

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SPRYCEL 20 mg Filmtabletten
SPRYCEL 50 mg Filmtabletten
SPRYCEL 70 mg Filmtabletten
SPRYCEL 80 mg Filmtabletten
SPRYCEL 100 mg Filmtabletten
SPRYCEL 140 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

SPRYCEL 20 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 20 mg Dasatinib (als Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 27 mg Lactose-Monohydrat.

SPRYCEL 50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 50 mg Dasatinib (als Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 67,5 mg Lactose-Monohydrat.

SPRYCEL 70 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 70 mg Dasatinib (als Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 94,5 mg Lactose-Monohydrat.

SPRYCEL 80 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 80 mg Dasatinib (als Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 108 mg Lactose-Monohydrat.

SPRYCEL 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 100 mg Dasatinib (als Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 135,0 mg Lactose-Monohydrat.

SPRYCEL 140 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 140 mg Dasatinib (als Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 189 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

SPRYCEL 20 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene, bikonvexe, runde Filmtablette mit der Prägung „BMS“ auf der einen und „527“ auf der anderen Seite.

SPRYCEL 50 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene, bikonvexe, ovale Filmtablette mit der Prägung „BMS“ auf der einen und „528“ auf der anderen Seite.

SPRYCEL 70 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene, bikonvexe, runde Filmtablette mit der Prägung „BMS“ auf der einen und „524“ auf der anderen Seite.

SPRYCEL 80 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene, bikonvexe, dreieckige Filmtablette mit der Prägung „BMS 80“ auf der einen und „855“ auf der anderen Seite.

SPRYCEL 100 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene, bikonvexe, ovale Filmtablette mit der Prägung „BMS 100“ auf der einen und „852“ auf der anderen Seite.

SPRYCEL 140 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene, bikonvexe, runde Filmtablette mit der Prägung „BMS 140“ auf der einen und „857“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

SPRYCEL ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit

- neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase.
- CML in der chronischen oder akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Behandlung einschließlich Imatinibmesilat.
- Ph+ akuter lymphatischer Leukämie (ALL) oder lymphatischer Blastenkrise der CML mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie.

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

Die empfohlene Initialdosis in der chronischen Phase der CML beträgt 100 mg Dasatinib einmal täglich.

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

Dauer der Behandlung

In klinischen Studien wurde die Behandlung mit SPRYCEL 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.

Um die empfohlene Dosis zu erreichen, gibt es SPRYCEL als 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg und 140 mg Filmtabletten. Je nach Ansprechen des Patienten und Verträglichkeit wird eine Steigerung oder Reduzierung der Dosis empfohlen.

Dosissteigerung

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

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.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Empfehlungen zur Dosisanpassung.

Tabelle 1: Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie

Chronische Phase der CML (Initialdosis 100 mg einmal täglich)	ANC $<0,5 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozyten $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1 Behandlung aussetzen bis ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $\geq 50 \times 10^9/l$. 2 Behandlung mit ursprünglicher Initialdosis fortsetzen. 3 Wenn für >7 Tage Thrombozyten bei $<25 \times 10^9/l$ und/oder ANC erneut bei $<0,5 \times 10^9/l$ liegen, für zweite Episode Schritt 1 wiederholen und Behandlung mit reduzierter Dosis von 80 mg einmal täglich fortsetzen. Für dritte Episode erneute Dosisreduktion auf 50 mg einmal täglich (für neu diagnostizierte Patienten) oder abbrechen (für Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Behandlung einschließlich Imatinib).
Akzelerierte Phase oder Blastenkrise der CML und Ph+ ALL (Initialdosis 140 mg einmal täglich)	ANC $<0,5 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozyten $<10 \times 10^9/l$	<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 $\geq 1,0 \times 10^9/l$ 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, Dosisescalation auf 180 mg einmal täglich erwägen.

ANC: absolute Neutrophilenzahl

Nicht-hämatologische Nebenwirkungen

Wenn bei der Anwendung von Dasatinib eine mäßige (Grad 2) nicht-hämatologische Nebenwirkung auftritt, ist die Behandlung zu unterbrechen, bis die Nebenwirkung abgeklungen ist oder der Ausgangswert erreicht ist. Wenn eine Nebenwirkung erstmals aufgetreten ist, sollte die Behandlung anschließend mit der ursprünglichen Dosis fortgesetzt werden. Wenn eine Nebenwirkung erneut aufgetreten ist, sollte die Dosis reduziert werden. Wenn bei der Anwendung von Dasatinib eine schwere (Grad 3 oder 4) nicht-hämatologische Nebenwirkung auftritt, muss die Behandlung unterbrochen werden, bis die Nebenwirkung abgeklungen ist. Danach kann die Behandlung, sofern angemessen, mit reduzierter Dosis fortgesetzt werden, je nach ursprünglichem Schweregrad der

Nebenwirkung. Für Patienten mit CML in der chronischen Phase, die eine Dosierung von 100 mg einmal täglich erhalten haben, wird eine Dosisreduktion auf 80 mg einmal täglich empfohlen, mit einer weiteren Reduktion, falls erforderlich, von 80 mg einmal täglich auf 50 mg einmal täglich. Für Patienten mit CML in fortgeschrittenen Stadien oder bei Ph+ ALL, die eine Dosierung von 140 mg einmal täglich erhalten haben, wird eine Dosisreduktion auf 100 mg einmal täglich empfohlen, mit einer weiteren Reduktion, falls erforderlich, von 100 mg einmal täglich auf 50 mg einmal täglich.

Pleuraerguss

Wenn ein Pleuraerguss diagnostiziert wurde, ist die Anwendung von Dasatinib zu unterbrechen, bis der Patient asymptomatisch ist oder der Ausgangswert erreicht ist. Wenn sich die Episode nicht innerhalb von etwa einer Woche bessert, sollte die Gabe von Diuretika oder Kortikosteroiden oder beiden 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.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SPRYCEL bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

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 SPRYCEL geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

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

Art der Anwendung

SPRYCEL muss oral angewendet werden.

Die Filmtabletten dürfen nicht zerdrückt oder zerteilt werden, um das Risiko einer dermalen Exposition zu minimieren. Sie müssen im Ganzen geschluckt werden. Sie können unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden und sollten immer entweder morgens oder abends eingenommen werden.

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 des CYP3A4-Substrats 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 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 Abschnitte 4.2 und 5.2). Aufgrund von Limitierungen dieser klinischen Studie ist Vorsicht geboten, wenn Dasatinib bei Patienten mit Leberfunktionsstörung angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

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 der CML oder mit Ph⁺ ALL als in der chronischen Phase der CML. Bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien der CML oder mit Ph⁺ ALL sollte in den ersten zwei Monaten ein komplettes Blutbild wöchentlich und anschließend einmal im Monat oder nach klinischer Indikation erstellt werden. Bei Patienten mit CML in der chronischen Phase sollte in den ersten 12 Wochen alle 2 Wochen ein komplettes Blutbild erstellt werden, danach alle 3 Monate oder nach klinischer Indikation. Myelosuppression ist im Allgemeinen reversibel und lässt sich in der Regel durch zeitweiliges Absetzen von Dasatinib oder eine Dosisreduktion behandeln (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Blutungen

Bei Patienten mit CML in der chronischen Phase (n=548) traten bei 5 Patienten (1 %) unter Dasatinib Blutungen vom Grad 3 oder 4 auf. Bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien der CML, die die empfohlene Dosis SPRYCEL erhielten (n=304), traten in klinischen Studien bei 1 % der Patienten schwere Blutungen im zentralen Nervensystem (ZNS) auf. Ein Fall verlief tödlich und war mit Thrombozytopenie vom Grad 4 nach den Allgemeinen Toxizitätskriterien (CTC, *Common Toxicity*

Criteria) assoziiert. Gastrointestinalblutungen vom Grad 3 oder 4 traten bei 6 % der Patienten in fortgeschrittenen Stadien der CML auf und erforderten im Allgemeinen eine Unterbrechung der Behandlung und Bluttransfusionen. Andere Blutungen vom Grad 3 oder 4 wurden bei 2 % der Patienten in fortgeschrittenen Stadien der CML beobachtet. Bei diesen Patienten waren die meisten Blutungen typischerweise mit Thrombozytopenie vom Grad 3 oder 4 assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). Zusätzlich weisen *In-vitro*- und *In-vivo*-Thrombozytenuntersuchungen darauf hin, dass die Behandlung mit SPRYCEL die Thrombozytenaktivierung reversibel beeinflusst.

Vorsicht ist geboten, wenn Patienten thrombozytenfunktionshemmende oder gerinnungshemmende Arzneimittel einnehmen müssen.

Flüssigkeitsretention

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

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

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). In der Phase-III-Studie bei neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase mit 258 Patienten, die mit Dasatinib behandelt wurden, und mit 258 Patienten, die mit Imatinib behandelt wurden, wurde nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 60 Monaten bei 1 Patienten (<1 %) in jeder Gruppe eine QTc-Verlängerung als Nebenwirkung berichtet. Die mediane Abweichung des QTcF vom Ausgangswert lag bei 3,0 msec bei den mit Dasatinib behandelten Patienten im Vergleich zu 8,2 msec bei den mit Imatinib behandelten Patienten. Bei einem Patienten (<1 %) in jeder Gruppe kam es zu einem QTcF von >500 msec. Bei 865 Leukämie-Patienten, die in klinischen Studien der Phase II mit Dasatinib behandelt wurden, betrug die mittlere Abweichung vom Ausgangswert des QTc-Intervalls (herzfrequenzkorrigiertes QT-Intervall nach Fridericia (QTcF)) 4-6 msec; das obere 95 %-Konfidenzintervall für alle mittleren Abweichungen vom Ausgangswert betrug <7 msec (siehe Abschnitt 4.8).

Von den 2.182 Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie mit Imatinib, die Dasatinib in klinischen Studien erhalten haben, wurde bei 15 Patienten (1 %) eine QTc-Verlängerung als Nebenwirkung berichtet. Bei 21 dieser Patienten (1 %) kam es zu einem QTcF von >500 msec.

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

Kardiale Nebenwirkungen

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

Falls sich derartige klinische Anzeichen oder Symptome entwickeln, wird den Ärzten empfohlen, die Anwendung von Dasatinib zu unterbrechen. Nach Besserung sollte vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Dasatinib eine funktionale Beurteilung 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 mit fortgesetzter Behandlung sollten periodisch überwacht werden.

Patienten mit unkontrollierten oder signifikanten Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurden nicht in die klinischen Studien eingeschlossen.

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 SPRYCEL 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

SPRYCEL 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).

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält 135 mg Lactose-Monohydrat pro 100 mg-Tagesdosis und 189 mg Lactose-Monohydrat pro 140 mg-Tagesdosis. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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.

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.

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 Einzeldosis SPRYCEL zu einer Verringerung der Dasatinib-Exposition um 61 %. In einer Studie mit 14 gesunden Probanden führte die Anwendung einer einzelnen 100 mg-Dosis von SPRYCEL 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 SPRYCEL behandelt werden, sollte statt H₂-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 SPRYCEL die AUC einer Einzeldosis SPRYCEL um 55 % und die C_{max} um 58 % reduziert. Wenn aber Antazida 2 Stunden vor einer Einzeldosis SPRYCEL gegeben wurden, ergaben sich keine relevanten Veränderungen der Dasatinib-Konzentration oder -Exposition. Antazida können also bis 2 Stunden vor oder ab 2 Stunden nach SPRYCEL 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 CYP3A4-Substrat-Exposition erhöhen. In einer Studie mit gesunden Probanden stiegen nach einer Einzeldosis von 100 mg Dasatinib die AUC und die C_{max} -Exposition von Simvastatin, einem bekannten CYP3A4-Substrat, um 20 bzw. 37 %. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Effekt nach mehrfacher Dosierung von Dasatinib größer ist. Deshalb sollten CYP3A4-Substrate mit bekanntermaßen geringer therapeutischer Breite (z. B. Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Bepridil oder Ergotalkaloide [Ergotamin, Dihydroergotamin]) bei Patienten, die Dasatinib erhalten, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

In-vitro-Studien zeigen ein mögliches Risiko einer Interaktion mit CYP2C8-Substraten, wie z. B. Glitazonen, auf.

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). SPRYCEL darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Patientin erfordert eine Behandlung mit Dasatinib. Bei einer Anwendung von SPRYCEL 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. Während der Behandlung mit SPRYCEL sollte das Stillen eingestellt werden.

Fertilität

Die Wirkung von Dasatinib auf Sperma ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Sprycel 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 beziehen sich auf eine SPRYCEL-Anwendung bei 2.712 Patienten in klinischen Studien, davon 324 Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase und 2.388 Patienten mit Imatinib-resistenter oder -intoleranter CML oder Ph+ ALL. Die mediane Behandlungsdauer der 2.712 mit SPRYCEL behandelten Patienten war 19,2 Monate (Bereich 0-93,2 Monate).

In der Phase-III-Studie bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 5 Jahren, lag die mediane Behandlungsdauer ungefähr bei

60 Monaten sowohl für SPRYCEL (Bereich 0,03-72,7 Monate) als auch für Imatinib (Bereich 0,3-74,6 Monate). Die mediane Behandlungsdauer bei 1.618 Patienten, die alle CML in der chronischen Phase hatten, lag bei 29 Monaten (Bereich 0-92,9 Monate). Bei 1.094 Patienten in fortgeschrittenen Stadien der CML oder mit Ph+ ALL lag die mediane Behandlungsdauer der Patienten bei 6,2 Monaten (Bereich 0-9,32 Monate).

Von den 2.712 behandelten Patienten waren 18% ≥ 65 Jahre alt und 5% ≥ 75 Jahre alt.

Bei der Mehrheit der mit SPRYCEL behandelten Patienten traten zu irgendeinem Zeitpunkt Nebenwirkungen auf. In der Gesamtpopulation von 2.712 mit SPRYCEL behandelten Patienten traten bei 520 Patienten (19%) Nebenwirkungen auf, die zum Abbruch der Behandlung führten. Die meisten Nebenwirkungen waren von leichter bis mäßiger Ausprägung.

In der Phase-III-Studie bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase kam es nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 12 Monaten bei 5 % der mit SPRYCEL behandelten Patienten und bei 4 % der mit Imatinib behandelten Patienten zu einem Abbruch der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen. Nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 60 Monaten lagen die kumulativen Abbruchraten bei 14% bzw. 7%. Unter den 1.618 mit Dasatinib behandelten Patienten mit CML in der chronischen Phase wurden bei 329 (20,3%) Patienten Nebenwirkungen berichtet, die zum Behandlungsabbruch führten und unter den 1.094 mit Dasatinib behandelten Patienten in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung wurden bei 191 (17,5%) Patienten Nebenwirkungen berichtet, die zum Behandlungsabbruch führten.

Die Mehrheit der Imatinib-intoleranten Patienten in der chronischen Phase der CML vertrug die Behandlung mit SPRYCEL. In klinischen Studien mit einer Beobachtungsdauer von 24 Monaten in der chronischen Phase der CML zeigten 10 der 215 Imatinib-intoleranten Patienten mit SPRYCEL die gleiche nicht-hämatologische Toxizität vom Grad 3 oder 4 wie zuvor mit Imatinib; 8 dieser 10 Patienten erhielten eine Dosisreduktion und konnten die Behandlung mit SPRYCEL fortsetzen.

Basierend auf einer Beobachtungsdauer von mindestens 12 Monaten waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase, die mit SPRYCEL behandelt wurden, Flüssigkeitsretention (einschließlich Pleuraerguss) (19 %), Diarrhö (17 %), Kopfschmerz (12 %), Ausschlag (11 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (11 %), Übelkeit (8 %), Ermüdung (8%), Myalgie (6 %), Erbrechen (5 %) und Muskelentzündung (4 %). Nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 60 Monaten waren die kumulierten Häufigkeiten für Ausschlag (14 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (14 %), Kopfschmerz (13 %), Fatigue (11 %), Übelkeit (10 %), Myalgie (7 %), Erbrechen (5 %) und Muskelentzündung oder Krämpfe (5 %) um ≤ 3 % erhöht. Die kumulierten Häufigkeiten für Flüssigkeitsretention und Diarrhö lagen bei 39 % bzw. 22 %. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie mit Imatinib, die mit SPRYCEL behandelt wurden, waren Flüssigkeitsretention (einschließlich Pleuraerguss), Diarrhö, Kopfschmerz, Übelkeit, Hautausschlag, Dyspnoe, Blutungen, Ermüdung, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Infektionen, Erbrechen, Husten, Abdominalschmerz und Fieber. Eine arzneimittelbedingte febrile Neutropenie wurde bei 5 % der Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie mit Imatinib, die mit SPRYCEL behandelt wurden, berichtet.

In klinischen Studien bei Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie mit Imatinib wurde empfohlen, Imatinib spätestens 7 Tage vor Beginn der Behandlung mit SPRYCEL abzusetzen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen, mit Ausnahme der anormalen Laborwerte, traten bei Patienten im Rahmen von klinischen Studien mit SPRYCEL und nach Markteinführung auf (Tabelle 2). Diese Reaktionen werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Häufigkeiten werden wie folgt definiert: *sehr häufig* ($\geq 1/10$); *häufig* ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); *gelegentlich* ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); *selten* ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); *nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nach Markteinführung nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2: 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, 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, Thrombozytopenie)
<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)
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

Gefäßerkrankungen	
<i>Sehr häufig</i>	Blutung * ^d
<i>Häufig</i>	Hypertonie, Flush
<i>Gelegentlich</i>	Hypotonie, Thrombophlebitis
<i>Selten</i>	Tiefe Beinvenenthrombose, Embolie, Livedo reticularis
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
<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 Unterhautzellgewebes	
<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 Erythrodyästhesie-Syndrom, Störung des Haarwuchses
<i>Selten</i>	Leukozytoklastische Vaskulitis, Hautfibrose
<i>Nicht bekannt</i>	Stevens-Johnson-Syndrom ^f
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
<i>Sehr häufig</i>	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems
<i>Häufig</i>	Arthralgie, Myalgie, Muskelschwäche, Muskuloskeletale Steifheit, Muskelkrämpfe
<i>Gelegentlich</i>	Rhabdomyolyse, Osteonekrose, Muskelentzündung, Tendonitis, Arthritis
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 ^g , Fatigue, Fieber, Gesichtsoedem ^h
<i>Häufig</i>	Asthenie, Schmerzen, Brustkorbschmerz, generalisiertes Ödem ^{*i} , Schüttelfrost
<i>Gelegentlich</i>	Unwohlsein, anderes Oberflächenödem ^j
<i>Selten</i>	Gestörter Gang
Untersuchungen	
<i>Häufig</i>	Gewichtsverlust, Gewichtszunahme
<i>Gelegentlich</i>	Erhöhte Kreatinphosphokinaspiegel, 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, intrakranielle 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 SPRYCEL oder mit Begleitmedikationen standen.
- ^g Gravitationsödem, lokalisiertes Ödem, peripheres Ödem.
- ^h Bindehautödem, Augenödem, Augenschwellung, Augenlidödem, Gesichtsödem, Lippenödem, Makulaödem, Mundödem, orbitales Ödem, periorbitales Ödem, Gesichtsschwellung.
- ⁱ Überlastung des Flüssigkeitshaushalts, Flüssigkeitsretention, gastrointestinales Ödem, generalisiertes Ödem, Ödem, Ödem aufgrund von Herzkrankheit, perinephritischer Erguss, post-prozedurales Ödem, viszerales Ödem.
- ^j 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 SPRYCEL wird mit Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie in Verbindung gebracht. Diese Nebenwirkungen treten bei Patienten mit CML in fortgeschrittenen Stadien oder mit Ph+ ALL früher und häufiger auf als bei CML in der chronischen Phase (siehe Abschnitt 4.4).

Blutungen

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

Flüssigkeitsretention

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

Die kumulierte Häufigkeit eines mit Dasatinib in Zusammenhang stehenden Pleuraergusses (alle Grade) betrug über die Zeit hinweg 10% nach 12 Monaten, 14% nach 24 Monaten, 19% nach 36 Monaten, 24% nach 48 Monaten und 28% nach 60 Monaten. Bei insgesamt 46 mit Dasatinib behandelten Patienten trat rezidivierender Pleuraerguss auf. Siebzehn 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 SPRYCEL unter Anwendung von Diuretika oder anderer geeigneter unterstützender Maßnahmen behandelt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Unter den mit Dasatinib behandelten Patienten mit Arzneimittel-induziertem Pleuraerguss (n=73) gab es bei 45 (62%) Dosisunterbrechungen und bei 30 (41%) Dosisreduktionen. Zusätzlich erhielten 34 (47%) Diuretika, 23 (32%) erhielten Corticosteroide und 20 (27%) erhielten sowohl Corticosteroide als auch Diuretika. Bei neun (12%) Patienten wurde eine Pleurapunktion durchgeführt.

Sechs Prozent der mit Dasatinib behandelten Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Arzneimittel-induziertem Pleuraerguss ab.

Ein Pleuraerguss beeinträchtigte nicht das Ansprechen der Patienten auf die Behandlung. Unter den mit Dasatinib behandelten Patienten mit Pleuraerguss erreichten 96% eine bestätigte komplette zytogenetische Remission (cCCyR, confirmed complete cytogenetic response), 82% erreichten eine gute molekulare Remission (MMR), und 50% erreichten MR4.5 trotz Dosisunterbrechungen oder Dosisanpassung.

Weitere Informationen über Patienten mit CML in der chronischen Phase und in fortgeschrittenen Stadien der CML oder mit Ph+ ALL siehe Abschnitt 4.4.

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 der Phase-III-Studie bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase trat nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 12 Monaten bei einem der mit SPRYCEL 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 SPRYCEL 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 SPRYCEL in klinischen Studien erhalten haben, wurde bei 15 Patienten (1 %) eine QTc-Verlängerung als Nebenwirkung berichtet. Bei 21 Patienten (1 %) kam es zu einem QTcF von >500 msec (siehe Abschnitt 4.4).

Kardiale Nebenwirkungen

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

Hepatitis-B-Reaktivierung

In Zusammenhang mit BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren wurden Hepatitis-B-Reaktivierungen beobachtet. Einige Fälle führten zu akutem Leberversagen oder zu fulminanter Hepatitis, die eine Lebertransplantation notwendig machten oder zum Tod führten (siehe Abschnitt 4.4).

In der Dosisoptimierungsstudie der Phase III bei Patienten in der chronischen Phase der CML mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie mit Imatinib (mediane Behandlungsdauer von 30 Monaten) traten Pleuraerguss und kongestive Herzinsuffizienz/kardiale Dysfunktion seltener bei Patienten auf, die mit 100 mg SPRYCEL einmal täglich behandelt wurden, als bei Patienten, die zweimal täglich 70 mg SPRYCEL erhielten. Myelosuppression wurde ebenfalls in der Behandlungsgruppe mit 100 mg einmal täglich seltener berichtet (siehe Anormale 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 3a dargestellt.

Tabelle 3a: Auswahl der in einer Phase-III-Dosisoptimierungsstudie berichteten Nebenwirkungen (Imatinib intolerante oder resistente CML in der chronischen Phase)^a

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

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

In der Phase-III-Dosisoptimierungsstudie bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien der CML oder mit Ph+ ALL betrug die mediane Behandlungsdauer 14 Monate in der akzelerierten Phase der CML, 3 Monate in der myeloischen Blastenkrise der CML, 4 Monate in der lymphatischen Blastenkrise der CML und 3 Monate bei Ph+ ALL. Ausgewählte Nebenwirkungen, die bei der Anfangsdosis 140 mg einmal täglich berichtet wurden, sind in Tabelle 3b 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 3b: Auswahl der in einer Phase-III-Dosisoptimierungsstudie berichteten Nebenwirkungen: CML in fortgeschrittenen Stadien 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.

Anormale Laborwerte

Hämatologie

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

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

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

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

^a Ergebnisse der Phase-III-Dosisoptimierungsstudie nach 2 Jahren finaler Studien-Nachbeobachtung.

^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 ≥ 25 – $<50 \times 10^9/l$, Grad 4 $<25 \times 10^9/l$); Anämie (Hämoglobin Grad 3 ≥ 65 – <80 g/l, Grad 4 <65 g/l).

Bei Patienten, die 100 mg täglich erhielten, traten kumulative Grad-3- oder -4-Zytopenien nach 2 und 5 Jahren in vergleichbarer Weise auf, darunter: Neutropenie (35% vs. 36%), Thrombozytopenie (23% vs. 24%) und Anämie (13% vs. 13%).

Patienten mit Myelosuppression vom Grad 3 oder 4 erholten sich meist nach einer kurzen Dosisunterbrechung und/oder -reduktion. Bei 5 % der Patienten wurde die Behandlung vollständig abgebrochen. Die meisten Patienten setzten die Behandlung ohne erneute Anzeichen einer Myelosuppression fort.

Biochemische Parameter

In der Studie bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase wurde Hypophosphatämie vom Grad 3 oder 4 bei 4 % der mit SPRYCEL 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 SPRYCEL-Therapie in Verbindung mit diesen biochemischen Laborparametern.

2 Jahre Beobachtungsdauer

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

Anstieg des Kreatinins vom Grad 3 oder 4 wurde bei <1 % der Patienten in der chronischen Phase der CML berichtet mit einer erhöhten Häufigkeit von 1 bis 4 % bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien der CML.

Spezielle Patientenpopulationen

Während das Sicherheitsprofil von SPRYCEL 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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen zur Überdosierung von SPRYCEL 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: L01XE06

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 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.

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In der Phase-I-Studie wurden hämatologische und zytogenetische Remissionsraten bei den ersten 84 behandelten Patienten in einem Beobachtungszeitraum von bis zu 27 Monaten in allen Phasen der

CML und Ph+ ALL beobachtet. Das Ansprechen war in allen Phasen der CML und Ph+ ALL anhaltend.

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

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

Die Wirksamkeit von Dasatinib wurde auf der Grundlage der hämatologischen und zytogenetischen Remissionsraten bestimmt.

Zusätzlich belegen die Dauer der Remission und die geschätzten Überlebensraten den klinischen Nutzen von Dasatinib.

Insgesamt wurden 2.712 Patienten in klinischen Studien untersucht; davon waren 23 % ≥ 65 Jahre alt, während 5 % ≥ 75 Jahre alt waren.

Chronische Phase der CML - neu diagnostiziert

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

Insgesamt 519 Patienten wurden in die Behandlungsgruppen randomisiert: 259 Patienten in die SPRYCEL-Gruppe und 260 Patienten in die Imatinib-Gruppe. Die Baseline-Merkmale zwischen den beiden Behandlungsgruppen waren ausgeglichen in Bezug auf das Alter (das mediane Alter lag bei 46 Jahren für die SPRYCEL-Gruppe und bei 49 Jahren für die Imatinib-Gruppe; 10 % bzw. 11 % der Patienten waren 65 Jahre alt oder älter), das Geschlecht (44 % bzw. 37 %, Frauen) und die Rasse (51 % bzw. 55 % Kaukasier; 42 % bzw. 37 % Asiaten). Zum Zeitpunkt der Baseline war die Verteilung des Hasford-Scores in den Behandlungsgruppen mit SPRYCEL und Imatinib ähnlich (niedriges Risiko: 33 % bzw. 34 %; mittleres Risiko 48 % bzw. 47 %; hohes Risiko: 19 % bzw. 19 %).

Nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 12 Monaten erhalten 85 % der Patienten, die in die SPRYCEL-Gruppe randomisiert wurden, und 81 % der Patienten, die in die Imatinib-Gruppe randomisiert wurden, weiterhin die first-line Behandlung. Ein Abbruch innerhalb von 12 Monaten aufgrund von Krankheitsprogression erfolgte bei 3 % der mit SPRYCEL behandelten Patienten und bei 5 % der mit Imatinib behandelten Patienten.

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

Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 5 dargestellt. Innerhalb der ersten 12 Monate der Behandlung wurde eine cCCyR von einem statistisch signifikant größeren Anteil der Patienten in der SPRYCEL-Gruppe erreicht, verglichen mit dem Anteil der Patienten in der Imatinib-Gruppe. Die Wirksamkeit von SPRYCEL wurde konsistent über die verschiedenen Subgruppen, einschließlich Alter, Geschlecht und Baseline Hasford Score, demonstriert.

Tabelle 5: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus einer Phase-III-Studie bei neu diagnostizierten Patienten mit CML in der chronischen Phase

	SPRYCEL n= 259	Imatinib n= 260	p-Wert
Remissionsrate (95 % CI)			
Zytogenetische Remission			
innerhalb von 12 Monaten			
cCCyR ^a	76,8 % (71,2–81,8)	66,2% (60,1-71,9)	p <0,007*
CCyR ^b	85,3 % (80,4-89,4)	73,5% (67,7-78,7)	—
innerhalb von 24 Monaten			
cCCyR ^a	80,3 %	74,2%	—
CCyR ^b	87,3%	82,3%	—
innerhalb von 36 Monaten			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	—
CCyR ^b	88,0%	83,5%	—
innerhalb von 48 Monaten			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	—
CCyR ^b	87,6%	83,8%	—
innerhalb von 60 Monaten			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	—
CCyR ^b	88,0%	83,8%	—
Gute molekulare Remission^c			
12 Monate	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p <0,00003*
24 Monate	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	—
36 Monate	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	—
48 Monate	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	—
60 Monate	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0,0021
Hazard ratio (HR)			
innerhalb von 12 Monaten (99,99 % CI)			
Zeit bis zur cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p <0,0001*
Zeit bis zur MMR	2,01 (1,2-3,4)		p <0,0001*
Dauer der cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p <0,035
innerhalb von 24 Monaten (95% CI)			
Zeit bis zur cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		—
Zeit bis zur MMR	1,69 (1,34-2,12)		—
Dauer der cCCyR	0,77 (0,55-1,10)		—
innerhalb von 36 Monaten (95% CI)			
Zeit bis zur cCCyR	1,48 (1,22-1,80)		—

Tabelle 5: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus einer Phase-III-Studie bei neu diagnostizierten Patienten mit CML in der chronischen Phase

	SPRYCEL n= 259	Imatinib n= 260	p-Wert
Zeit bis zur MMR	1,59 (1,28-1,99)		—
Dauer der cCCyR	0,77 (0,53-1,11)		—
innerhalb von 48 Monaten (95% CI)			
Zeit bis zur cCCyR	1,45 (1,20-1,77)		—
Zeit bis zur MMR	1,55 (1,26-1,91)		—
Dauer der cCCyR	0,81 (0,56-1,17)		—
innerhalb von 60 Monaten (95% CI)			
Zeit bis zur cCCyR	1,46 (1,20-1,77)		p=0,0001
Zeit bis zur MMR	1,54 (1,25-1,89)		p<0,0001
Dauer der cCCyR	0,79 (0,55-1,13)		p=0,1983

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

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

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

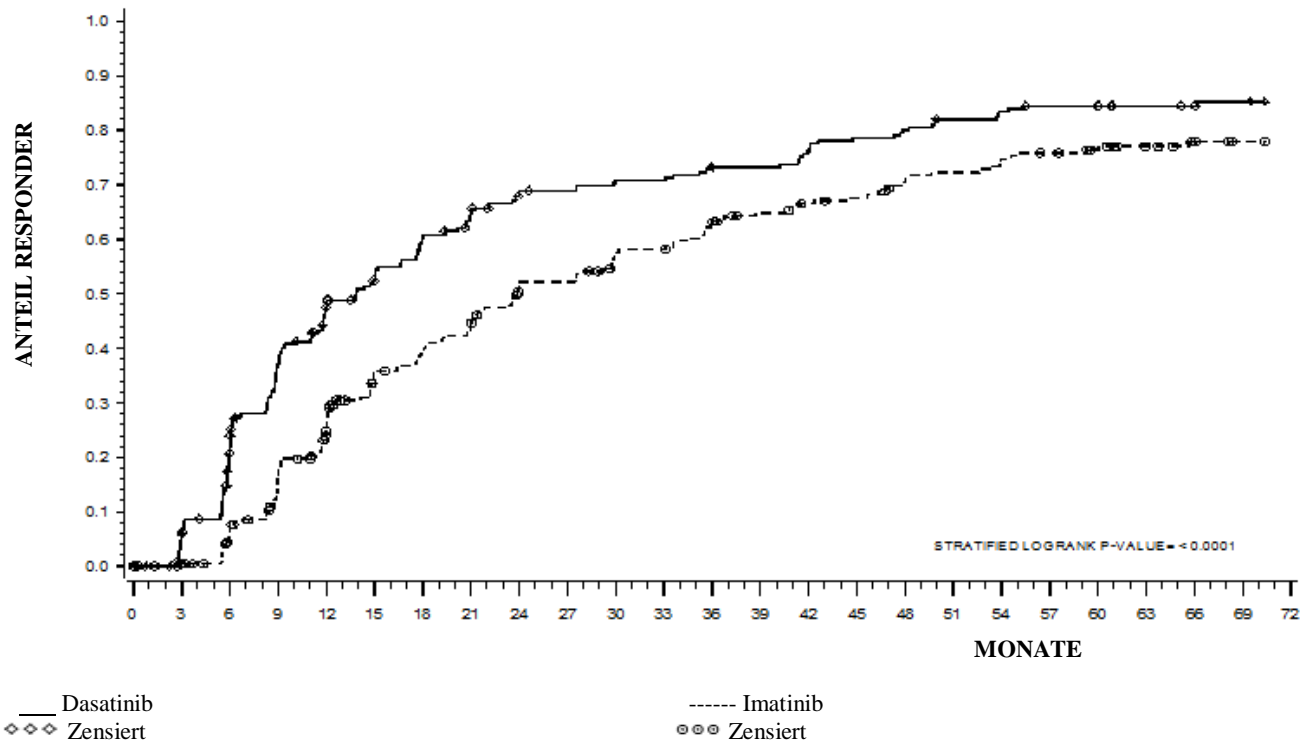
*Angepasst nach Hasford-Score und indiziert statistische Signifikanz für einen vordefinierten nominalen Signifikanz-Level.

CI = Konfidenzintervall (confidence interval)

Nach einer Beobachtungsdauer von 60 Monaten betrug die mediane Zeit bis zur Erlangung einer cCCyR 3,1 Monate in der SPRYCEL-Gruppe und 5,8 Monate in der Imatinib-Gruppe. Für Patienten mit einer MMR betrug die mediane Zeit bis zur MMR nach einer Beobachtungsdauer von 60 Monaten 9,3 Monate in der SPRYCEL-Gruppe und 15 Monate in der Imatinib-Gruppe. Diese Ergebnisse sind konsistent mit denen nach 12, 24 und 36 Monaten.

Die Zeit bis zur MMR ist in Abbildung 1 grafisch dargestellt. Die Zeit bis zur MMR war bei mit Dasatinib behandelten Patienten durchgehend kürzer als bei mit Imatinib behandelten Patienten.

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

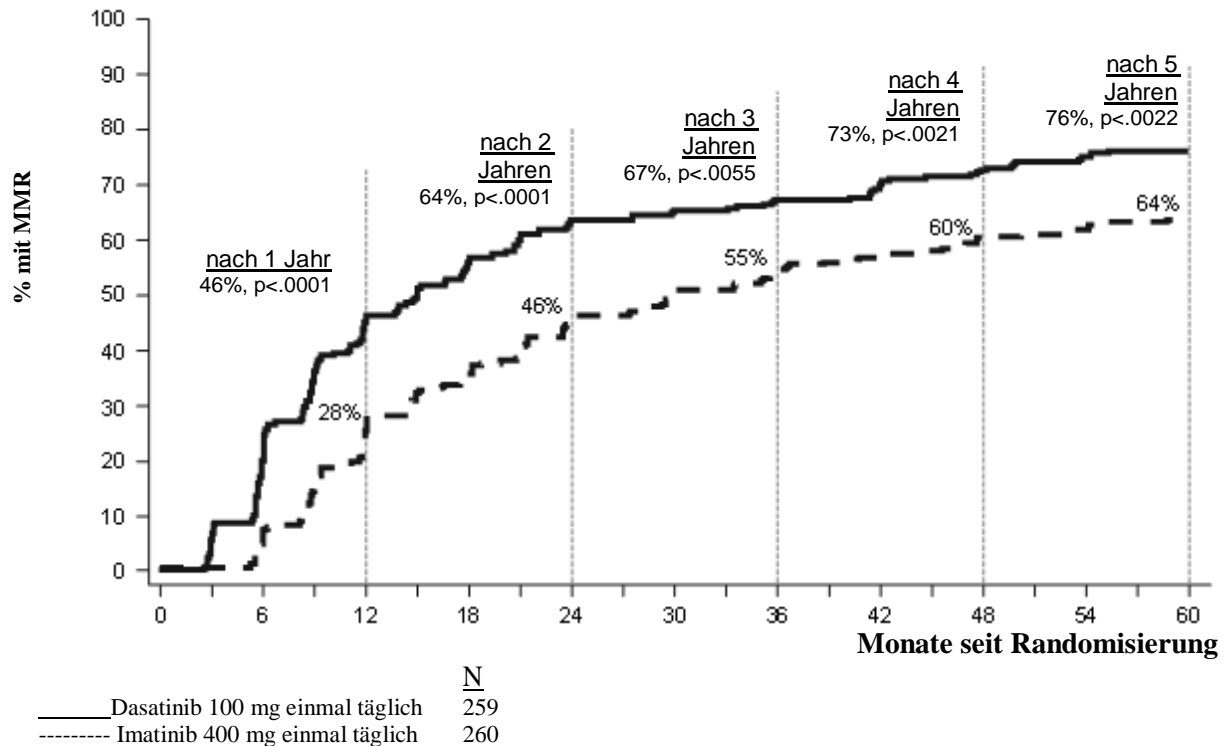


GRUPPE	Anzahl RESPONDER / Anzahl RANDOMISIERT	HAZARD RATIO (95% CI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib über Imatinib		1,54 (1,25 - 1,89)

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

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

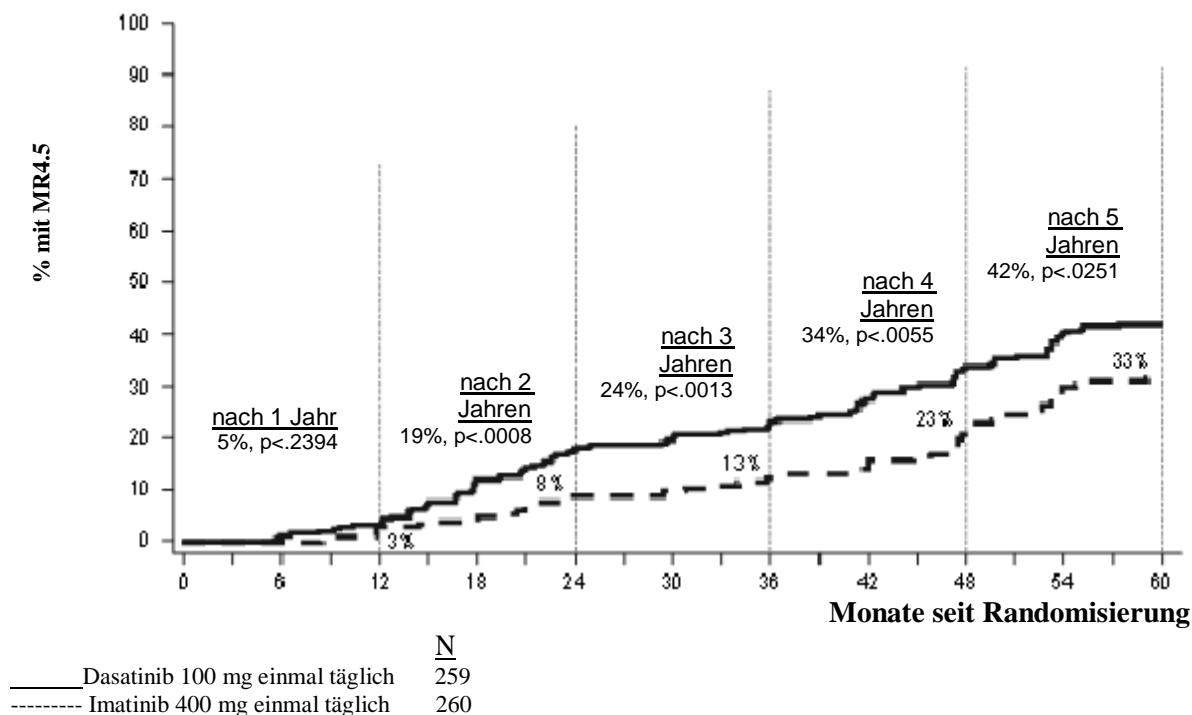
Abbildung 2: MMR-Häufigkeiten über die Zeit - Alle randomisierten Patienten einer Phase-III-Studie in neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase



Der Anteil der Patienten, die zu irgendeiner Zeit eine BCR-ABL Ratio $\leq 0,01\%$ (4-log Reduktion) erreichten, war in der SPRYCEL-Gruppe höher als in der Imatinib-Gruppe (54,1% versus 45%). Der Anteil der Patienten, die zu irgendeiner Zeit eine BCR-ABL Ratio $\leq 0,032\%$ (4,5-log Reduktion) erreichten, war in der SPRYCEL-Gruppe höher als in der Imatinib-Gruppe (44% versus 34%).

Die MR4.5-Häufigkeit über die Zeit ist in Abbildung 3 grafisch dargestellt. Die MR4.5-Häufigkeit über die Zeit war bei mit Dasatinib behandelten Patienten durchgehend höher als bei mit Imatinib behandelten Patienten.

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



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

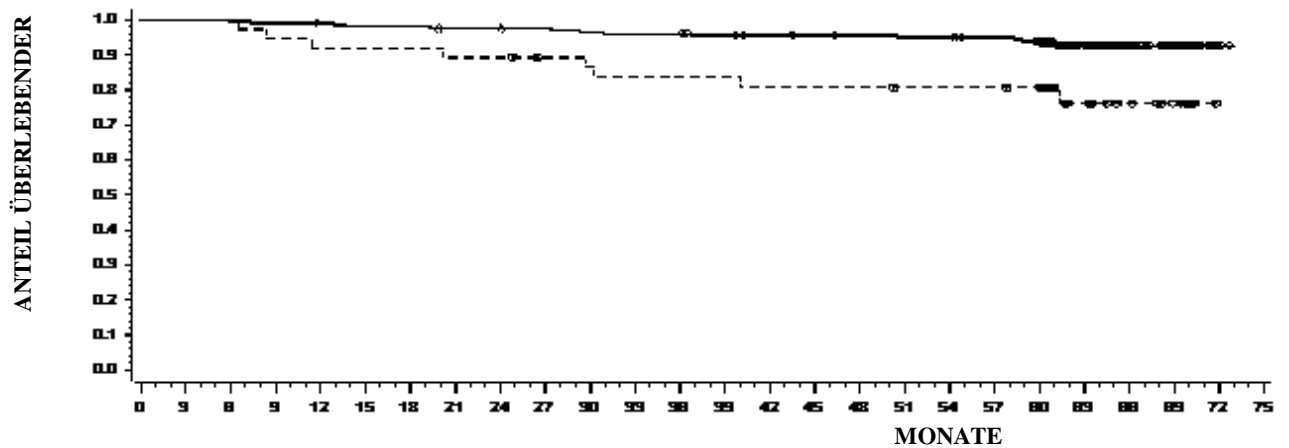
Bei einer zusätzlichen Analyse erreichten mehr der mit Dasatinib behandelten Patienten (84%) eine frühe molekulare Response (definiert als BCR-ABL-Werte $\leq 10\%$ nach 3 Monaten), als die mit Imatinib behandelten Patienten (64%). Patienten, die eine frühe molekulare Response erreichten, zeigten ein geringeres Risiko einer Transformation, einen höheren Anteil progressionsfreies Überleben (PFS) und einen höheren Anteil Gesamtüberleben (OS), wie in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Dasatinib-Patienten mit BCR-ABL $\leq 10\%$ und $>10\%$ nach 3 Monaten

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

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

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



Patienten unter Risiko

$\leq 10\%$	198	198	197	196	195	193	193	191	191	190	188	187	187	184	182	181	180	179	179	177	171	96	54	29	3	0
$> 10\%$	37	37	37	35	34	34	34	33	33	31	30	29	29	29	28	28	28	27	27	27	26	15	10	6	0	0

— $\leq 10\%$
◇◇◇ Zensiert

----- $> 10\%$
◇◇◇ Zensiert

GRUPPE	TODESFÄLLE/ # Land Patient	MEDIAN (95% CI)	HAZARD RATIO (95% CI)
$\leq 10\%$	14/198	.(. - .)	
$> 10\%$	8/37	.(. - .)	0,29 (0,12 - 0,69)

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

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

Chronische Phase der CML - resistent oder intolerant gegenüber einer vorherigen Therapie mit Imatinib

Zwei klinische Studien wurden mit Imatinib-resistenten oder -intoleranten Patienten durchgeführt; bei diesen Studien war der primäre Endpunkt zur Wirksamkeit eine gute zytogenetische Remission (MCyR, *major cytogenetic response*):

Studie 1

Eine unverblindete, randomisierte, nicht-vergleichende multizentrische Studie wurde mit Patienten durchgeführt, die auf die ursprüngliche Behandlung mit 400 oder 600 mg Imatinib nicht ansprachen. Sie wurden (2:1) in zwei Gruppen randomisiert, die entweder Dasatinib (70 mg zweimal täglich) oder Imatinib (400 mg zweimal täglich) erhielten. Ein Wechsel in die andere Behandlungsgruppe war

zulässig, wenn der Patient Anzeichen einer Krankheitsprogression zeigte oder eine Unverträglichkeit, die durch Dosismodifikation nicht kompensiert werden konnte. Der primäre Endpunkt war eine MCyR nach 12 Wochen. Für 150 Patienten liegen Ergebnisse vor: 101 Patienten wurden in die Dasatinib-Gruppe und 49 in die Imatinib-Gruppe randomisiert (alle Patienten waren Imatinib-resistent). Die mediane Zeit von Diagnose bis zur Randomisierung betrug 64 Monate in der Dasatinib-Gruppe und 52 Monate in der Imatinib-Gruppe. Alle Patienten waren stark vorbehandelt. Eine vorherige komplette hämatologische Remission (CHR, complete haematologic response) auf Imatinib war bei 93 % der Patientengesamtpopulation erzielt worden. Eine vorherige MCyR auf Imatinib war bei 28 % bzw. 29 % der Patienten der Dasatinib- bzw. Imatinib-Gruppe erzielt worden.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 23 Monate mit Dasatinib (wobei 44 % der Patienten bisher >24 Monate lang behandelt wurden) und 3 Monate mit Imatinib (wobei 10 % der Patienten bisher >24 Monate lang behandelt wurden). Eine CHR wurde bei 93 % der Patienten in der Dasatinib-Gruppe und bei 82 % der Patienten in der Imatinib-Gruppe jeweils vor dem Wechsel in die andere Behandlungsgruppe erreicht.

Nach 3 Monaten trat eine MCyR häufiger in der Dasatinib-Gruppe (36 %) auf als in der Imatinib-Gruppe (29 %). Dabei ist anzumerken, dass bei 22 % der Patienten der Dasatinib-Gruppe eine komplette zytogenetische Remission (CCyR, complete cytogenetic response) beobachtet wurde, während nur 8 % in der Imatinib-Gruppe eine CCyR erreichten. Mit längerer Behandlung und Beobachtungsdauer (Median von 24 Monaten) wurde jeweils vor dem Wechsel in die andere Behandlungsgruppe eine MCyR bei 53 % der mit Dasatinib behandelten Patienten erreicht (CCyR bei 44 %) und bei 33 % der mit Imatinib behandelten Patienten (CCyR bei 18 %). Unter den Patienten, die vor Studieneintritt eine Behandlung mit 400 mg Imatinib erhalten hatten, wurde eine MCyR bei 61 % der Patienten in der Dasatinib-Gruppe und bei 50 % in der Imatinib-Gruppe erreicht.

Basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung lag der Anteil der Patienten, der eine MCyR über 1 Jahr aufrechterhielt, bei 92 % (95 % CI: [85 %-100 %]) für Dasatinib (CCyR 97 %, 95 % CI: [92 %-100 %]) und bei 74 % (95 % CI: [49 %-100 %]) für Imatinib (CCyR 100 %). Der Anteil der Patienten, der eine MCyR über 18 Monate aufrechterhielt, lag bei 90 % (95 % CI: [82 %-98 %]) für Dasatinib (CCyR 94 %, 95 % CI: [87 %-100 %]) und bei 74 % (95 % CI: [49 %-100 %]) für Imatinib (CCyR 100 %).

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

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

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

Studie 2

Eine unverblindete, einarmige, multizentrische Studie wurde an Imatinib-intoleranten oder -resistenten Patienten durchgeführt (d.h. Patienten, die während der Behandlung unter einer deutlichen Unverträglichkeit litten, die eine Weiterbehandlung ausschloss).

Insgesamt erhielten 387 Patienten zweimal täglich 70 mg Dasatinib (288 resistent und 99 intolerant). Die mediane Zeit von Diagnose bis Behandlungsbeginn betrug 61 Monate. Die Mehrheit der Patienten (53 %) war zuvor länger als 3 Jahre mit Imatinib behandelt worden. Die meisten resistenten Patienten (72 %) hatten >600 mg Imatinib erhalten. Zuvor hatten zusätzlich zur Imatinib-Behandlung 35 % der Patienten eine zytotoxische Chemotherapie, 65 % Interferon und 10 % eine Stammzelltransplantation erhalten. Bei 38 % der Patienten lagen vor Therapie Mutationen vor, die bekanntermaßen eine Imatinib-Resistenz verursachen. Die mediane Behandlungsdauer mit Dasatinib betrug 24 Monate, wobei 51 % der Patienten bisher >24 Monate lang behandelt wurden. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 7 dargestellt. Eine MCyR wurde bei 55 % der Imatinib-resistenten Patienten und bei

82 % der Imatinib-intoleranten Patienten erreicht. Bei einer Beobachtungsdauer von mindestens 24 Monaten kam es bei 21 der 240 Patienten mit MCyR zur Progression und die mediane Dauer der MCyR wurde nicht erreicht.

Basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung hielten 95 % (95 % CI: [92 %-98 %]) der Patienten eine MCyR über 1 Jahr aufrecht und 88 % (95 % CI: [83 %-93 %]) der Patienten über 2 Jahre. Der Anteil der Patienten, der eine CCyR über 1 Jahr aufrechterhielt, lag bei 97 % (95 % CI: [94 %-99 %]), über 2 Jahre bei 90 % (95 % CI: [86 %-95 %]). 42 % der Imatinib-resistenten Patienten ohne vorherige MCyR unter Imatinib (n = 188) erreichten eine MCyR mit Dasatinib.

Bei 38 % der in diese Studie eingeschlossenen Patienten lagen 45 verschiedene BCR-ABL-Mutationen vor. Komplette hämatologische Remission oder MCyR wurden bei Patienten mit einer Vielzahl von BCR-ABL-Mutationen, die mit Imatinib-Resistenz assoziiert sind, erzielt, mit Ausnahme von T315I. Unabhängig davon, ob Patienten eine Baseline-BCR-ABL-Mutation, eine P-loop-Mutation oder keine Mutation hatten, war der Anteil der Patienten mit MCyR nach 2 Jahren ähnlich (63 %, 61 % bzw. 62 %).

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

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

Akzelerierte Phase der CML

Eine unverblindete, einarmige multizentrische Studie wurde an Imatinib-intoleranten oder -resistenten Patienten durchgeführt. Insgesamt erhielten 174 Patienten zweimal täglich 70 mg Dasatinib (161 resistent und 13 intolerant gegenüber Imatinib). Die mediane Zeit von Diagnose bis Behandlungsbeginn betrug 82 Monate. Die mediane Behandlungsdauer mit Dasatinib betrug 14 Monate, wobei 31% der Patienten bisher >24 Monate lang behandelt wurden. Der Anteil der Patienten mit guter molekularer Remission (*major molecular response*) lag nach 24 Monaten bei 46 % (untersucht an 41 Patienten mit CCyR). Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 7 dargestellt.

Myeloische Blastenkrise der CML

Eine unverblindete, einarmige multizentrische Studie wurde an Imatinib-intoleranten oder -resistenten Patienten durchgeführt. Insgesamt erhielten 109 Patienten zweimal täglich 70 mg Dasatinib (99 resistent und 10 intolerant gegenüber Imatinib). Die mediane Zeit von Diagnose bis Behandlungsbeginn betrug 48 Monate. Die mediane Behandlungsdauer mit Dasatinib betrug 3,5 Monate, wobei 12% der Patienten bisher >24 Monate lang behandelt wurden. Der Anteil der Patienten mit guter molekularer Remission (*major molecular response*) lag nach 24 Monaten bei 68% (untersucht an 19 Patienten mit CCyR). Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 7 dargestellt.

Lymphatische Blastenkrise der CML und Ph+ ALL

Eine unverblindete, einarmige multizentrische Studie wurde an Patienten mit CML in der lymphatischen Blastenkrise oder mit Ph+ ALL durchgeführt, die resistent oder intolerant gegenüber einer vorherigen Imatinib-Therapie waren. Insgesamt erhielten 48 Patienten in der lymphatischen Blastenkrise der CML zweimal täglich 70 mg Dasatinib (42 resistent und 6 intolerant gegenüber Imatinib). Die mediane Zeit von Diagnose bis Behandlungsbeginn betrug 28 Monate. Die mediane Behandlungsdauer mit Dasatinib betrug 3 Monate, wobei 2 % der Patienten bisher >24 Monate lang behandelt wurden. Der Anteil der Patienten mit guter molekularer Remission (*major molecular response*) lag nach 24 Monaten bei 50 % (alle 22 behandelten Patienten mit CCyR). Außerdem erhielten 46 Patienten mit Ph+ ALL zweimal täglich 70 mg Dasatinib (44 resistent und 2 intolerant gegenüber Imatinib). Die mediane Zeit von Diagnose bis Behandlungsbeginn betrug 18 Monate. Die mediane Behandlungsdauer mit Dasatinib betrug 3 Monate, wobei 7% der Patienten bisher

>24 Monate lang behandelt wurden. Der Anteil der Patienten mit guter molekularer Remission (*major molecular response*) lag nach 24 Monaten bei 52% (alle 25 behandelten Patienten mit CCyR). Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 7 dargestellt. Erwähnenswert ist, dass eine gute hämatologische Remission (MaHR, *major haematologic response*) rasch erzielt wurde (meist innerhalb von 35 Tagen nach der ersten Anwendung von Dasatinib bei Patienten mit CML in der lymphatischen Blastenkrise und innerhalb von 55 Tagen bei Patienten mit Ph+ ALL).

Tabelle 7: Wirksamkeit bei einarmigen klinischen Studien der Phase II zu SPRYCEL^a

	Chronische Phase (n = 387)	Akzeleriert (n= 174)	Myeloische Blastenkrise (n= 109)	Lymphatische Blastenkrise (n= 48)	Ph+ ALL (n = 46)
Hämatologische Remissionsrate^b (%)					
MaHR (95 % CI)	n/a	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
CHR (95 % CI)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95 % CI)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7 % (1--18)
Dauer der MaHR (%; Kaplan-Meier-Methode)					
1 Jahr	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 Jahre	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Zytogenetische Remission^c (%)					
MCyR (95 % CI)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95 % CI)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Überleben (%; Kaplan-Meier-Methode)					
Progressionsfrei					
1 Jahr	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 Jahre	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Gesamt					
1 Jahr	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 Jahre	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

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

^a Zahlen in Fettschrift zeigen die Ergebnisse des primären Endpunkts.

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

CHR (chronische CML): Leukozytenzahl (WBC, *white blood cells*) ≤ institutsspezifische ULN, Thrombozyten <450.000/mm³, keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut, <5 % Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut, <20 % Basophile im peripheren Blut und kein extramedullärer Befall.

CHR (fortgeschrittene CML/Ph+ ALL): Leukozytenzahl (WBC, *white blood cells*) ≤ institutsspezifische ULN, ANC ≥1.000/mm³, Thrombozyten ≥100.000/mm³, keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut, ≤5 % Blasten im Knochenmark, <5 % Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut, <20 % Basophile im peripheren Blut und kein extramedullärer Befall.

NEL: dieselben Kriterien wie für CHR, aber ANC ≥500/mm³ und <1.000/mm³ oder Thrombozyten ≥20.000/mm³ und ≤100.000/mm³.

^c Kriterien zur zytogenetischen Remission: komplett (0 % Ph+-Metaphasen) oder teilweise (>0 %–35 %). MCyR (0 %–35 %) beinhaltet sowohl komplette 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 Studien der Phase III bei Patienten mit CML in der chronischen oder akzelerierten Phase oder in der myeloischen Blastenkrise und bei Ph+ ALL mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber Imatinib

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

Studie 1

In der Studie in der chronischen Phase der CML war der primäre Endpunkt eine MCyR bei Imatinib-resistenten Patienten. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war eine MCyR im Verhältnis zur Tagesgesamtdosis bei den Imatinib-resistenten Patienten. Zu den anderen sekundären Endpunkten zählten die Dauer der MCyR, des PFS und des Gesamtüberlebens. Insgesamt 670 Patienten, von denen 497 Imatinib-resistent waren, wurden in Gruppen randomisiert, die entweder einmal täglich 100 mg, einmal täglich 140 mg, zweimal täglich 50 mg oder zweimal täglich 70 mg Dasatinib erhielten. Die mediane Behandlungsdauer für alle Patienten, die noch behandelt werden, bei mindestens 5 Jahren Beobachtungsdauer (n=205) war 59 Monate (Bereich 28-66 Monate). Die mediane Behandlungsdauer für alle Patienten nach 7 Jahren Beobachtungsdauer war 29,8 Monate (Bereich <1-92,9 Monate).

Eine Wirksamkeit wurde in allen Behandlungsgruppen mit Dasatinib erreicht, wobei das Dosierungsschema mit einmal täglicher Gabe hinsichtlich des primären Endpunkts zur Wirksamkeit eine vergleichbare Wirksamkeit (Nichtunterlegenheit) aufwies wie das Schema mit zweimal täglicher Dosierung (Unterschied in der MCyR 1,9 %; 95 % Konfidenzintervall [-6,8 %-10,6 %]), jedoch zeigte das Regime mit 100 mg einmal täglich eine bessere Sicherheit und Verträglichkeit. Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in den Tabellen 8 und 9 dargestellt.

Tabelle 8: Wirksamkeit von SPRYCEL in einer Phase-III-Dosisoptimierungsstudie: Imatinib-resistente oder -intolerante Patienten mit CML in der chronischen Phase (2-Jahresergebnisse) ^a

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

^a Ergebnisse bei empfohlener Anfangsdosis 100 mg einmal täglich.

^b Kriterien für hämatologisches Ansprechen (jedes Ansprechen bestätigt nach 4 Wochen): Vollständige hämatologische Remission (CHR) (chronische CML): Leukozyten (WBC, *white blood cells*) \leq institutsspezifische Obergrenze des Normbereichs (ULN, *upper limit of normal range*), Thrombozyten $<450.000/\text{mm}^3$ TP, keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut, $<5\%$ Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut, Basophile im peripheren Blut $<20\%$ und kein extramedullärer Befall.

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

^d Kriterien für gute molekulare Remission (*major molecular response*): definiert als BCR-ABL/Kontrolltranskripte $\leq 0,1\%$ mittels RQ-PCR im peripheren Blut.

Tabelle 9: Langzeitwirksamkeit von SPRYCEL in einer Phase-III-Dosisoptimierungsstudie: Imatinib-resistente oder -intolerante Patienten mit CML in der chronischen Phase (2-Jahresergebnisse) ^a

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

^a Ergebnisse bei empfohlener Anfangsdosis 100 mg einmal täglich.

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

Basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung lag der Anteil der mit 100 mg Dasatinib einmal täglich behandelten Patienten, die eine MCyR für 18 Monate aufrechterhielten, bei 93 % (95 % CI: [88%-98%]).

Die Wirksamkeit wurde auch bei Patienten mit Intoleranz gegenüber Imatinib untersucht. In dieser Patientenpopulation, die 100 mg einmal täglich erhielt, wurde eine MCyR bei 77 % und eine CCyR bei 67 % der Patienten erzielt.

Studie 2

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

Das Dosierungsschema mit einmal täglicher Gabe zeigte hinsichtlich des primären Endpunkts zur Wirksamkeit eine vergleichbare Wirksamkeit (Nichtunterlegenheit) gegenüber dem Schema mit zwei täglichen Dosen (Unterschied in der MaHR 0,8 %; 95 % Konfidenzintervall [-7,1 %-8,7 %]), jedoch zeigte das Regime mit 140 mg einmal täglich eine bessere Sicherheit und Verträglichkeit. Remissionsraten sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Wirksamkeit von SPRYCEL in einer Phase-III-Dosisoptimierungsstudie: CML in fortgeschrittenen Stadien and Ph+ ALL (2-Jahresergebnisse) ^a

	Akzeleriert (n= 158)	Myeloische Blastenkrise (n= 75)	Lymphatische Blastenkrise (n= 33)	Ph+ ALL (n= 40)
MaHR ^b	66%	28%	42%	38%
(95% CI)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)
CHR ^b	47%	17%	21%	33%
(95% CI)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)
NEL ^b	19%	11%	21%	5%
(95% CI)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)
MCyR ^c	39%	28%	52%	70%
(95% CI)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)
CCyR	32%	17%	39%	50%
(95% CI)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(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 komplette (0 % Ph+-Metaphasen) als auch teilweise (> 0 % -35 %) Remissionen.

CI = Konfidenzintervall (*confidence interval*); ULN = obere Grenze des Normbereichs (*upper limit of normal range*).

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat SPRYCEL eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen mit Philadelphia-Chromosom-(BCR-ABL-Translokation)-positiver chronischer myeloischer Leukämie und Philadelphia-Chromosom-(BCR-ABL-Translokation)-positiver akuter lymphatischer Leukämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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_{0-∞}) 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), 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 ¹⁴C-markiertes Dasatinib gegeben wurde, bestand die zirkulierende Radioaktivität im Plasma zu 29 % aus unverändertem Dasatinib. Die Plasmakonzentration und die gemessene *In-vitro*-Aktivität lassen darauf schließen, dass Metaboliten von Dasatinib wahrscheinlich keine entscheidende Rolle bei der beschriebenen Pharmakologie des Arzneimittels spielen. CYP3A4 ist ein Hauptenzym, das für die Metabolisierung von Dasatinib verantwortlich ist.

Elimination

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

Leber- und Nierenfunktionsstörung

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

Dasatinib und seine Metaboliten werden in minimalem Ausmaß über die Nieren ausgeschieden.

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 hochdosierten weiblichen Tieren und Prostataadenom bei niedrig dosierten männlichen Tieren festgestellt. Die Bedeutung der Ergebnisse aus der Karzinogenitätsstudie bei Ratten für Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hyprolose
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose

Titandioxid
Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

SPRYCEL 20 mg, 50 mg, 70 mg Filmtabletten

Alu/Alu-Blisterpackungen (Kalender-Blisterpackungen oder perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen).

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen.

Umkarton mit 56 Filmtabletten in 4 Blisterpackungen mit jeweils 14 Filmtabletten.

Umkarton mit 60 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Umkarton mit einer Flasche mit 60 Filmtabletten.

SPRYCEL 80 mg, 100 mg, 140 mg Filmtabletten

Alu/Alu-Blisterpackungen (perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen).

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen.

Umkarton mit 30 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Umkarton mit einer Flasche 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 jedoch versehentlich zerdrückt wurden oder zerbrochen sind, muss das medizinische Fachpersonal zur ordnungsgemäßen Entsorgung zur Chemotherapie geeignete Einmalhandschuhe tragen, um das Risiko eines Hautkontakts zu minimieren.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH
Vereinigtes Königreich

7.a Parallel vertrieben und umgepackt:

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)SPRYCEL 20 mg Filmtabletten

EU/1/06/363/004
EU/1/06/363/007
EU/1/06/363/001

SPRYCEL 50 mg Filmtabletten

EU/1/06/363/005
EU/1/06/363/008
EU/1/06/363/002

SPRYCEL 70 mg Filmtabletten

EU/1/06/363/006
EU/1/06/363/009
EU/1/06/363/003

SPRYCEL 80 mg Filmtabletten

EU/1/06/363/013
EU/1/06/363/012

SPRYCEL 100 mg Filmtabletten

EU/1/06/363/011
EU/1/06/363/010

SPRYCEL 140 mg Filmtabletten

EU/1/06/363/015
EU/1/06/363/014

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. November 2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Juli 2016

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2017

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig