1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SPRYCEL 10 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Flasche Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 990 mg Dasatinib (als Monohydrat).
Nach Rekonstitution enthält eine Flasche 99 ml Suspension zum Einnehmen. Jeder ml der Suspension zum Einnehmen enthält 10 mg Dasatinib (als Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jeder ml der Suspension zum Einnehmen enthält ungefähr 291 mg Saccharose, 2,1 mg Natrium, 0,25 mg Natriumbenzoat, 0,25 mg Benzoesäure, 0,017 mg Benzylalkohol und < 10 ppm Schwefeldioxid (E220).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.
Weißes bis grauweißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

SPRYCEL ist angezeigt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit:

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung
Die Dosierung erfolgt körpergewichtsbasiert (siehe Tabelle 1). Dasatinib wird einmal täglich oral entweder in Form von SPRYCEL Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen oder SPRYCEL Filmtabletten (siehe Fachinformation SPRYCEL Filmtabletten) verabreicht. Die Dosis sollte alle 3 Monate oder falls notwendig häufiger aufgrund von Veränderungen des Körpergewichts nachberechnet werden. Die Tabletten werden nicht für Patienten empfohlen, die weniger als 10 kg wiegen. Für diese Patienten sollte das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verwendet werden. Je nach Ansprechen des Patienten und Verträglichkeit wird eine Steigerung oder Reduzierung der Dosis empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen bei der Behandlung von Kindern unter 1 Jahr mit SPRYCEL vor.

SPRYCEL Filmtabletten und SPRYCEL Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind nicht bioäquivalent. Patienten, die Tabletten schlucken können und von SPRYCEL Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen auf SPRYCEL Tabletten oder von den Tabletten zur Suspension zum Einnehmen wechseln möchten, können dies tun, vorausgesetzt, dass die richtigen Dosierungsempfehlungen für die Darreichungsform eingehalten werden.

Die empfohlene Anfangsdosis von SPRYCEL Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für Kinder und Jugendliche mit Ph+ CML-CP oder Ph+ ALL und erwachsene Patienten mit Ph+ CML-CP, die keine Tabletten schlucken können, ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Dosierung von SPRYCEL Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bei Patienten mit Ph+ CML-CP und Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL (10 mg/ml Suspension nach der Konstitution)

Körpergewicht (kg)	Tägliche Dosis, ml (mg)
5 bis weniger als 10 kg	4 ml (40 mg)
10 bis weniger als 20 kg	6 ml (60 mg)
20 bis weniger als 30 kg	9 ml (90 mg)
30 bis weniger als 45 kg	10,5 ml (105 mg)
mindestens 45 kg	12 ml (120 mg)

Die Dosis zur Anwendung des Pulvers zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bei erwachsenen Patienten in der akzelerierten Phase oder in der myeloischen oder lymphatischen Blastenkrise (fortgeschrittene Stadien) der CML oder bei Ph+ ALL wurde nicht bestimmt.

Dauer der Behandlung
In klinischen Studien wurde die Behandlung mit SPRYCEL bei Erwachsenen mit Ph+ CML-CP, CML in der akzelerierten Phase oder

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

In klinischen Studien wurde die Behandlung mit SPRYCEL bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL für maximal zwei Jahre kontinuierlich zu aufeinanderfolgenden Blöcken der Backbone-Chemotherapie hinzugefügt. Bei Patienten, die eine nachfolgende Stammzelltransplantation erhalten, kann SPRYCEL nach der Transplantation für ein weiteres Jahr verabreicht werden.

Um die empfohlene Dosis zu erreichen, gibt es SPRYCEL als 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg und 140 mg Filmtabletten und als Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (10 mg/ml Suspension nach Rekonstitution). Je nach Ansprechen des Patienten und Verträglichkeit wird eine Steigerung oder Reduzierung der Dosis empfohlen.

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

Tabelle 2: Dosissteigerung bei Patienten mit Ph+ CML-CP

	Dosis (maximale Dosis pro Tag)	
	Initialdosis	Steigerung
Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)
	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)
	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)
	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)
	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)

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

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen
Myelosuppression
In klinischen Studien wurde bei Auftreten einer Myelosuppression die Behandlung unterbrochen, die Dosis reduziert oder die Studientherapie abgebrochen. Gegebenenfalls wurden Thrombozyten- und Erythrozytentransfusionen gegeben. Bei Patienten mit fortbestehender Myelosuppression wurden hämatopoetische Wachstumsfaktoren eingesetzt.
Die Richtlinien für Dosisanpassungen bei Kindern und Jugendlichen mit CML-CP sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Richtlinien für Kinder und Jugendliche mit Ph+ ALL, die in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt werden, sind in einem separaten Abschnitt nach der Tabelle aufgeführt.

Tabelle 3: Dosisanpassungen für Neutropenie und Thrombozytopenie bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ CML-CP

		Dosis (maximale Dosis pro Tag)		
1. Wenn die Zytopenie länger als 3 Wochen andauert, überprüfen Sie, ob die Zytopenie mit Leukämie in Zusammenhang steht (Knochenmarkaspirat oder Biopsie).		Ursprüngliche Initialdosis	Einstufige Dosisreduktion	Zweistufige Dosisreduktion
2. Wenn kein Zusammenhang zwischen Zytopenie und Leukämie besteht, Behandlung aussetzen, bis ANC ≥ 1,0 × 10^9/l und Thrombozyten ≥ 75 × 10^9/l. Dann Behandlung mit ursprünglicher Initialdosis oder einer reduzierten Dosis fortsetzen.	Rekonstituierte Suspension zum Einnehmen	4 ml (40 mg)	3 ml (30 mg)	2 ml (20 mg)
		6 ml (60 mg)	5 ml (50 mg)	4 ml (40 mg)
		9 ml (90 mg)	7 ml (70 mg)	6 ml (60 mg)
3. Wenn die Zytopenie erneut auftritt, wiederholen Sie die Knochenmarkaspiration/ Biopsie und setzen Sie die Behandlung mit einer reduzierten Dosis fort.		10,5 ml (105 mg)	9 ml (90 mg)	7 ml (70 mg)
		12 ml (120 mg)	10 ml (100 mg)	8 ml (80 mg)

ANC: absolute Neutrophilenzahl

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

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

Nicht-hämatologische Nebenwirkungen
Wenn bei der Anwendung von Dasatinib eine mäßige (Grad 2) nicht-hämatologische Nebenwirkung auftritt, ist die Behandlung zu unterbrechen, bis die Nebenwirkung abgeklungen ist oder der Ausgangswert erreicht ist. Wenn eine Nebenwirkung erstmals aufgetreten ist, sollte die Behandlung anschließend mit der ursprünglichen Dosis fortgesetzt werden. Wenn eine Nebenwirkung erneut aufgetreten ist, sollte die Dosis reduziert werden. Wenn bei der Anwendung von Dasatinib eine schwere (Grad 3 oder 4) nicht-hämatologische Nebenwirkung auftritt, muss die Behandlung unterbrochen werden, bis die Nebenwirkung abgeklungen ist. Danach kann die Behandlung, sofern angemessen, mit reduzierter Dosis fortgesetzt werden, je nach ursprünglichem Schweregrad der Nebenwirkung. Bei Kindern und Jugendlichen mit CML-CP mit nicht-hämatologischen Nebenwirkungen sollten die Empfehlungen zur Dosisreduktion für hämatologische Nebenwirkungen, die oben beschrieben sind, befolgt werden. Falls erforderlich sollte bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL mit nicht-hämatologischen Nebenwirkungen eine Dosisreduktion entsprechend den oben beschriebenen Empfehlungen für hämatologische Nebenwirkungen erfolgen.

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

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

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

Bei Patienten, die SPRYCEL 60 mg (6 ml) oder 40 mg (4 ml) täglich einnehmen, sollte erwogen werden, die SPRYCEL-Dosis zu unterbrechen bis der CYP3A4-Inhibitor abgesetzt wird, oder auf das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mit einer niedrigeren Dosis zu wechseln. Nach Absetzen des Inhibitors sollte eine Auswaschphase von etwa 1 Woche vor Wiederaufnahme der Behandlung mit SPRYCEL durchgeführt werden.

Mit diesen reduzierten SPRYCEL-Dosen erreicht die Fläche unter der Kurve (Area under the curve = AUC) in der Regel den Bereich, der ohne CYP3A4-Inhibitoren beobachtet wird. Bei Patienten, die starke CYP3A4-Inhibitoren erhalten, sind für diese Dosisanpassungen jedoch keine klinischen Daten verfügbar. Wenn SPRYCEL nach Dosisreduktion nicht vertragen wird, muss entweder der starke CYP3A4-Inhibitor abgesetzt oder die Behandlung mit SPRYCEL unterbrochen werden, bis der Inhibitor abgesetzt wird. Nach Absetzen des Inhibitors sollte eine Auswaschphase von etwa 1 Woche vor Wiederaufnahme der Behandlung mit SPRYCEL durchgeführt werden.

Tabelle 4 enthält Richtlinien zur Dosisreduktion bei Kindern und Jugendlichen, bei denen SPRYCEL Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mit einem starken CYP3A4-Inhibitor angewendet werden muss.

Tabelle 4: Dosisreduktion bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren bei Kindern und Jugendlichen

	Dosis	
Körpergewicht (kg)	Ursprüngliche Initialdosis	Dosisreduktion
Rekonstituierte Suspension zum Einnehmen		
5 bis weniger als 10 kg	4 ml (40 mg)	1 ml (10 mg)
10 bis weniger als 20 kg	6 ml (60 mg)	1 ml (10 mg)
20 bis weniger als 30 kg	9 ml (90 mg)	2 ml (20 mg)
30 bis weniger als 45 kg	10,5 ml (105 mg)	2 ml (20 mg)

	Dosis	
Körpergewicht (kg)	Ursprüngliche Initialdosis	Dosisreduktion
mindestens 45 kg	12 ml (120 mg)	2,5 ml (25 mg)

Spezielle Patientenpopulationen

Ältere Menschen

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

Leberfunktionsstörung

Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung können die empfohlene Initialdosis erhalten. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist jedoch Vorsicht bei der Anwendung von 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. Es kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden und soll immer entweder morgens oder abends eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Suspension zum Einnehmen soll nicht mit Grapefruit oder Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Die rekonstituierte Suspension zum Einnehmen kann des Weiteren mit Milch, Joghurt, Apfelsaft oder Apfelmus gemischt werden.

Für Einzelheiten zur Zubereitung und Verabreichung dieses Arzneimittels und Anweisungen zur Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Klinisch relevante Wechselwirkungen

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

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

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

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

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

Spezielle Patientenpopulationen

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

Wichtige Nebenwirkungen

Myelosuppression

Die Behandlung mit Dasatinib wird mit Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie in Verbindung gebracht. Deren Auftreten ist früher und häufiger bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien der CML oder mit Ph+ ALL als in der chronischen Phase der CML.

Bei erwachsenen Patienten mit CML in der fortgeschrittenen Phase oder mit Ph+ ALL, die mit Dasatinib als Monotherapie behandelt werden, sollte in den ersten zwei Monaten ein komplettes Blutbild wöchentlich und anschließend einmal im Monat oder nach klinischer Indikation erstellt werden. Bei erwachsenen Patienten und Kindern und Jugendlichen mit CML in der chronischen Phase sollte in den ersten 12 Wochen alle 2 Wochen ein komplettes Blutbild erstellt werden, danach alle 3 Monate oder nach klinischer Indikation. Bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL, die mit Dasatinib in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt wurden, sollte vor Beginn jeder Chemotherapie und je nach klinischer Indikation ein komplettes Blutbild erstellt werden. Während der Konsolidierungsblöcke der Chemotherapie, sollte alle zwei Tage bis zur Genesung ein komplettes Blutbild erstellt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Myelosuppression ist im Allgemeinen reversibel und lässt sich in der Regel durch zeitweiliges Absetzen von Dasatinib oder eine Dosisreduktion behandeln.

Blutungen
Bei Patienten mit CML in der chronischen Phase (n = 548) traten bei 5 Patienten (1 %) unter Dasatinib Blutungen vom Grad 3 oder 4 auf. Bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien der CML, die die empfohlene Dosis 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 mit CML in der fortgeschrittenen Phase oder Ph+ ALL, 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. Es wurden auch Fälle von Chylothorax bei Patienten mit Pleuraerguss berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)
PAH (präkapillare pulmonale arterielle Hypertonie, bestätigt durch Katheterisierung der rechten Herzhälfte) wurde in Zusammenhang mit einer Dasatinibbehandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dabei war PAH nach Behandlungsbeginn bis einschließlich nach mehr als einem Jahr Behandlung mit Dasatinib aufgetreten.

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

QT-Verlängerung
In-vitro-Daten weisen darauf hin, dass Dasatinib die kardiale ventrikuläre Repolarisation (QT-Intervall) verlängern kann (siehe Abschnitt 5.3). In der Phase-III-Studie bei neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase mit 258 Patienten, die mit Dasatinib behandelt wurden, und mit 258 Patienten, die mit Imatinib behandelt wurden, wurde nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 60 Monaten bei 1 Patienten (< 1 %) in jeder Gruppe eine QTc-Verlängerung als Nebenwirkung berichtet. Die mediane Abweichung

des QTcF vom Ausgangswert lag bei 3,0 msec bei den mit Dasatinib behandelten Patienten im Vergleich zu 8,2 msec bei den mit Imatinib behandelten Patienten. Bei einem Patienten (< 1 %) in jeder Gruppe kam es zu einem QTcF von > 500 msec. Bei 865 Leukämie-Patienten, die in klinischen Studien der Phase II mit Dasatinib behandelt wurden, betrug die mittlere Abweichung vom Ausgangswert des QTc-Intervalls (herzfrequenzkorrigiertes QT-Intervall nach Fridericia (QTcF)) 4-6 msec; das obere 95 %-Konfidenzintervall für alle mittleren Abweichungen vom Ausgangswert betrug < 7 msec (siehe Abschnitt 4.8).
Von den 2.182 Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie mit Imatinib, die Dasatinib in klinischen Studien erhalten haben, wurde bei 15 Patienten (1 %) eine QTc-Verlängerung als Nebenwirkung berichtet. Bei 21 dieser Patienten (1 %) kam es zu einem QTcF von > 500 msec.

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

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

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

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

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

Hepatitis-B-Reaktivierung
Bei Patienten, die chronische Träger dieses Virus sind, ist eine Hepatitis-B-Reaktivierung aufgetreten, nachdem sie BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren erhalten hatten. Einige Fälle führten zu akutem Leberversagen oder zu fulminanter Hepatitis, die eine Lebertransplantation notwendig machten oder zum Tod führten.
Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit 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).

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

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

Es wurde eine Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen beobachtet, die in klinischen Studien mit SPRYCEL behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Bezüglich der erwarteten Körpergröße wurde eine rückläufige Entwicklung nach einer maximalen Behandlungsdauer von 2 Jahren beobachtet. Diese verlief im gleichen Ausmaß wie unter alleiniger Behandlung mit einer Chemotherapie, ohne Einfluss auf das erwartete Körpergewicht oder den BMI und ohne Zusammenhang mit Hormonstörungen oder anderen Laborparametern. Eine Überwachung des Knochenwachstums und der Knochenentwicklung bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen.

Sonstige Bestandteile

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 2,1 mg Natrium pro ml SPRYCEL Suspension zum Einnehmen. Bei der maximalen Tagesdosis von 16 ml Suspension zum Einnehmen entspricht dies 1,7 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Aufnahme von 2 g Natrium für einen Erwachsenen.

Saccharose

SPRYCEL Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält nach Rekonstitution mit Wasser etwa 0,29 g/ml Saccharose. Für die empfohlene pädiatrische Dosierung enthält SPRYCEL Suspension zum Einnehmen 1,17 g Saccharose pro 40 mg Dasatinib und 4,37 g Saccharose pro 150 mg Dasatinib. Dies sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus berücksichtigt werden. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
Kann schädlich für die Zähne sein.

Benzoesäure und Benzoate

SPRYCEL enthält 0,25 mg Benzoesäure in jedem ml der Suspension zum Einnehmen und 0,25 mg Natriumbenzoat in jedem ml der Suspension zum Einnehmen.
Benzoesäure/Benzoat-Salz kann Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und der Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen alt) verstärken.

Benzylalkohol

SPRYCEL enthält 0,017 mg Benzylalkohol in jedem ml der Suspension zum Einnehmen.
Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Überwachen Sie Patienten unter 3 Jahren auf respiratorische Symptome.

SPRYCEL darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Dasatinib (siehe Abschnitt 4.6). Patientinnen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten, sollten auf das potenzielle Risiko für den Fötus von Dasatinib und dem Hilfsstoff Benzylalkohol, die sich im Laufe der Zeit anreichern und eine metabolische Azidose verursachen können, hingewiesen werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist Vorsicht geboten, da sich Benzylalkohol im Laufe der Zeit anreichern und eine metabolische Azidose verursachen kann.

Schwefeldioxid (E220)

Kann in seltenen Fällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchialkrämpfe (Bronchospasmen) hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkstoffe, die die Plasmakonzentration von Dasatinib erhöhen können

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

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

Wirkstoffe, die die Plasmakonzentration von Dasatinib verringern können

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

Histamin-2-Antagonisten und Protonenpumpeninhibitoren

Die langfristige Hemmung der Magensäuresekretion durch H_2-Antagonisten oder Protonenpumpeninhibitoren (z. B. Famotidin und Omeprazol) führt wahrscheinlich zu einer verringerten Dasatinib-Exposition. In einer Einzeldosisstudie mit gesunden Probanden

führte die Anwendung von Famotidin 10 Stunden vor einer Einzeldosis 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 H_2-Antagonisten oder Protonenpumpeninhibitoren die Verwendung von Antazida in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Schwangerschaft
Basierend auf Erfahrungen aus der Anwendung am Menschen besteht der Verdacht, dass Dasatinib kongenitale Missbildungen einschließlich Defekte des Neuralrohrs hervorruft. Die Anwendung von Dasatinib in der Schwangerschaft kann schädliche pharmakologische Effekte auf den 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/eingeschränkte Informationen zur Exkretion von Dasatinib in die Muttermilch von Menschen und Tieren. Physikalisch-chemische und die verfügbaren pharmakodynamischen/toxikologischen Daten lassen darauf schließen, dass Dasatinib in die Muttermilch übergeht, so dass ein Risiko für Säuglinge nicht ausgeschlossen werden kann.
Während der Behandlung mit SPRYCEL sollte das Stillen eingestellt werden.

Schwangere oder stillende Frauen sollten den Kontakt mit SPRYCEL Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen vermeiden.

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

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

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 spiegeln die Exposition gegenüber SPRYCEL als Monotherapie bei allen in klinischen Studien getesteten Dosen wider (n = 2.900), einschließlich 324 erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase, 2.388 erwachsene Patienten mit Imatinib-resistenter oder -intoleranter chronischer oder fortgeschrittener CML oder Ph+ ALL und 188 Kindern und Jugendlichen.

Bei den 2.712 erwachsenen Patienten mit CML in der chronischen Phase, CML in der fortgeschrittenen Phase oder Ph+ ALL betrug die mediane Therapiedauer 19,2 Monate (Bereich 0 bis 93,2 Monate). In einer randomisierten Studie bei Patienten mit neu dia-

gnostizierter CML in chronischer Phase betrug die mediane Therapiedauer etwa 60 Monate. Die mediane Therapiedauer betrug bei 1618 erwachsenen Patienten mit CML in der chronischen Phase 29 Monate (Bereich 0 bis 92,9 Monate). Die mediane Therapiedauer bei 1.094 erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener CML oder Ph+ ALL betrug 6,2 Monate (Bereich 0 bis 93,2 Monate). Unter 188 Patienten in pädiatrischen Studien betrug die mediane Therapiedauer 26,3 Monate (Bereich 0 bis 99,6 Monate). In der Untergruppe von 130 Kindern und Jugendlichen mit CML in der chronischen Phase, die mit SPRYCEL behandelt wurden, betrug die mediane Therapiedauer 42,3 Monate (Bereich von 0,1 bis 99,6 Monate).

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.

Das Gesamt-Sicherheitsprofil von SPRYCEL bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ CML-CP war, unabhängig von der Formulierung, mit dem der Erwachsenen vergleichbar. Von den 130 mit SPRYCEL behandelten Kindern und Jugendlichen mit CML-CP traten bei 2 (1,5 %) Kindern Nebenwirkungen auf, die zum Abbruch der Behandlung führten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen, mit Ausnahme der abweichenden Laborwerte, wurden bei Patienten berichtet, die im Rahmen von klinischen Studien mit SPRYCEL als Monotherapie und nach Markteinführung behandelt wurden (Tabelle 5). Diese Reaktionen werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nach Markteinführung nicht abschätzbar).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 5: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Augenerkrankungen	
Häufig	Sehstörungen (dazu gehören beeinträchtigtes Sehvermögen, unscharfes Sehen und reduzierte Sehschärfe), trockene Augen
Gelegentlich	Beeinträchtigung des Sehvermögens, Bindehautentzündung, Photophobie, erhöhte Tränensekretion
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig	Tinnitus
Gelegentlich	Schwerhörigkeit, Vertigo
Herzerkrankungen	
Häufig	Kongestive Herzinsuffizienz/kardiale Dysfunktion*[c], Perikarderguss*, Herzrhythmusstörungen (einschließlich Tachykardie), Palpitationen
Gelegentlich	Myokardinfarkt (auch mit tödlichem Ausgang)*, QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm*, Perikarditis, ventrikuläre Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Tachykardie), Angina pectoris, Kardiomegalie, anormale T-Welle im Elektrokardiogramm, erhöhter Troponinwert
Selten	Cor pulmonale, Myokarditis, akutes Koronarsyndrom, Herzstillstand, PR-Verlängerung im Elektrokardiogramm, koronare Herzkrankheit, Pleuroperikarditis
Nicht bekannt	Vorhofflimmern/Vorhofflattern
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Blutung*[d]
Häufig	Hypertonie, Flush
Gelegentlich	Hypotonie, Thrombophlebitis, Thrombose
Selten	Tiefe Beinvenenthrombose, Embolie, Livedo reticularis
Nicht bekannt	Thrombotische Mikroangiopathie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Pleuraerguss*, Dyspnoe
Häufig	Lungenödem*, pulmonale Hypertonie*, Lungeninfiltration, Pneumonitis, Husten
Gelegentlich	Pulmonale arterielle Hypertonie, Bronchospasmus, Asthma, Chylothorax*
Selten	Lungenembolie, akutes Atemnotsyndrom (ARDS)
Nicht bekannt	Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz
Häufig	Gastrointestinalblutung*, Kolitis (einschließlich neutropenischer Kolitis), Gastritis, Schleimhautentzündungen (einschließlich Mukositis/Stomatitis), Dyspepsie, abdominale Distension, Obstipation, Erkrankungen der Mundschleimhäute
Gelegentlich	Pankreatitis (einschließlich akuter Pankreatitis), Ulkus des oberen Gastrointestinaltrakts, Ösophagitis, Aszites*, Analfissur, Dysphagie, gastroösophageale Refluxkrankheit
Selten	Eiweißverlustsyndrom, Ileus, Analfistel
Nicht bekannt	tödliche Gastrointestinalblutung *
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Hepatitis, Cholezystitis, Cholestase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Hautausschlag[e]
Häufig	Alopezie, Dermatitis (einschließlich Ekzem), Pruritus, Akne, trockene Haut, Urtikaria, Hyperhidrose
Gelegentlich	Neutrophile Dermatose, Lichtempfindlichkeit, Pigmentierungsstörung, Pannikulitis, Hautulzera, bullöse Erkrankungen, Nagelerkrankungen, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Störung des Haarwuchses
Selten	Leukozytoklastische Vaskulitis, Hautfibrose
Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom[f]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems[g]
Häufig	Arthralgie, Myalgie, Muskelschwäche, Muskuloskeletale Steifheit, Muskelkrämpfe
Gelegentlich	Rhabdomyolyse, Osteonekrose, Muskelentzündung, Tendonitis, Arthritis

Selten	Verzögerter Epiphysenschluss[h], Wachstumsverzögerung[h]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Niereninsuffizienz (einschließlich Nierenversagen), häufiger Harndrang, Proteinurie
Nicht bekannt	Nephrotisches Syndrom
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	
Selten	Abort
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Gynäkomastie, Störung der Menstruation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Peripheres Ödem[i], Fatigue, Fieber, Gesichtsödem[j]
Häufig	Asthenie, Schmerzen, Brustkorbschmerz, generalisiertes Ödem*[k], Schüttelfrost
Gelegentlich	Unwohlsein, anderes Oberflächenödem[l]
Selten	Gestörter Gang
Untersuchungen	
Häufig	Gewichtsverlust, Gewichtszunahme
Gelegentlich	Erhöhte Kreatinphosphokinasespiegel, erhöhter Wert der Gamma-Glutamyl-Transferase
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Häufig	Kontusion

[a] Dazu zählen verminderter Appetit, vorzeitiges Sättigungsgefühl, vermehrter Appetit.
[b] Dazu zählen Blutung des zentralen Nervensystems, zerebrales Hämatom, zerebrale Hämorrhagien, extradurales Hämatom, intrakraniale Hämorrhagien, hämorrhagischer Insult, subarachnoidale Hämorrhagien, subdurales Hämatom und subdurale Hämorrhagien.
[c] Dazu zählen erhöhte natriuretische Peptid-Werte im Gehirn, ventrikuläre Dysfunktion, links-ventrikuläre Dysfunktion, rechts-ventrikuläre Dysfunktion, Herzinsuffizienz, akutes Herzversagen, chronische Herzinsuffizienz, kongestive Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, kongestive Kardiomyopathie, diastolische Dysfunktion, verringerte Ejektionsfraktion und ventrikuläre Insuffizienz, links-ventrikuläre Störung, rechts-ventrikuläre Störung und ventrikuläre Hypokinäsie.
[d] Ausgeschlossen sind gastrointestinale Blutungen und ZNS-Blutungen; diese Nebenwirkungen werden in der Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bzw. in der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ angegeben.
[e] Dazu zählen Arzneimitteldermatitis, Erythem, Erythema multiforme, Erythrose, schuppender Hautausschlag, generalisiertes Erythem, Genitalausschlag, Hitzeausschlag, Milia, Miliaria, pustuläre Psoriasis, flüchtiger Ausschlag, erythematöses Exanthem, follikuläres Exanthem, generalisiertes Exanthem, makulöses Exanthem, makulopapulöses Exanthem, papulöses Exanthem, juckendes Exanthem, pustulöses Exanthem, vesikuläres Exanthem, Schälung der Haut, Hautreizung, toxischer Hautausschlag, Urticaria vesiculosa, und vaskulärer Ausschlag.
[f] Nach Markteinführung wurden Einzelfälle von Stevens-Johnson-Syndrom berichtet. Es konnte nicht ermittelt werden, ob diese mukokutanen Nebenwirkungen in direktem Zusammenhang mit SPRYCEL oder mit Begleitmedikationen standen.
[g] Muskuloskelettale Schmerzen während oder nach Beendigung der Behandlung.
[h] In pädiatrischen Studien wurde die Häufigkeit mit 'häufig" berichtet.
[i] Gravitationsödem, lokalisiertes Ödem, peripheres Ödem.
[j] Bindehautödem, Augenödem, Augenschwellung, Augenlidödem, Gesichtsödem, Lippenödem, Makulaödem, Mundödem, orbitales Ödem, periorbitales Ödem, Gesichtsschwellung.
[k] Überlastung des Flüssigkeitshaushalts, Flüssigkeitsretention, gastrointestinales Ödem, generalisiertes Ödem, periphere Schwellung, Ödem, Ödem aufgrund von Herzkrankheit, perinephritischer Erguss, post-prozedurales Ödem, viszerales Ödem.
[l] Genitalschwellung, Ödem an der Inzisionsstelle, Genitalödem, Penisödem, Penisschwellung, Skrotalödem, Hautschwellung, Hodenschwellung, vulvovaginale Schwellung.
* Für zusätzliche Details siehe Abschnitt “Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen"

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Myelosuppression

Die Behandlung mit 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.
Es wurden Fälle von Chylothorax bei Patienten mit Pleuraerguss berichtet. Einige Fälle von Chylothorax klangen nach Absetzen, Unterbrechung oder Dosisreduktion von Dasatinib ab, aber die meisten Fälle erforderten auch eine zusätzliche Behandlung.

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

QT-Verlängerung
In 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 (siehe Abschnitt 4.4). 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 Abweichende Laborwerte weiter unten). Die mediane Behandlungsdauer in der

Gruppe mit 100 mg einmal täglich betrug 37 Monate (Bereich 1-91 Monate). Die kumulierten Häufigkeiten ausgewählter Nebenwirkungen, die bei der Anfangsdosis 100 mg einmal täglich berichtet wurden, sind in Tabelle 6a dargestellt.

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

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

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

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

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

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

[a] Ergebnisse der Phase-III-Dosisoptimierungsstudie aus der Population mit der empfohlenen Anfangsdosis 140 mg einmal täglich (n = 304) nach 2 Jahren finaler Studien-Nachbeobachtung.
[b] Dazu zählen ventrikuläre Dysfunktion, Herzinsuffizienz, kongestive Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, kongestive Kardiomyopathie, diastolische Dysfunktion, verringerte Ejektionsfraktion und ventrikuläre Insuffizienz.

Darüber hinaus wurden zwei Studien mit insgesamt 161 Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL durchgeführt, bei denen SPRYCEL in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht wurde. In der pivotalen Studie erhielten 106 Kinder und Jugendliche SPRYCEL in Kombination mit einer Chemotherapie in einem kontinuierlichen Dosierungsschema. In der supportiven Studie erhielten 35 von 55 Kindern und Jugendlichen SPRYCEL in Kombination mit einer Chemotherapie in einem diskontinuierlichen Dosierungsschema (zwei Wochen Behandlung, gefolgt von einer bis zwei Wochen Pause) und 20 Kinder und Jugendliche erhielten SPRYCEL in Kombination mit einer Chemotherapie in einem kontinuierlichen Dosierungsschema. Bei den 126 Kindern und Ju-

gendlichen mit Ph+ ALL, die mit SPRYCEL in einem kontinuierlichen Dosierungsschema behandelt wurden, betrug die mediane Therapiedauer 23,6 Monate (Bereich 1,4 bis 33 Monate).

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

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

	Prozentualer Anteil (%) der Patienten	
Nebenwirkung	Alle Grade	Grad 3/4
Febrile Neutropenie	27,0	26,2
Übelkeit	20,6	5,6
Erbrechen	20,6	4,8
Bauchschmerzen	14,3	3,2
Diarrhoe	12,7	4,8
Fieber	12,7	5,6
Kopfschmerzen	11,1	4,8
Verminderter Appetit	10,3	4,8
Fatigue	10,3	0

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

Abweichende Laborwerte

Hämatologie

In der Phase-III-Studie bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase, die SPRYCEL einnahmen, wurden nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 12 Monaten die folgenden abweichenden 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 und 4 sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: 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]

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

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

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

[c] Ergebnisse der Studie CA180-035 bei der empfohlenen Anfangsdosis 140 mg einmal täglich.

CTC-Grade: Neutropenie (Grad 3 ≥ 0,5-< 1,0 × 10^9/l, Grad 4 < 0,5 × 10^9/l); Thrombozytopenie (Grad 3 ≥ 25 - < 50 × 10^9/l, Grad 4 < 25 × 10^9/l); Anämie (Hämoglobin Grad 3 ≥ 65 - < 80 g/l, Grad 4 < 65 g/l).

Bei Patienten, die 100 mg einmal 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 Phase-III-Dosisoptimierungsstudie 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 Phase-III-Dosisoptimierungsstudie bei CML im fortgeschrittenen Stadium und bei Ph+ ALL wurden Erhöhungen des Transaminase- oder Bilirubinspiegels vom Grad 3 oder 4 bei 1 % bis 5 % der Patienten in allen Behandlungsgruppen berichtet.

Etwa 5 % der mit 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.

Kinder und Jugendliche
Das Sicherheitsprofil von SPRYCEL als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ CML-CP war vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen.

Das Sicherheitsprofil von SPRYCEL in Kombination mit einer Chemotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Sprycel bei Erwachsenen und den erwarteten Auswirkungen der Chemotherapie, mit Ausnahme einer geringeren Häufigkeit bei Pleuraerguss bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen.

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

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

Spezielle Patientenpopulation
Während das Sicherheitsprofil von 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 dem
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: 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 Pati-

enten, die mehr als die empfohlene Dosis einnehmen, engmaschig auf Myelosuppression überwacht werden und eine geeignete unterstützende Behandlung erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

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

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

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

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

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

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 Ethnische Herkunft (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 12 Monaten aufgrund von Krankheitsprogression erfolgte bei 3 % der mit SPRYCEL behandelten Patienten und bei 5 % der mit Imatinib behandelten Patienten.

Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 9 dargestellt. Innerhalb der ersten 12 Monate der Behandlung wurde eine cCCyR von einem statistisch signifikant größeren Anteil der Patienten in der 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 9: 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)		---
Zeit bis zur MMR	1,59 (1,28-1,99)		---

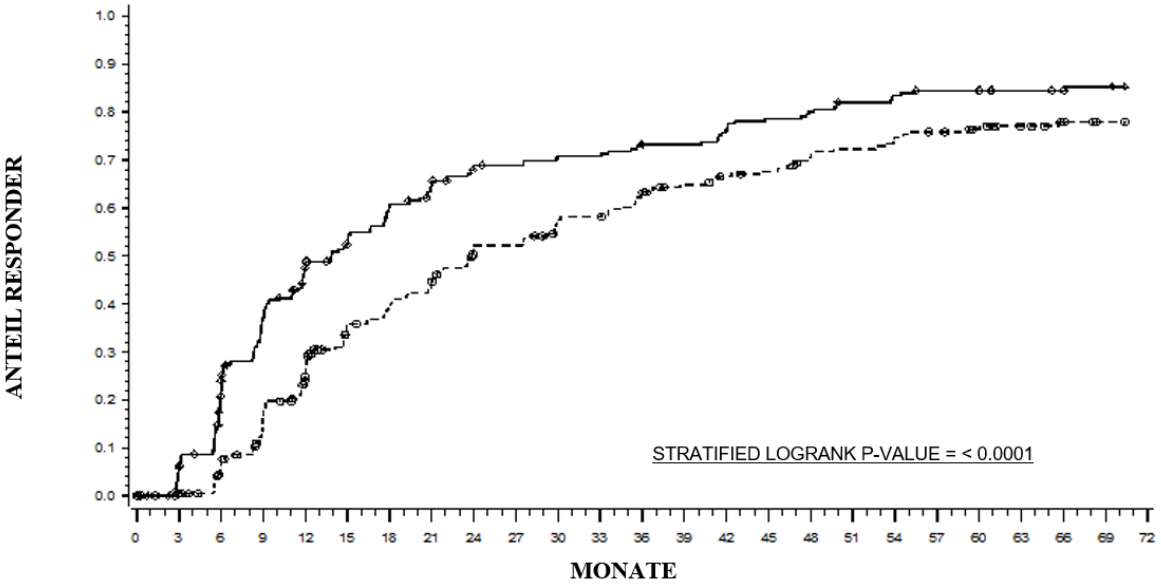
Dauer der cCCyR	0,77 (0,53-1,11)	---
	innerhalb von 48 Monaten (95 % CI)	
Zeit bis zur cCCyR	1,45 (1,20-1,77)	---
Zeit bis zur MMR	1,55 (1,26-1,91)	---
Dauer der cCCyR	0,81 (0,56-1,17)	---
	innerhalb von 60 Monaten (95 % CI)	
Zeit bis zur cCCyR	1,46 (1,20-1,77)	p = 0,0001
Zeit bis zur MMR	1,54 (1,25-1,89)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

[a] Bestätigte komplette zytogenetische Remission (cCCyR, confirmed complete cytogenetic response) ist definiert als eine dokumentierte Remission zwischen zwei konsekutiven Untersuchungen (im Abstand von mindestens 28 Tagen).
[b] Komplette zytogenetische Remission (CCyR, complete cytogenetic response) basiert auf einer einzelnen zytogenetischen Auswertung einer Knochenmarkbiopsie.
[c] Gute molekulare Remission (MMR, major molecular response) zu jeder Zeit bestimmt als BCR-ABL-Verhältnis ≤ 0.1 % mittels RQ-PCR im peripheren Blut, standardisiert nach internationalem Maßstab. Dies sind kumulierte Raten, die die minimale Nachbeobachtungzeit 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 15,0 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 (MMR)



———	Dasatinib	- - - -	Imatinib
◇◇◇	Zensiert	⊙⊙⊙	Zensiert

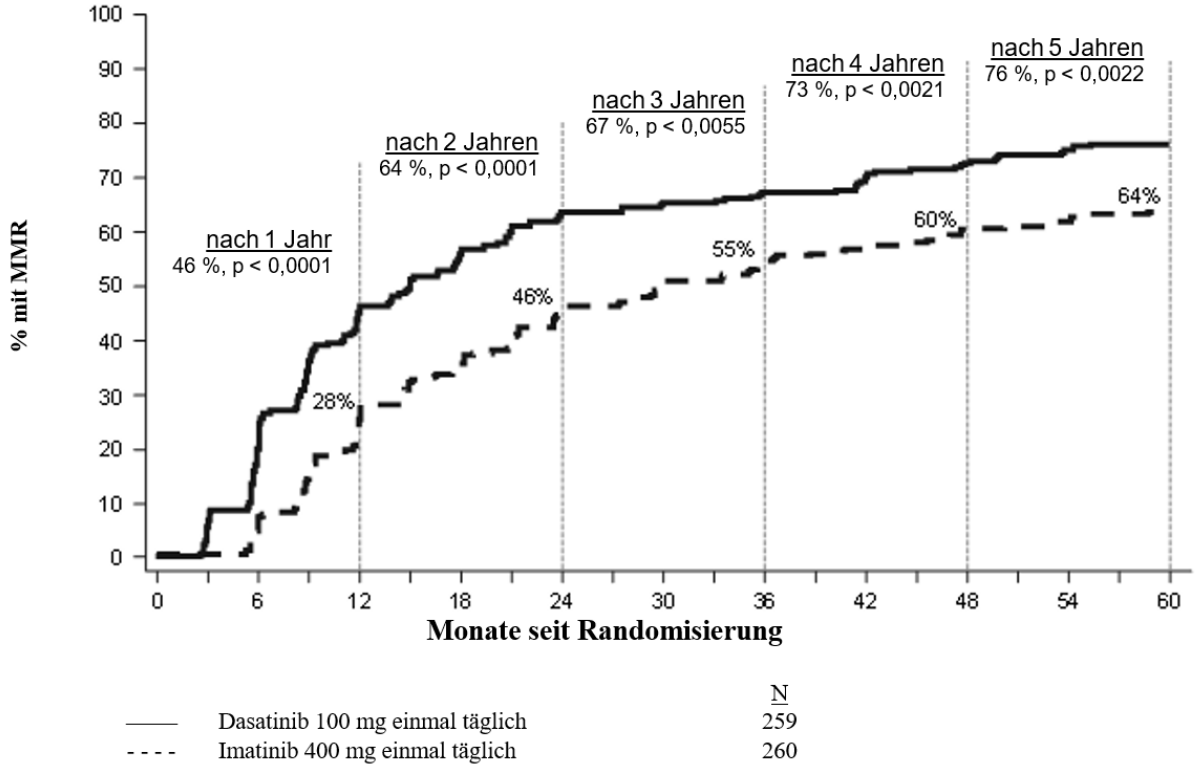
GRUPPE	Anzahl RESPONDER / Anzahl RANDOMISIERT	HAZARD RATIO (95 % CI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib über Imatinib		1,54 (1,25 - 1,89)

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.

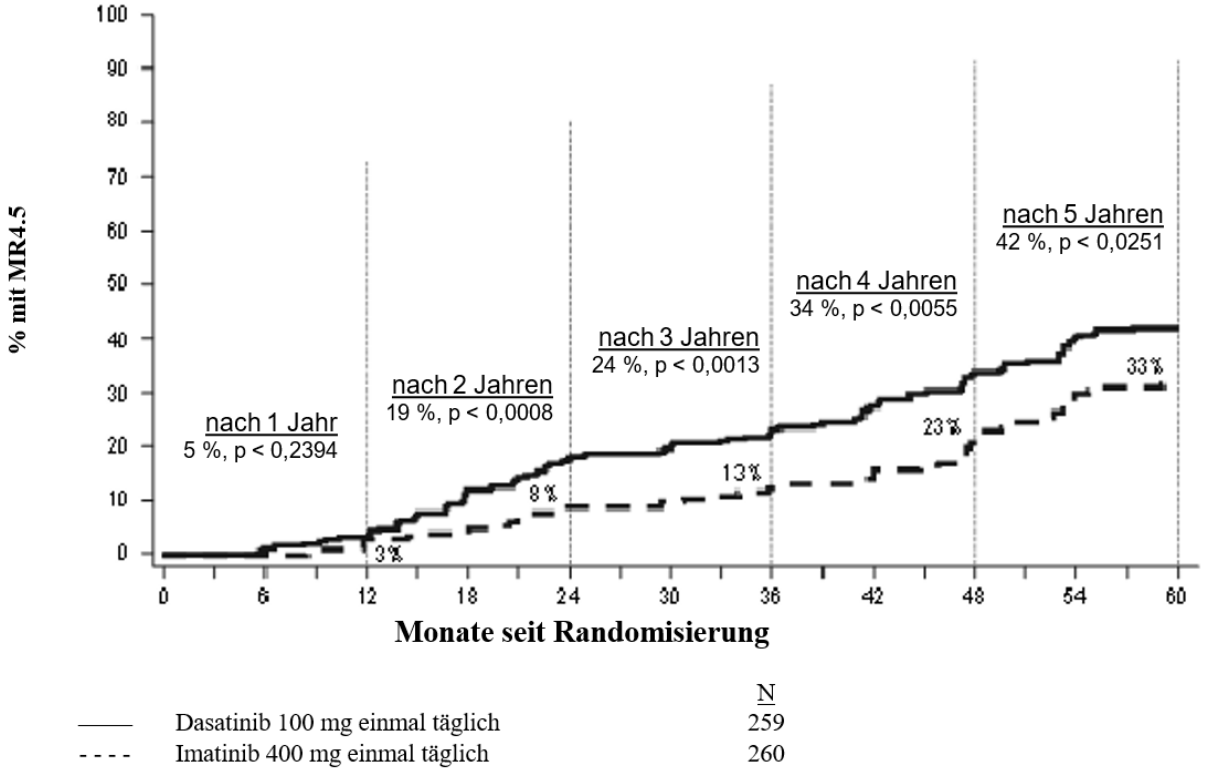
Abbildung 2: MMR-Häufigkeiten über die Zeit - Alle randomisierten Patienten einer Phase-III-Studie in neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase



Der Anteil der Patienten, die zu irgendeiner Zeit eine BCR-ABL-Ratio ≤ 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 ≤ 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 %).

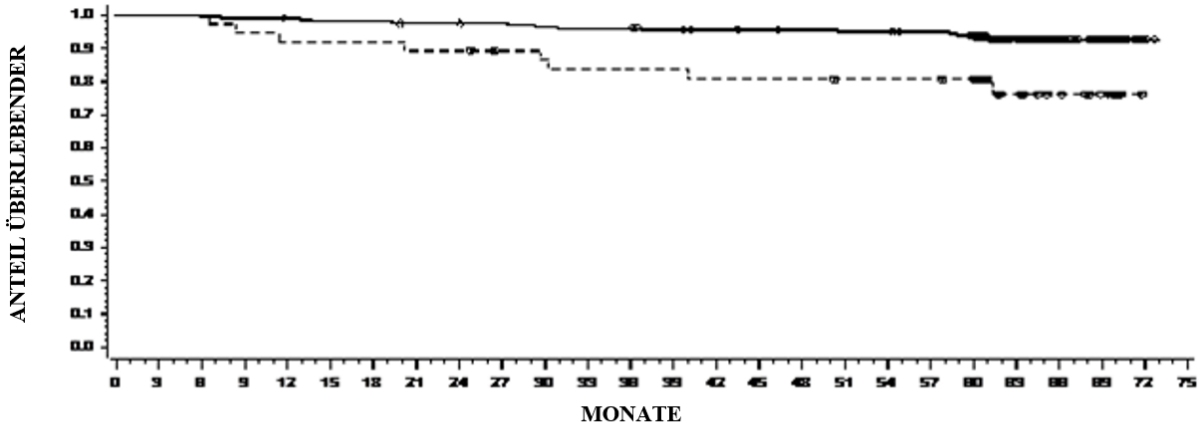
Bei einer zusätzlichen Analyse erreichten mehr der mit Dasatinib behandelten Patienten (84 %) eine frühe molekulare Response (definiert als BCR-ABL-Werte ≤ 10 % nach 3 Monaten), als die mit Imatinib behandelten Patienten (64 %). Patienten, die eine frühe molekulare Response erreichten, zeigten ein geringeres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

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

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

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

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



Patienten unter Risiko

<= 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

——— ≤ 10 % — — — — > 10 %

◇◇◇ Zensiert ⊙⊙⊙ Zensiert

GRUPPE	TODESFÄLLE / # Land Patient	MEDIAN (95 % CI)	HAZARD RATIO (95 % CI)
≤ 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 mit Dasatinib 23 Monate (wobei 44 % der Patienten bisher > 24 Monate lang behandelt wurden) und mit Imatinib 3 Monate (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 res-

ponse) beobachtet wurde, während nur 8 % in der Imatinib-Gruppe eine CCyR erreichten. Mit längerer Behandlung und Nachbeobachtung (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 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 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 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 65 % (95 % CI: [43 % - 87 %]) für Imatinib.

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

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

Studie 2
Eine unverblindete, einarmige, multizentrische Studie wurde an Imatinib-intoleranten oder -resistenten Patienten durchgeführt (d. h. Patienten, die während der Behandlung unter einer deutlichen Unverträglichkeit litten, die eine Weiterbehandlung ausschloss).
Insgesamt erhielten 387 Patienten zweimal täglich 70 mg Dasatinib (288 resistent und 99 intolerant). Die mediane Zeit von Diagnose bis Behandlungsbeginn betrug 61 Monate. Die Mehrheit der Patienten (53 %) war zuvor länger als 3 Jahre mit Imatinib behandelt worden. Die meisten resistenten Patienten (72 %) hatten > 600 mg Imatinib erhalten. Zuvor hatten zusätzlich zur Imatinib-Behandlung 35 % der Patienten eine zytotoxische Chemotherapie, 65 % Interferon und 10 % eine Stammzelltransplantation erhalten. Bei 38 % der Patienten lagen vor Therapie Mutationen vor, die bekanntermaßen eine Imatinib-Resistenz verursachen. Die mediane Behandlungsdauer mit Dasatinib betrug 24 Monate, wobei 51 % der Patienten bisher > 24 Monate lang behandelt wurden. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 11 dargestellt. Eine MCyR wurde bei 55 % der Imatinib-resistenten Patienten und bei 82 % der Imatinib-intoleranten Patienten erreicht. Bei einer Beobachtungsdauer von mindestens 24 Monaten kam es bei 21 der 240 Patienten mit MCyR zur Progression und die mediane Dauer der MCyR wurde nicht erreicht.

Basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung erhielten 95 % (95 % CI: [92 % - 98 %]) der Patienten eine MCyR über 1 Jahr aufrecht und 88 % (95 % CI: [83 % - 93 %]) der Patienten über 2 Jahre. Der Anteil der Patienten, der eine CCyR über 1 Jahr aufrechterhielt, lag bei 97 % (95 % CI: [94 % - 99 %]) und 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 bei 88 % (95 % CI: [84 % - 92 %]) nach 1 Jahr und bei 75 % (95 % CI: [69 % - 81 %]) nach 2 Jahren. Der geschätzte Anteil der Imatinib-intoleranten Patienten mit PFS lag bei 98 % (95 % CI: [95 % - 100 %]) nach 1 Jahr und bei 94 % (95 % CI: [88 % - 99 %]) nach 2 Jahren.

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

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

Myeloische Blastenkrise der CML
Eine unverblindete, einarmige multizentrische Studie wurde an Imatinib-intoleranten oder -resistenten Patienten durchgeführt. Insgesamt erhielten 109 Patienten zweimal täglich 70 mg Dasatinib (99 resistent und 10 intolerant gegenüber Imatinib). Die mediane Zeit von Diagnose bis Behandlungsbeginn betrug 48 Monate. Die mediane Behandlungsdauer mit Dasatinib betrug 3,5 Monate, wobei 12 % der Patienten bisher > 24 Monate lang behandelt wurden. Der Anteil der Patienten mit guter molekularer Remission (*major molecular response*) lag nach 24 Monaten bei 68 % (untersucht an 19 Patienten mit CCyR). Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 11 dargestellt.

Lymphatische Blastenkrise der CML und Ph+ ALL

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

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

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

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

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

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

CHR (chronische CML): Leukozytenzahl (WBC, *white blood cells*) ≤ institutsspezifische ULN, Thrombozyten < 450.000/mm^3, 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/mm^3, Thrombozyten ≥ 100.000/mm^3, 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/mm^3 und < 1,000/mm^3, oder Thrombozyten ≥ 20,000/mm^3 und ≤ 100,000/mm^3.

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

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

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

Klinische 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 12 und 13 dargestellt.

Tabelle 12: 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 Remissionsrate[b] (%) (95 % CI)	
CHR	92 % (86–95)
Zytogenetische Remissionsrate[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 erreichten[d] (%) (95 % CI)	
Alle Patienten	69 % (58-79)
Imatinib-resistente Patienten	72 % (58-83)

[a] Ergebnisse bei empfohlener Anfangsdosis 100 mg einmal täglich.
[b] Kriterien für hämatologisches Ansprechen (jedes Ansprechen bestätigt nach 4 Wochen): Vollständige hämatologische Remission (CHR) (chronische CML): Leukozyten (WBC, *white blood cells*) ≤ institutsspezifische Obergrenze des Normbereichs (ULN, *upper limit of normal range*), Thrombozyten < 450.000/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 ≤ 0,1 % mittels RQ-PCR im peripheren Blut.

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

	Beobachtungsdauer mindestens			
	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre	7 Jahre
Gute molekulare Remission (MMR, major molecular response)				
Alle Patienten	NA	37 % (57/154)	44 % (71/160)	46 % (73/160)
Imatinib-resistente Patienten	NA	35 % (41/117)	42 % (50/120)	43 % (51/120)
Imatinib-intolerante Patienten	NA	43 % (16/37)	53 % (21/40)	55 % (22/40)

	Beobachtungsdauer mindestens			
	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre	7 Jahre
Progressionsfreies Überleben (PFS, progression-free survival)[b]				
Alle Patienten	90 % (86; 95)	80 % (73; 87)	51 % (41; 60)	42 % (33; 51)
Imatinib-resistente Patienten	88 % (82; 94)	77 % (68; 85)	49 % (39; 59)	39 % (29; 49)
Imatinib-intolerante Patienten	97 % (92; 100)	87 % (76; 99)	56 % (37; 76)	51 % (32; 67)
Gesamtüberleben (OS, overall survival)				
Alle Patienten	96 % (93; 99)	91 % (86; 96)	78 % (72; 85)	65 % (56; 72)
Imatinib-resistente Patienten	94 % (90; 98)	89 % (84; 95)	77 % (69; 85)	63 % (53; 71)
Imatinib-intolerante Patienten	100 % (100; 100)	95 % (88; 100)	82 % (70; 94)	70 % (52; 82)

[a] Ergebnisse bei empfohlener Anfangsdosis 100 mg einmal täglich.
[b] Progression war definiert durch steigende Leukozytenzahlen, Verlust der CHR oder MCyR, ≥ 30 % Anstieg der Ph+ Metaphasen, bestätigte Progression in die akzelerierte Phase/Blastenkrise (AP/BP disease) oder Tod. PFS wurde nach dem Intent-to-treat-Prinzip analysiert und die Patienten wurden hinsichtlich Nebenwirkungen einschließlich der darauffolgenden Therapie nachverfolgt.

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

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

Studie 2
In der Studie in fortgeschrittenen Stadien der CML und Ph+ ALL war der primäre Endpunkt die MaHR. Insgesamt 611 Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert, die entweder einmal täglich 140 mg oder zweimal täglich 70 mg Dasatinib erhielten. Die mediane Behandlungsdauer lag bei ca. 6 Monaten (Bereich 0,03 - 31 Monate).

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

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

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

[a] Ergebnisse bei empfohlener Anfangsdosis 140 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.2).
[b] Kriterien für hämatologische 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/mm^3, Thrombozyten ≥ 100.000/mm^3, 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/mm^3 und < 1,000/mm^3, oder Thrombozyten ≥ 20,000/mm^3 und ≤ 100,000/mm^3.
[c] MCyR beinhaltet sowohl vollständige (0 % Ph+-Metaphasen) als auch teilweise (> 0 %-35 %) Remissionen.
CI = Konfidenzintervall (*confidence interval*); ULN = obere Grenze des Normbereichs (*upper limit of normal range*).

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit CML

Unter 130 Patienten mit CML in der chronischen Phase (CML-CP), die in zwei pädiatrischen Studien behandelt wurden, einer offenen, nicht randomisierten Phase-I-Dosisfindungsstudie und einer offenen, nicht randomisierten Phase-II-Studie, wurden 84 Patienten (ausschließlich aus der Phase-II-Studie) mit CML-CP neu diagnostiziert und 46 Patienten (17 Patienten aus der Phase-I-Studie und 29 Patienten aus der Phase-II-Studie) waren resistent oder intolerant gegenüber der vorherigen Behandlung mit Imatinib. 97 der 130 Kinder und Jugendlichen mit CML-CP wurden einmal täglich mit SPRYCEL Tabletten 60 mg/m^2 behandelt (die Höchstdosis für Patienten mit hohem BSA betrug 100 mg einmal täglich). Die Patienten wurden bis zum Fortschreiten der Krankheit oder inakzeptabler Toxizität behandelt.

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

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

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

[a] Patienten aus der Phase-II-Studie für Kinder und Jugendliche mit neu diagnostizierter CML-CP erhielten die orale Tablettenformulierung

[b] Patienten aus der Phase-I-Studie und Phase-II-Studie für Kinder und Jugendliche mit Imatinib-resistenter oder intoleranter CML-CP erhielten die orale Tablettenformulierung

In der Phase-I-Studie für Kinder und Jugendliche betrug die mediane Dauer des PFS nach mindestens 7 Jahren Beobachtungsdauer bei den 17 Patienten mit Imatinib-resistenter oder intoleranter CML-CP 53,6 Monate und die OS-Rate lag bei 82,4 %.

In der Phase-II-Studie für Kinder und Jugendliche, in welcher die Tablettenformulierung gegeben wurde, betrug die geschätzte PFS-Rate nach 24-Monaten bei den 51 Patienten mit neu diagnostizierter CML-CP 94,0 % (82,6; 98,0) und 81,7 % (61,4; 92,0) bei den 29 Patienten mit Imatinib-resistenter/intoleranter CML-CP. Nach einer Beobachtungsdauer von 24 Monaten betrug das Gesamtüberleben OS bei neu diagnostizierten Patienten 100 % und 96,6 % bei Imatinib-resistenten oder intoleranten Patienten.
In der Phase-II-Studie für Kinder und Jugendliche erlitten 1 neu diagnostizierter Patient und 2 Imatinib-resistente oder intolerante Patienten einen Progress zur CML Blastenkrise.

33 neu diagnostizierte Kinder und Jugendliche mit CML-CP erhielten SPRYCEL Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in einer Dosis von 72 mg/m^2. Diese Dosis entspricht einer 30 % geringeren Exposition verglichen mit der empfohlenen Dosis (siehe Abschnitt 5.2). Nach 12 Monaten betrug bei diesen Patienten die komplette zytogenetische Remission (CCyR): 87,9 % [95 % CI: (71,8 - 96,6)] und die gute molekulare Remission (MMR): 45,5 % [95 % CI: (28,1 - 63,6)].

Unter den mit Dasatinib behandelten Kindern und Jugendlichen mit CML-CP, die zuvor mit Imatinib behandelt wurden, wurden am Ende der Behandlung folgende Mutationen festgestellt: T315A, E255K und F317L. Allerdings wurden E255K und F317L auch bereits vor Behandlungsbeginn festgestellt. Bei neu diagnostizierten CML-CP-Patienten wurden am Ende der Behandlung keine Mutationen festgestellt.

Kinder und Jugendliche mit ALL
Die Wirksamkeit von SPRYCEL in Kombination mit Chemotherapie wurde in einer pivotalen Studie an Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostizierter Ph+ ALL mit einem Alter ab einem Jahr untersucht.

In dieser multizentrischen, historisch-kontrollierten Phase-II-Studie von Dasatinib zusätzlich zur Standard-Chemotherapie wurden 106 Kinder und Jugendliche mit neu diagnostizierter Ph+ ALL, darunter 104 Patienten mit bestätigter Ph+ ALL, mit Dasatinib in einer Tagesdosis von 60 mg/m^2 in Kombination mit Chemotherapie in einem kontinuierlichen Dosierungsschema über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten behandelt. 82 Patienten erhielten ausschließlich Dasatinib-Filmtabletten und 24 Patienten erhielten mindestens einmal Dasatinib Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Von den 24 Patienten erhielten 8 Patienten ausschließlich Dasatinib Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Das Backbone-Chemotherapie-Regime war das gleiche wie in der AIEOP-BFM-ALL-2000-Studie (chemotherapeutisches Standard-Multi-Agent-Chemotherapie-Protokoll). Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren das Ereignisfreie-Überleben (event-free survival = EFS) nach 3 Jahren, welches bei 65,5 % (55,5; 73,7) lag.

Die durch Ig/TCR-Umlagerung ermittelte minimale Resterkrankung (*minimal residual disease* = MRD) am Ende der Konsolidierung betrug bei allen behandelten Patienten 71,7 %. Als diese Rate auf den 85 Patienten mit auswertbaren Ig/TCR-Bewertungen beruhte, lag die Schätzung bei 89,4 %. Die MRD-Negativitätsraten am Ende der Induktion und der Konsolidierung, gemessen anhand von Durchflusszytometrie, betrugen 66,0 % bzw. 84,0 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Bei gesunden Probanden, denen 30 Minuten nach einer stark fetthaltigen Mahlzeit eine 100 mg-Dosis Dasatinib gegeben wurde, zeigte sich eine Zunahme der mittleren AUC von Dasatinib um 14 %. Eine fettarme Mahlzeit 30 Minuten vor der Einnahme von Dasatinib resultierte in 21 % Zunahme der mittleren AUC von Dasatinib. Die beobachteten Auswirkungen der Mahlzeiten stellen keine klinisch relevante Änderung der Exposition dar. Die Variabilität der Dasatinib-Exposition ist unter nüchternen Bedingungen höher (47 % CV) als unter Einnahme fettarmer (39 % CV) bzw. fettreicher Mahlzeiten (32 % CV).

Aus den PK-Analysewerten der Patientenpopulation wurde abgeleitet, dass die Variabilität der Dasatinib-Exposition hauptsächlich auf Schwankungen der Bioverfügbarkeit zwischen den einzelnen Ereignissen (44 % CV) und in geringerem Maße auf Schwankungen der Bioverfügbarkeit zwischen den einzelnen Individuen und der Variabilität der Clearance (30 % bzw. 32 % CV) zurückzuführen ist. Es wird nicht erwartet, dass die zufällige Variabilität der Exposition zwischen den Ereignissen die kumulative Exposition und die Wirksamkeit oder Sicherheit beeinträchtigt.

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

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik von Dasatinib wurde bei 104 Kindern und Jugendlichen mit Leukämie oder soliden Tumoren untersucht (72 Patienten erhielten die Tablettenformulierung und 32 Patienten erhielten das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen).

In einer pädiatrischen Pharmakokinetik-Studie war die Dosis-normalisierte Dasatinib-Exposition (C_{avg}, C_{min} und C_{max}) zwischen 21 Patienten mit CP-CML und 16 Patienten mit Ph+ ALL ähnlich.

Eine Bioäquivalenzstudie zur Bewertung des Pulvers zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen im Vergleich zu der Referenz der Tablettenformulierung bei 77 erwachsenen Patienten zeigte, dass die Exposition durch das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen um 19 % geringer war als die der Referenztabletten. Gebündelte Daten von 32 Kindern und Jugendlichen, die mit dem Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in einer Dosierung von 72 mg/m^2 behandelt wurden, wurden mit Daten der Tablettenformulierung für eine Analyse zur Populationspharmakokinetik (PPK) gepoolt. Dieses zeigte, dass die Exposition durch das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (gemessen durch die zeitlich gemittelte Konzentration im Steady-State [Cavgss]) von 72 mg/m^2 ungefähr 30 % niedriger war als die Exposition durch die Tabletten von 60 mg/m^2. Eine PPK-Modell-basierte Simulation prognostizierte, dass die körpergewichtsbasierte Dosisempfehlung für das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, die in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des Pulvers zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen beschrieben ist, eine ähnliche Exposition wie bei einer Tablettendosis von 60 mg/m^2 erwarten lässt. Diese Daten sollten berücksichtigt werden, wenn Patienten vom Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zu den Tabletten oder umgekehrt wechseln wollen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das präklinische Sicherheitsprofil von Dasatinib wurde in einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien an Mäusen, Ratten, Affen und Kaninchen untersucht.

Toxizitäten zeigten sich primär im Gastrointestinaltrakt sowie im hämatopoetischen und im lymphatischen System. Die gastrointestinale Toxizität war bei Ratten und Affen dosislimitierend, da der Darm ein stetiges Zielorgan war. Bei Ratten ging ein minimaler bis leichter Abfall der Erythrozytenwerte mit Knochenmarkveränderungen einher; ähnliche Veränderungen wurden mit geringerer Häufigkeit bei Affen beobachtet. Eine lymphoide Toxizität bei Ratten bestand aus lymphoider Depletion in Lymphknoten, Milz und Thymus sowie reduziertem Gewicht der Lymphorgane. Veränderungen im Gastrointestinaltrakt, hämatopoetischen und lymphatischen System waren nach Einstellung der Behandlung reversibel.

Bei Affen, die bis zu 9 Monate lang behandelt wurden, zeigten sich renale Veränderungen, die sich auf eine Zunahme der natürlichen Mineralisierung der Nieren beschränkten. Kutane Hämorrhagien wurden in einer akuten Studie nach oraler Einfachdosierung bei Affen beobachtet, traten aber in Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe weder bei Affen noch bei Ratten auf. Bei Ratten hemmte Dasatinib die Thrombozytenaggregation *in vitro* und verlängerte die Blutungsdauer der Kutikula *in vivo*, induzierte aber keine spontanen Hämorrhagien.

Die *In-vitro*-Aktivität von Dasatinib in hERG- und Purkinje-Faser-Assays ließ auf eine mögliche Verlängerung der kardialen ventrikulären Repolarisation (QT-Intervall) schließen. In einer *In-vivo*-Einzeldosisstudie an Affen, die bei Bewusstsein telemetrisch überwacht wurden, zeigten sich jedoch keine Veränderungen des QT-Intervalls oder des EKG-Kurvenverlaufes.

Dasatinib erwies sich im *In-vitro*-Bakterien-Zelltest (Ames-Test) als nicht mutagen und zeigte in einer *In-vivo*-Rattenmikronukleus-Studie kein genotoxisches 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-fa-

chen 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 Initialdosis 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

Saccharose
Carmellose-Natrium
Simeticon-Emulsion
bestehend aus:
- Simeticon,
- Polyethylenglykol-Sorbitantristearat,
- Polyethoxylatstearat,
- Glyceride,
- Methylcellulose,
- Xanthangummi,
- Benzoesäure,
- Sorbinsäure,
- Schwefelsäure.

Weinsäure
Natriumcitrat wasserfrei
Natriumbenzoat (E211)
Siliciumdioxid, hochdispers, hydrophob
Gemischter Beerengeschmack [enthält: Benzylalkohol, Schwefeldioxid (E220)]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Flasche
3 Jahre.

Nach Rekonstitution
Die oral zu verabreichende Suspension ist 60 Tage lang haltbar. Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

Ist die rekonstituierte Suspension zum Einnehmen mit Milch, Joghurt, Apfelsaft oder Apfelmus vermischt, kann sie bis zu 1 Stunde bei oder unter 25 °C gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Unter 25 °C lagern.

Für die Aufbewahrung nach der Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die 120-ml-Flasche aus hochdichtem Polyethylen mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen enthält 33 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Packungsgröße: 1 Flasche

Jede Packung enthält außerdem einen Niederdruckpolyethylen-Flaschenadapter (PIBA) und eine orale 12-ml-Dosierspritze (Polypropylen-Spritzenzylinder mit Kolbenschaft aus Polyethylen hoher Dichte) in einem versiegelten Plastikbeutel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

SPRYCEL Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen muss vor der Abgabe an den Patienten von einem Apotheker oder einer qualifizierten medizinischen Fachkraft rekonstituiert werden. Das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen besteht aus einer Pulvermischung mit dem Wirkstoff plus Hilfsstoffen, die zur Rekonstitution in einer Flasche enthalten sind. Nach Rekonstitution enthält die Flasche 99 ml Suspension zum Einnehmen, von denen 90 ml zur Dosierung und Verabreichung bestimmt sind.

Falls versehentlich Pulver aus der Flasche verschüttet wird, wird empfohlen, bei der sachgerechten Entsorgung Latex- oder Nitril-Handschuhe zu verwenden, um das Risiko eines Hautkontakts zu minimieren.

Anweisungen für die Rekonstitution des Pulvers zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

SPRYCEL Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist wie folgt zu rekonstituieren:
Hinweis: Wenn Sie mehr als eine Flasche rekonstituieren müssen, rekonstituieren Sie bitte eine Flasche nach der anderen.
Waschen Sie Ihre Hände bevor Sie mit der Rekonstitution beginnen. Der Vorgang sollte auf einer sauberen Oberfläche durchgeführt werden.

Schritt 1: Klopfen Sie den Boden jeder Flasche (enthält 33 g SPRYCEL Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) vorsichtig ab, um das Pulver zu lösen. Entfernen Sie den kindergesicherten Verschluss und die Folienversiegelung. Geben Sie 77,0 ml gereinigtes Wasser auf einmal in die Flasche. Verschließen Sie diese dicht mit dem Verschluss.
Schritt 2: Die Flasche sofort umdrehen und mindestens 60 Sekunden lang kräftig schütteln, um eine einheitliche Suspension zu erhalten. Wenn noch Verklumpungen sichtbar sind, schütteln Sie kräftig weiter, bis sich diese gelöst haben. Durch die Rekonstitution erhält man auf diese Weise 90 ml (entnehmbare Menge) der 10 mg/ml SPRYCEL-Suspension zum Einnehmen.
Schritt 3: Entfernen Sie den Verschluss, setzen Sie den Flaschenadapter (PIBA) in den Flaschenhals ein und verschließen Sie die Flasche fest mit dem kindergesicherten Verschluss.
Schritt 4: Notieren Sie das Haltbarkeitsdatum der rekonstituierten Suspension zum Einnehmen auf dem Flaschenetikett (das Haltbarkeitsdatum der rekonstituierten Suspension zum Einnehmen beträgt 60 Tage ab dem Datum der Rekonstitution).
Schritt 5: Übergeben Sie die Flasche mit eingesetztem PIBA, Packungsbeilage und oraler Dosierspritze im Originalkarton dem Patienten oder der Pflegeperson. Erinnern Sie den Patienten, die Eltern des Patienten oder die Pflegekraft daran, die Flasche vor jedem Gebrauch kräftig zu schütteln.

Anweisungen für die Verabreichung an den Patienten

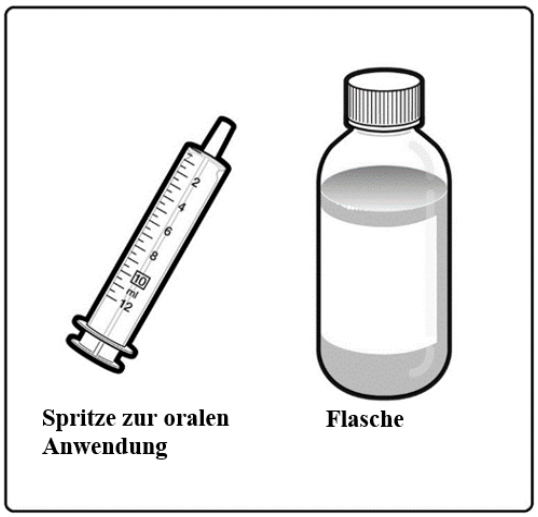
- Nehmen Sie SPRYCEL Suspension zum Einnehmen bei leerem oder vollem Magen ein.
- Waschen Sie sich Ihre Hände vor und nach jedem Gebrauch.
- Lagern Sie die rekonstituierte Suspension zum Einnehmen im Kühlschrank (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.
- Überprüfen Sie die vorgeschriebene Gesamtdosis und bestimmen Sie die Anzahl der Milliliter (ml), die Sie benötigen.
- Wenn die benötigte Menge mehr als 11 ml beträgt, muss sie in zwei Dosen aufgeteilt werden, wie in Tabelle 16 angegeben.

Tabelle 16: Wie man eine Dosis der Suspension zum Einnehmen aufteilt, die größer als 11 ml ist

Verordnete Gesamtdosis (ml)	Erste Gabe (ml)	Zweite Gabe (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

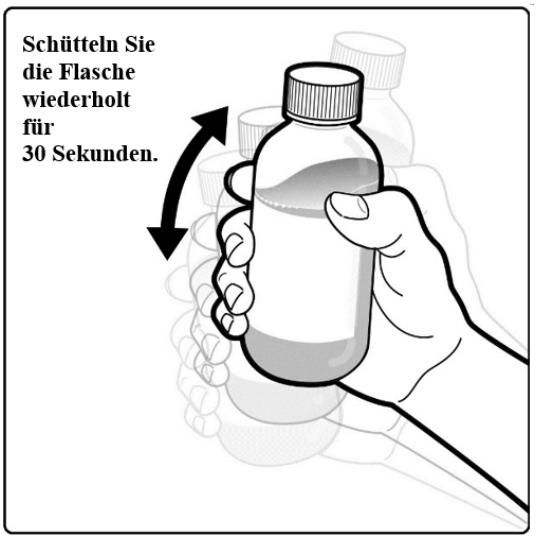
Bevor Sie eine Flasche SPRYCEL Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für die Gabe an den Patienten rekonstituieren, legen Sie sich bitte die folgenden Materialien bereit:

- Papierhandtuch
- 1 SPRYCEL Flasche mit Suspension zum Einnehmen, die eine weiße bis gelbe opake Suspension enthält.
- 12-ml Spritze zur oralen Anwendung, die mit der Flasche mitgeliefert wird.
- Ein kleiner mit Wasser gefüllter Behälter, um die Spritze zu spülen.



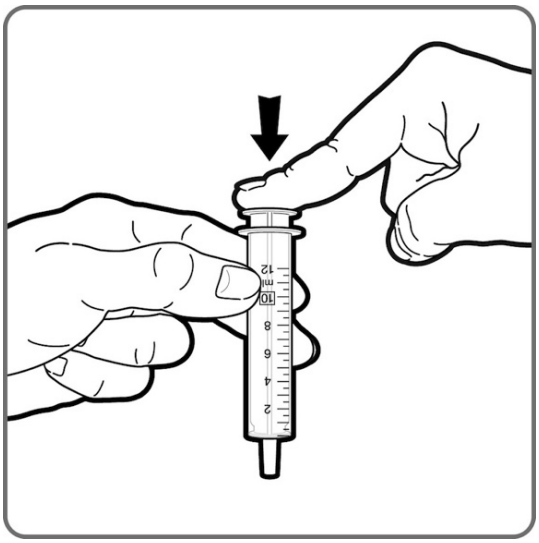
Bereiten Sie die SPRYCEL Suspension zum Einnehmen sorgfältig vor, messen Sie die Dosis ab und füllen Sie die Spritze wie folgt:

1. Mischen Sie die SPRYCEL Suspension zum Einnehmen in der geschlossenen Flasche durch kräftiges Schütteln für 30 Sekunden.
   - Vor jedem Gebrauch gut schütteln.

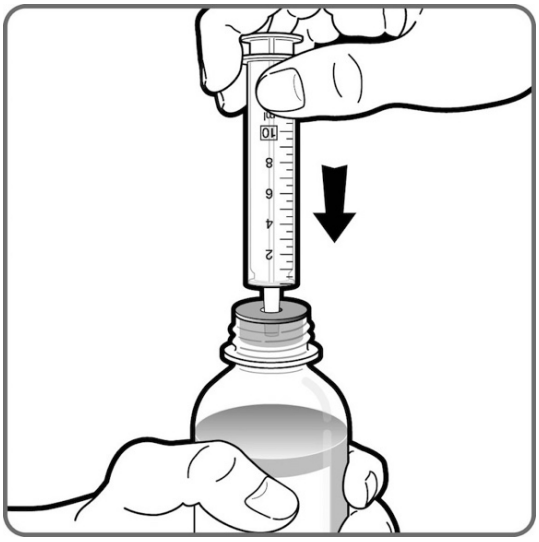


2. Entfernen Sie den Verschluss von der Flasche. Stellen Sie sicher, dass der Adapter, der auf der Flasche zur Platzierung der Spritze vorgesehen ist, fest in die Flasche gedrückt ist.

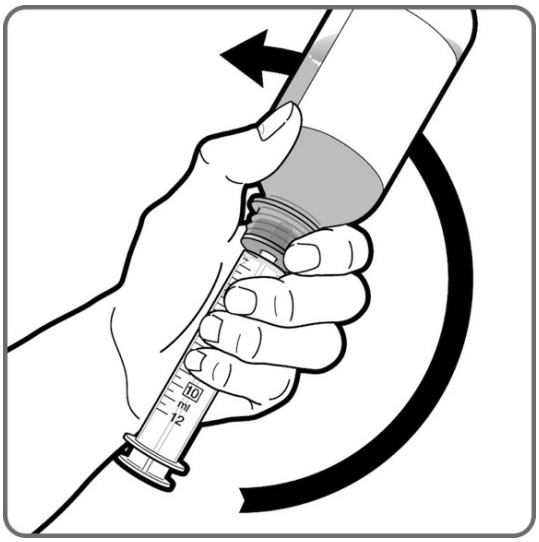
3. Sehen Sie sich die Maßeinheiten an der Seite der Spritze an, damit Sie erkennen können, wie viel ml der Suspension Sie aufziehen müssen, bevor Sie beginnen. Beachten Sie, dass die Markierungen auf der Spritze in ml sind. Suchen Sie die Markierung, die der Dosis entspricht, die von Ihrem Arzt verschrieben wurde. Stellen Sie vor jeder Verwendung sicher, dass der Spritzenkolben bis zum Boden des Spritzenkörpers gedrückt ist.



4. Führen Sie bei aufrecht stehender Flasche die Spitze der Spritze fest in den Flaschenadapter ein.

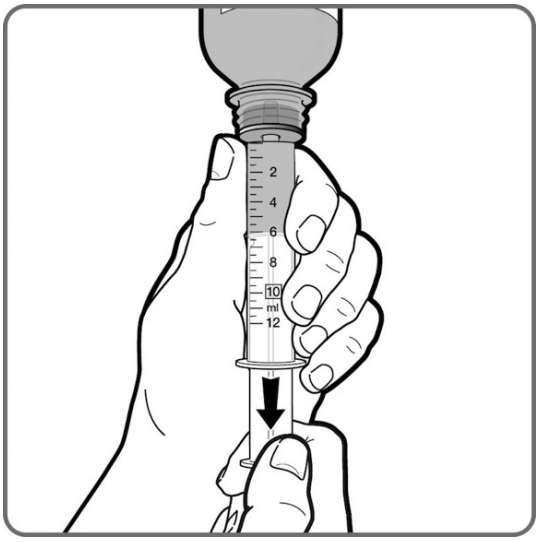


5. Halten Sie die Spritzenspitze fest in die Flasche gedrückt und drehen Sie die Flasche mit der Spritze im Flaschenadapter auf den Kopf.

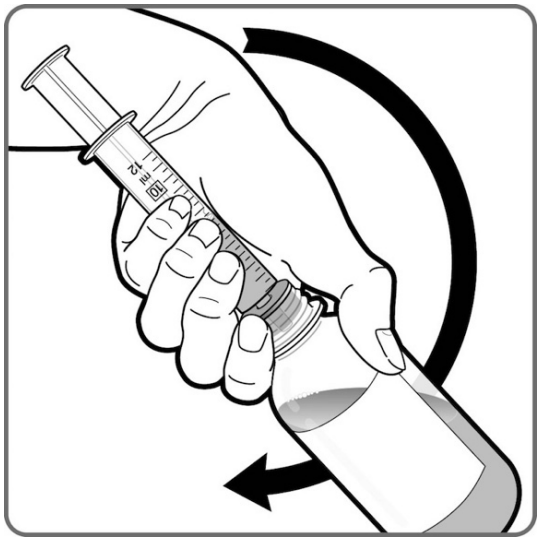


6. Ziehen Sie langsam die verordnete Menge der SPRYCEL Suspension zum Einnehmen auf, indem Sie den Spritzenkolben herausziehen, bis die Markierung entsprechend der vorgeschriebenen Dosis erreicht ist.

- Halten Sie den Kolben fest, damit er sich nicht bewegt. Es kann ein Vakuum entstehen, das den Kolben zurück in den Lauf zieht.
- Wenn Sie die verordnete Dosis nicht mit einer Flasche füllen können, verwenden Sie die zweite Flasche, um die gesamte Dosis zu vervollständigen. Stellen Sie sicher, dass die zweite Flasche vor Gebrauch geschüttelt wird.



7. Halten Sie die Spritzenspitze fest in der Flasche und drehen Sie die Flasche mit der Spritze wieder aufrecht.



8. Entfernen Sie die Spritze aus der Flasche und achten Sie darauf, den Kolben nicht nach unten zu drücken.

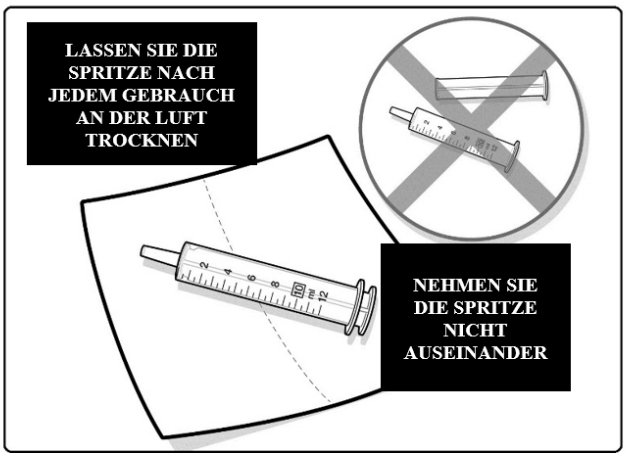
9. Bei aufgerichteter Position des Patienten führen Sie die Spitze der Spritze in den Mund des Patienten zwischen Mundseite und Zunge ein. Schieben Sie den Kolben langsam nach unten, bis die gesamte Dosis verabreicht wurde.

- Überprüfen Sie, ob der Patient die gesamte Dosis geschluckt hat.
- Wenn eine zweite Dosis erforderlich ist, um die verschriebene Gesamtdosis zu vervollständigen, wiederholen Sie die Schritte 3 bis 10.
- Den Verschluss wieder auf die Flasche drehen und fest verschließen. Aufrecht lagern.

10. Waschen Sie die Außenseite und spülen Sie das Innere der Spritze mit Wasser und lassen Sie diese nach jedem Gebrauch an der Luft trocknen, um sie für den nächsten Tag wiederzuverwenden.

- Nicht in die Spülmaschine geben.
- Nehmen Sie die Spritze nicht auseinander, um Beschädigungen zu vermeiden.

11. Anweisungen zum Entsorgen nicht verwendeter Arzneimittel, Spritzen und Flaschen finden Sie in der Packungsbeilage (siehe Abschnitt 5 "Wie ist SPRYCEL aufzubewahren?").



Nach der Zubereitung sollte die Suspension zum Einnehmen nur unter Verwendung der mit jeder Packung mitgelieferten Dosierspritze verabreicht werden. Detaillierte Anweisungen zur Anwendung finden Sie in der Packungsbeilage.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/363/016

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

September 2026

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Arnulfstraße 29
80636 München

Medizinische Information
Telefon: 0800 0752002
e-Mail: medwiss.info@bms.com
www.bmsmedinfo.de