1. Bezeichnung des Arzneimittels

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

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 28 mg Lactose-Monohydrat.

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 69 mg Lactose-Monohydrat.

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 97 mg Lactose-Monohydrat.

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 110 mg Lactose-Monohydrat.

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 138 mg Lactose-Monohydrat.

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 193 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Dasatinib AL 20 mg Filmtabletten
Weiße bis cremefarbene, bikonvexe, runde Filmtablette mit der Prägung „20“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen, mit einem Durchmesser von 6,1 mm.

Dasatinib AL 50 mg Filmtabletten
Weiße bis cremefarbene, bikonvexe, ovale Filmtablette mit der Prägung „50“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen, mit den Abmessungen 10,9 mm × 5,8 mm.

Dasatinib AL 70 mg Filmtabletten
Weiße bis cremefarbene, bikonvexe, runde Filmtablette mit der Prägung „70“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen, mit einem Durchmesser von 8,9 mm.

Dasatinib AL 80 mg Filmtabletten
Weiße bis cremefarbene, bikonvexe, dreieckige Filmtablette mit der Prägung „80“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen, mit den Abmessungen 10,3 mm × 10,0 mm.

Dasatinib AL 100 mg Filmtabletten
Weiße bis cremefarbene, bikonvexe, ovale Filmtablette mit der Prägung „100“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen, mit den Abmessungen 14,8 mm × 7,2 mm.

Dasatinib AL 140 mg Filmtabletten
Weiße bis cremefarbene, bikonvexe, runde Filmtablette mit der Prägung „140“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen, mit einem Durchmesser von 11,8 mm.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Dasatinib AL ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit

- Ph+ akuter lymphatischer Leukämie (ALL) mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie.

Dasatinib AL ist angezeigt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen 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 körpergewichtsbasiert (siehe Tabelle 1). Dasatinib wird einmal täglich oral entweder in Form von Dasatinib Filmtabletten oder Dasatinib Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (siehe Fachinformation 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 oder von den Filmtabletten zur Suspension zum Einnehmen wechseln möchten, können dies tun, vorausgesetzt, dass die richtigen Dosierungsempfehlungen für die Darreichungsform eingehalten werden.

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

Dauer der Anwendung
In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Dasatinib bei Erwachsenen mit Ph+ ALL bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten von Unverträglichkeiten beim Patienten fortgesetzt. 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 AL als 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg und 140 mg Filmtabletten und Dasatinib Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Je nach Ansprechen des Patienten und Verträglichkeit wird eine Steigerung oder Reduzierung der Dosis empfohlen.

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 Kombi-

Tabelle 1: Dosierung von Dasatinib AL 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 sollte das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verwendet werden.

nation 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 aufgeführt.

Die Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Empfehlungen zur Dosisanpassung.

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 $>500/\mu l$ ($0{,}5 \times 10^9/l$) 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 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 sollte bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL mit nichthämatologischen Nebenwirkungen eine Dosisreduktion entsprechend den oben beschriebenen Empfehlungen für hämatologische Nebenwirkungen erfolgen.

Tabelle 2: Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie bei Erwachsenen

Erwachsene mit Ph+ ALL (Initialdosis 140 mg einmal täglich)	ANC $<0{,}5 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozyten $<10 \times 10^9/l$	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 $\geq 1{,}0 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $\geq 20 \times 10^9/l$. 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

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 Kortikosteroiden 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 Enzymhemmungspotenzial 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 Filmtabletten täglich einnehmen.
- 20 mg täglich bei Patienten, die 100 mg Dasatinib Filmtabletten täglich einnehmen.
- 20 mg täglich bei Patienten, die 70 mg Dasatinib Filmtabletten täglich einnehmen.

Bei Patienten, die Dasatinib 60 mg oder 40 mg täglich einnehmen, sollte erwogen werden, die Dasatinib-Dosis zu unterbrechen bis der CYP3A4-Inhibitor abgesetzt wird, oder auf ein Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mit einer niedrigeren Dosis zu wechseln (siehe Fachinformation von Dasatinib Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen). Nach Absetzen des Inhibitors sollte eine Auswaschphase von etwa 1 Woche vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Dasatinib 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. 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 AL 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. Ein Dasatinib Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist für Kinder und Jugendliche mit Ph+ ALL erhältlich, die keine Tabletten schlucken können.
Dasatinib AL kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden und sollte immer entweder morgens oder abends eingenommen werden. Dasatinib AL 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-Induktionspotenzial 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
Myelosuppression
Die Behandlung mit Dasatinib wird mit Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie in Verbindung gebracht. Bei erwachsenen Patienten 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 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
Die meisten bei Patienten beobachteten Blutungen waren 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.

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 Symptome 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). 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 hoch dosierte 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 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 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 wiederaufgenommen 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 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-Monohydrat.
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Dasatinib AL nicht anwenden.

Natrium
Dasatinib AL 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 ein potenter CYP3A4-Inhibitor bei Patienten, die Dasatinib erhalten, nicht systemisch 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 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, sollten alternative Arzneimittel mit geringerem Enzyminduktionspotenzial 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 Dasatinib 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 CYP-3A4-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 Fötus haben. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).
Dasatinib AL 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 AL während der Schwangerschaft muss die Patientin über die potenziellen Risiken für den Fötus 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 AL 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 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 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 188 Kinder und Jugendliche.

Bei den 2.712 erwachsenen Patienten betrug die mediane Therapiedauer 19,2 Monate (Bereich 0 bis 93,2 Monate). Die mediane Therapiedauer bei erwachsenen Patienten mit 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).

Bei der Mehrheit der mit Dasatinib behandelten Patienten traten zu irgendeinem Zeitpunkt Nebenwirkungen auf. In der Gesamtpopulation von 2.712 mit Dasatinib behandelten erwachsenen Patienten traten bei 520 Patienten (19%) 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 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).

Tabelle 3: 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 Cytomegalie-Virus – 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	Zerebrovaskulärer Insult, transitorische ischämische Attacken, Krampfanfälle, Optikusneuritis, Fazialisparese, Demenz, Ataxie

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 3

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*, Kolitis (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 Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Hautausschlag[e]
Häufig	Alopezie, Dermatitis (einschließlich Ekzem), Pruritus, Akne, trockene Haut, Urtikaria, Hyperhidrose
Gelegentlich	Neutrophile Dermatose, Lichtempfindlichkeit, Pigmentierungsstörung, Pannikulitis, Hautulzera, bullöse Erkrankungen, Nagelerkrankungen, palmarplantares 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]

Fortsetzung auf Seite 7

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Myelosuppression

Die Behandlung mit Dasatinib wird mit Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie in Verbindung gebracht.

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 einer Studie 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.

Fortsetzung Tabelle 3

Häufig	Arthralgie, Myalgie, Muskelschwäche, muskuloskelettale 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[i]
Häufig	Asthenie, Schmerzen, Brustkorbschmerz, generalisiertes Ödem*[k], Schüttelfrost
Gelegentlich	Unwohlsein, anderes Oberflächenödem[i]
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, 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, linksventrikuläre 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“.

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.

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 Dasatinibbehandlung berichtet. Dabei war PAH nach Behandlungsbeginn bis einschließlich nach mehr als einem Jahr Behandlung mit Dasatinib aufgetreten. Die Patienten, bei denen während der Dasatinibbehandlung 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 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 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 Phase-III-Dosisoptimierungsstudie betrug die mediane Behandlungsdauer bei Patienten mit Ph+ ALL 3 Monate. Ausgewählte Nebenwirkungen, die bei der Anfangsdosis 140 mg einmal täglich berichtet wurden, sind in Tabelle 4 auf Seite 8 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 4: Auswahl der in einer Phase-III-Dosisoptimierungsstudie berichteten Nebenwirkungen[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.

Tabelle 5: 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
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 Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und 8 Patienten erhielten ausschließlich Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

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 5 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.

Abweichende Laborwerte

Hämatologie

In klinischen Studien wurden bei Patienten, die Dasatinib einnahmen, die folgenden anormalen Laborwerte vom Grad 3 oder 4 berichtet: Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie.

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 einer Studie 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 mit einer Häufigkeit von 1 bis 7% der Patienten mit Ph+ ALL berichtet. Sie ließen sich in der Regel durch Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung kontrollieren. In der Dosisoptimierungsstudie der Phase III 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.
Das Auftreten einer Hypokalzämie, Hypokaliämie oder Hypophosphatämie vom Grad 3 oder 4 wurde bei Patienten mit Ph+ ALL berichtet.

Kinder und Jugendliche

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 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
D-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: 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.

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 für Ph+ ALL beobachtet. Das Ansprechen für Ph+ ALL war 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 u.a. mit Ph+ ALL durchgeführt, die resistent oder intolerant gegenüber einer vorherigen Imatinib-Therapie waren. 46 Patienten mit Ph+ ALL erhielten 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 behandelten Patienten mit CCyR). Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 6 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 6:
Wirksamkeit bei einarmigen klinischen Studien 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)
Dauer der MaHR (%; Kaplan-Meier-Methode)	
1 Jahr	32% (8 – 56)
2 Jahre	24% (2 – 47)
Zytogenetische Remission[c] **(%)**	
MCyR (95% CI)	57% (41 – 71)
CCyR (95% CI)	54% (39 – 69)
Überleben (%; Kaplan-Meier-Methode)	
Progressionsfrei	
1 Jahr	21% (9 – 34)
2 Jahre	12% (2 – 23)

Fortsetzung Tabelle 6

	Ph+ ALL (n = 46)
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 das Ergebnis 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 (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.

Klinische Studie der Phase III bei Patienten u.a. 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 u.a. zu 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) ge-

genüber 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 7 dargestellt.

Tabelle 7:
Wirksamkeit von Dasatinib in einer Phase-III-Dosisoptimierungsstudie: Ph+ ALL (2-Jahresergebnisse)[a]

	Ph+ ALL (n = 40)
MaHR[b]	38%
(95% CI)	(23−54)
CHR[b]	33%
(95% CI)	(19−49)
NEL[b]	5%
(95% CI)	(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 PFS 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, 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_τ) 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.

Verteilung

Im Patienten hat Dasatinib ein großes scheinbares Verteilungsvolumen (2.505 l), Variationskoeffizient (CV% 93%), was darauf hinweist, dass sich das Arzneimittel überwiegend im Extravasalraum verteilt. Im Bereich klinisch relevanter Dasatinib-Konzentrationen betrug die Plasmaproteinbindung in *In-vitro*-Experimenten etwa 96%.

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 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.

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).

Die Pharmakokinetik der Tablettenformulierung von Dasatinib wurde bei 72 Kindern und Jugendlichen mit rezidivierender oder refraktärer Leukämie oder soliden Tumoren bei orale 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 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/m² erwarten lässt. Diese Daten sollten berücksichtigt werden, wenn Patienten von den Tabletten zum Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen oder umgekehrt wechseln wollen.

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.

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 Potenzial. 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 Potenzial. 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 hoch dosierten 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:
Mikrokristalline Cellulose (E 460a)
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium (E 468)
Hydroxypropylcellulose (53,4 – 80,5% m/m Hydroxypropoxy-Gruppen) (Ph.Eur.) (E 463)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 470b)

Filmüberzug:
Poly(vinylalkohol) (E 1203)
Titandioxid (E 171)
Talkum (E 553b)
Glycerolmonostearat 40 – 55 (E 471)
Natriumdodecylsulfat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-OPA/Alu/PVC Blisterpackung (perforierte Einzeldosisblisterpackung).

oder

HDPE Flasche mit kindergesichertem Polypropylendeckel und in der Flasche ein HDPE Behältnis mit Silica-Gel-Trockenmittel.

Dasatinib AL 20 mg/-50 mg/-70 mg Filmtabletten

Blisterpackung:
Umkarton mit 60 × 1 und 100 × 1 Filmtabletten in perforierten Einzeldosisblisterpackungen erhältlich.

Flaschen:
Umkarton mit einer Flasche mit 60 Filmtabletten erhältlich.

Dasatinib AL 80 mg/-100 mg/-140 mg Filmtabletten

Blisterpackung:
Umkarton mit 30 × 1, 60 × 1 und 100 × 1 Filmtabletten in perforierten Einzeldosisblisterpackungen erhältlich.

Flaschen:
Umkarton mit einer Flasche mit 30 Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen und -arten in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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 dem medizinischen Fachpersonal empfohlen, bei der sachgerechten Entsorgung Wegwerfhandschuhe für eine Chemotherapie 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

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

Mitvertrieb:
STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummern

Dasatinib AL 20 mg Filmtabletten:
99870.00.00

Dasatinib AL 50 mg Filmtabletten:
99871.00.00

Dasatinib AL 70 mg Filmtabletten:
99872.00.00
Dasatinib AL 80 mg Filmtabletten:
99873.00.00
Dasatinib AL 100 mg Filmtabletten:
99874.00.00
Dasatinib AL 140 mg Filmtabletten:
99875.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. November 2018

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
13. Februar 2023

10. Stand der Information

Februar 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin