegentlich</i>	Pulmonale arterielle Hypertonie, Bronchospasmus, Asthma, Chylothorax*
<i>Selten</i>	Lungenembolie, akutes Atemnotsyndrom (ARDS)
<i>Nicht bekannt</i>	Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
<i>Sehr häufig</i>	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz
<i>Häufig</i>	Gastrointestinalblutung*, Kolitis (einschließlich neutropenischer Kolitis), Gastritis, Schleimhautentzündungen (einschließlich Mukositis/ Stomatitis), Dyspepsie, abdominale Distension, Obstipation, Erkrankungen der Mundschleimhäute
<i>Gelegentlich</i>	Pankreatitis (einschließlich akuter Pankreatitis), Ulkus des oberen Gastrointestinaltrakts, Ösophagitis, Aszites*, Analfissur, Dysphagie, gastroösophageale Refluxkrankheit
<i>Selten</i>	Eiweißverlustsyndrom, Ileus, Analfistel
<i>Nicht bekannt</i>	Tödliche Gastrointestinalblutung*
Leber- und Gallenerkrankungen	
<i>Gelegentlich</i>	Hepatitis, Cholezystitis, Cholestase

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

- ^a Dazu zählen verminderter Appetit, vorzeitiges Sättigungsgefühl, vermehrter Appetit.
- ^b Dazu zählen Blutung des zentralen Nervensystems, zerebrales 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, Erythroze, schuppender Hautausschlag, generalisiertes Erythem, Genitaliausschlag, 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 Muskuloskeletale Schmerzen während oder nach Beendigung der Behandlung.
- ^h In pädiatrischen Studien wurde die Häufigkeit mit „häufig“ berichtet.
- ⁱ Gravitationsödem, lokalisierendes Ödem, peripheres Ödem.
- ^j Bindehautödem, Augenödem, Augenschwellung, Augenlidödem, Gesichtsoedem, 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 in fortgeschrittenen Stadien eines anderen Anwendungsgebietes oder mit Ph+ ALL früher und häufiger auf als in der chronischen Phase eines anderen Anwendungsgebietes (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 diagnostizierten Patienten in der chronischen Phase eines anderen Anwendungsgebietes 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 $\geq$ 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 9 (12%) Patienten wurde eine Pleurapunktion durchgeführt.

6% 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 in der chronischen Phase und in fortgeschrittenen Stadien eines anderen Anwendungsgebietes 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 eines anderen Anwendungsgebietes bei neu diagnostizierten Patienten 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 Dasatinib 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 sind sorgfältig auf klinische Anzeichen einer kardialen Dysfunktion zu überwachen und sollen 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 eines anderen Anwendungsgebietes bei Patienten in der chronischen Phase 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 4a dargestellt.

Tabelle 4a: Auswahl der in einer Phase-III-Dosisoptimierungsstudie berichteten Nebenwirkungen (Imatinib intolerante oder resistente Patienten in der chronischen Phase eines anderen Anwendungsgebietes)^a

Gebräuchliche Bezeichnung	Minimum 2 Jahre Beobachtungs- dauer		Minimum 5 Jahre Beobachtungs- dauer		Minimum 7 Jahre Beobachtungs- dauer	
	Alle Grade	Grad 3/4	Alle Grade	Grad 3/4	Alle Grade	Grad 3/4
	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						
Pulmonale	2	1	2	1	3	1
Hypertonie	0	0	0	0	2	1
Blutung						
Gastrointestinale	11	1	11	1	12	1
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 eines anderen Anwendungsgebietes oder mit Ph+ ALL betrug die mediane Behandlungsdauer im anderen Anwendungsgebiet 14 Monate in der akzelerierten Phase, 3 Monate in der myeloischen Blastenkrise und 4 Monate in der lymphatischen Blastenkrise bzw. 3 Monate bei Ph+ ALL. Ausgewählte Nebenwirkungen, die bei der Anfangsdosis 140 mg einmal täglich berichtet wurden, sind in Tabelle 4b 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 4b: Auswahl der in einer Phase-III-Dosisoptimierungsstudie berichteten Nebenwirkungen: fortgeschrittene Stadien eines anderen Anwendungsgebietes oder Ph+ ALL^a

Gebräuchliche Bezeichnung	140 mg einmal täglich n = 304	
	Alle Grade	Grad 3/4
	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 $\geq 10\%$, die in den beiden pädiatrischen Studien bei Patienten mit kontinuierlicher Dosierung gemeldet wurden, sind in Tabelle 5 dargestellt. Bitte beachten Sie, dass bei 7 Patienten (5,6%) in dieser Gruppe Pleuraerguss berichtet wurde und diese daher nicht in der Tabelle angeführt sind.

Tabelle 5: Nebenwirkungen, die bei $\geq 10\%$ 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

Nebenwirkung	Prozent (%) der Patienten	
	Alle Grade	Grad 3/4

Febrile Neutropenie	27,0	26,2
Übelkeit	20,6	5,6
Erbrechen	20,6	4,8
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 ein Dasatinib-hältiges 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 eines anderen Anwendungsgebietes bei neu diagnostizierten Patienten 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 neu diagnostizierte Patienten in der chronischen Phase eines anderen Anwendungsgebietes, 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 in einem anderen Anwendungsgebiet und Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie mit Imatinib traten regelmäßig Zytopenien (Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie) auf. Das Auftreten von Zytopenien hing jedoch auch eindeutig vom Krankheitsstadium ab. Die Häufigkeiten von anormalen hämatologischen Laborwerten vom Grad 3 und 4 sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: 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
Prozent (%) 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 $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$, Grad 4 $< 0,5 \times 10^9/l$); Thrombozytopenie (Grad 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, Grad 4 $< 25 \times 10^9/l$); Anämie (Hämoglobin Grad 3 $\geq 65 - < 80$ 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 neu diagnostizierten Patienten in der chronischen Phase eines anderen Anwendungsgebietes 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 $\leq 1\%$ 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 eines anderen Anwendungsgebietes (bei Resistenz oder Intoleranz gegenüber Imatinib) berichtet, mit einer gesteigerten Häufigkeit von 1 bis 7% der Patienten in fortgeschrittenen Stadien des anderen Anwendungsgebietes und bei Ph+ ALL. Sie ließen sich in der Regel durch Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung kontrollieren. In der Dosisoptimierungsstudie der Phase III in der chronischen Phase eines anderen Anwendungsgebietes wurden Erhöhungen des Transaminase- oder Bilirubinspiegels vom Grad 3 oder 4 bei $\leq 1\%$ der Patienten berichtet, mit einer ähnlich geringen Inzidenz in den vier Behandlungsgruppen. In der Dosisoptimierungsstudie der Phase III im fortgeschrittenen Stadium eines anderen Anwendungsgebietes 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 Kalziumspiegel mit klinischen Symptomen. Patienten, die eine Hypokalzämie vom Grad 3 oder 4 entwickelten, erholten sich häufig unter oraler Kalziumsubstitution.

Eine Hypokalzämie, Hypokaliämie oder Hypophosphatämie vom Grad 3 oder 4 wurde bei Patienten in allen Phasen eines anderen Anwendungsgebietes berichtet, jedoch mit einer gesteigerten Häufigkeit bei Patienten in der myeloischen oder lymphatischen Blastenkrise des anderen Anwendungsgebietes und bei Ph+ ALL. Ein Anstieg des Kreatinins vom Grad 3 oder 4 wurde in einem anderen Anwendungsgebiet bei $< 1\%$ der Patienten in der chronischen Phase berichtet mit einer erhöhten Häufigkeit von 1 bis 4% bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien.

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil von Dasatinib als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen in der chronischen Phase eines anderen Anwendungsgebietes 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 von Pleuraerguss bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen.

In den Studien bei Kindern und Jugendlichen in einem anderen Anwendungsgebiet 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 sind engmaschig zu überwachen (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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

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 Wirkungen

Dasatinib hemmt die Aktivität der BCR-ABL-Kinase und der Kinasen der SRC-Familie zusammen mit einer Reihe anderer ausgesuchter onkogener Kinasen, einschließlich c-KIT, Ephrin (EPH)-Rezeptor-Kinasen und PDGF β -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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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.

Ph+ ALL

Eine unverblindete, einarmige multizentrische Studie wurde an Patienten mit Ph+ ALL durchgeführt, die resistent oder intolerant gegenüber einer vorherigen Imatinib-Therapie waren. Insgesamt 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 7 dargestellt. Erwähnenswert ist, dass eine gute hämatologische Remission (*MaHR, major haematologic response*) rasch erzielt wurde (innerhalb von 55 Tagen nach der ersten Anwendung von Dasatinib bei Patienten mit Ph+ ALL).

Tabelle 7: Wirksamkeit einer einarmigen klinischen Studie der Phase II zu Dasatinib^a

	Ph+ ALL (n = 46)
Hämatologische Remissionsrate^b (%)	
MaHR (95% CI)	41% (27-57)
CHR (95% CI)	35% (21-50)
NEL (95% CI)	7% (1-18)
1 Jahr	32% (8-56)
2Jahre	24% (2-47)
Zytogenetische Remission^c (%)	
MCyR (95% CI)	57% (41-71)
CCyR (95% CI)	54% (39-69)
Progressionsfrei	
1 Jahr	21% (9-34)

2 Jahre	12% (2-23)
Gesamt	
1 Jahr	35% (20-51)
2 Jahre	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: Leukozytenzahl (WBC, *white blood cells*) $\leq$ institutsspezifische ULN, ANC $\geq$ 1.000/mm³, Thrombozyten $\geq$ 100.000/mm³, keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut, $\leq$ 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 $\geq$ 500/mm³ und $<$ 1.000/mm³ oder Thrombozyten $\geq$ 20.000/mm³ und $\leq$ 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.
- MCyR gute zytogenetische Remission (*major cytogenetic response*)
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.

Klinische Studien der Phase III bei Patienten mit Ph+ ALL mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber Imatinib

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.

In der Studie bei 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 8 dargestellt.

Tabelle 8: Wirksamkeit von Dasatinib in einer Phase-III-Dosisoptimierungsstudie: Ph+ ALL (2-Jahresergebnisse)^a

	Ph+ ALL (n = 40)
MaHR ^b (95% CI)	38% (23-54)
CHR ^b (95% CI)	33% (19-49)
NEL ^b (95% CI)	5% (1-17)

MCyR^c	70%
(95% CI)	(54-83)
CCyR	50%
(95% CI)	(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 mit Ph+ ALL, die mit dem Regime 140 mg einmal täglich behandelt wurden, lag die mediane Dauer der MaHR bei 5 Monaten, das mediane progressionsfreie Überleben (PFS, *progression free survival*) lag bei 4 Monaten und das mediane Gesamtüberleben lag bei 7 Monaten.

Kinder und Jugendliche

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/m² 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, betrug 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 ca. 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 ^{14}C -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 Halbwertszeit von Dasatinib beträgt 3 bis 5 Stunden. Die mittlere scheinbare orale Clearance beträgt 363,8 l/h (CV% 81,3%).

Die Ausscheidung erfolgt vorrangig mit den Fäzes, meist als Metaboliten. Nach Einnahme einer 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 in 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 in der chronischen Phase eines anderen Anwendungsgebietes 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/m² einmal täglich und von 50 bis 110 mg/m² 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 und 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 körperrgewichtsbasierte Dosisempfehlung für Tabletten eine ähnliche Exposition wie bei einer Tablettendosis von 60 mg/m² erwarten lässt. Diese Daten sind zu berücksichtigen, 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.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Nach dem ersten Öffnen der HDPE-Flasche:

Dasatinib G.L. Pharma 20 mg-, 50 mg-, 70 mg-Filmtabletten: 60 Tage

Dasatinib G.L. Pharma 80 mg-, 100 mg-, 140 mg-Filmtabletten: 30 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Dasatinib G.L. Pharma 20 mg-, 50 mg-, 70 mg-Filmtabletten:

oPA/Al/PVC-Aluminium-Blisterepackungen oder perforierte oPA/Al/PVC-Aluminium-Blisterepackungen (zur Abgabe von Einzeldosen) mit 60 Filmtabletten.

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Drehverschluss aus Polypropylen mit 60 Filmtabletten.

Dasatinib G.L. Pharma 80 mg-, 100 mg-, 140 mg-Filmtabletten:

oPA/Al/PVC-Aluminium-Blisterepackungen oder perforierte oPA/Al/PVC-Aluminium-Blisterepackungen (zur Abgabe von Einzeldosen) mit 30 Filmtabletten.

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Drehverschluss aus Polypropylen 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 ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Dasatinib G.L. Pharma 20 mg-Filmtabletten: Z.Nr.:140284

Dasatinib G.L. Pharma 50 mg-Filmtabletten: Z.Nr.:140285

Dasatinib G.L. Pharma 70 mg-Filmtabletten: Z.Nr.:140286

Dasatinib G.L. Pharma 80 mg-Filmtabletten: Z.Nr.:140287

Dasatinib G.L. Pharma 100 mg-Filmtabletten: Z.Nr.:140288

Dasatinib G.L. Pharma 140 mg-Filmtabletten: Z.Nr.:140289

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. August 2020

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.