

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Daruph 16 mg Filmtabletten  
Daruph 40 mg Filmtabletten  
Daruph 55 mg Filmtabletten  
Daruph 63 mg Filmtabletten  
Daruph 79 mg Filmtabletten  
Daruph 111 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Daruph 16 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 15,8 mg Dasatinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 21 mg Lactose-Monohydrat.

*Daruph 40 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 39,5 mg Dasatinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 53 mg Lactose-Monohydrat.

*Daruph 55 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 55,3 mg Dasatinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 75 mg Lactose-Monohydrat.

*Daruph 63 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 63,2 mg Dasatinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 85 mg Lactose-Monohydrat.

*Daruph 79 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 79,0 mg Dasatinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 107 mg Lactose-Monohydrat.

*Daruph 111 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 110,6 mg Dasatinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 149 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

#### Daruph 16 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene runde Filmtablette mit der Prägung „15,8“ auf der einen Seite und mit einem Durchmesser von ca. 5,5 mm.

Daruph 40 mg Filmtabletten:

Weiß bis cremefarbene, bikonvexe, runde Filmtablette mit der Prägung „39,8“ auf der einen Seite, mit einem Durchmesser von ca. 7 mm.

Daruph 55 mg Filmtabletten:

Weiß bis cremefarbene, bikonvexe, runde Filmtablette mit der Prägung „63,2“ auf der einen Seite, mit einem Durchmesser von ca. 7 mm.

Daruph 63 mg Filmtabletten:

Weiß bis cremefarbene, bikonvexe, runde Filmtablette mit der Prägung „15,8“ auf der einen Seite, mit einem Durchmesser von ca. 8,5 mm.

Daruph 79 mg Filmtabletten:

Weiß bis cremefarbene, bikonvexe, runde Filmtablette mit der Prägung „79,0“ auf der einen Seite, mit einem Durchmesser von ca. 9,5 mm.

Daruph 111 mg Filmtabletten:

Weiß bis cremefarbene, bikonvexe, runde Filmtablette mit der Prägung „110,6“ auf der einen Seite, mit einem Durchmesser von ca. 11 mm.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Daruph ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit

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

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

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

**Daruph hat eine höhere Bioverfügbarkeit als andere Dasatinib-haltige Produkte und kann nicht austauschbar mit anderen Dasatinib-Formulierungen verwendet werden (siehe Abschnitt 4.4).** Die Dosis von Daruph wurde im Vergleich zu anderen Dasatinib-Produkten um 21 % reduziert, um eine ähnliche Exposition zu erreichen. Bei einem Wechsel zwischen Dasatinib-haltigen Produkten müssen die Dosierungsempfehlungen des vorgesehenen Produktes befolgt werden.

### Dosierung

#### Erwachsene Patienten

Die empfohlene Initialdosis bei der CML-CP beträgt 79 mg Daruph einmal täglich.

Die empfohlene Initialdosis in der akzelerierten Phase oder in der myeloischen oder lymphatischen Blastenkrise (fortgeschrittene Stadien) der CML oder bei Ph+ ALL beträgt 111 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

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

Körpergewicht (kg) <sup>a</sup>	Daruph Tägliche Dosis (mg)
10 bis < 20	32
20 bis < 30	48
30 bis < 45	55
mindestens 45 kg	79

<sup>a</sup> Daruph Filmtabletten werden nicht für Patienten empfohlen, die weniger als 10 kg wiegen. Für diese Patienten sollte das Dasatinib-Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verwendet werden.

### Dauer der Behandlung

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

In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Dasatinib bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL für maximal 2 Jahre kontinuierlich zusammen mit aufeinanderfolgenden Blöcken der Backbone-Chemotherapie verabreicht. Bei Patienten, die eine nachfolgende Stammzelltransplantation erhalten, kann Dasatinib nach der Transplantation für ein weiteres Jahr verabreicht werden.

Um die empfohlene Dosis zu erreichen, gibt es Daruph als 16 mg, 40 mg, 55 mg, 63 mg, 79 mg und 111 mg Filmtabletten. Je nach Ansprechen des Patienten und Verträglichkeit wird eine Steigerung oder Reduzierung der Dosis empfohlen.

### Dosissteigerung

In klinischen Studien an erwachsenen Patienten mit CML oder Ph+ ALL wurde eine Dosissteigerung auf 111 mg einmal täglich (CML-CP) oder 142 mg einmal täglich (fortgeschrittene Stadien der CML oder bei Ph+ ALL) für Patienten zugelassen, die auf die empfohlene Initialdosis weder hämatologisch noch zytogenetisch ansprachen.

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

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

Dosis (maximale Dosis pro Tag) (mg)	
Initialdosis	Steigerung
Daruph	Daruph
32	40
48	55
55	71
79	95

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

### Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

#### *Myelosuppression*

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

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

**Tabelle 3: Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie bei Erwachsenen**

<p>Erwachsene mit CML in der chronischen Phase (Initialdosis 79 mg einmal täglich)</p>	<p>ANC &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l und/oder Thrombozyten &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Behandlung aussetzen bis ANC ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l und Thrombozyten ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Behandlung mit ursprünglicher Initialdosis fortsetzen.</li> <li>3. Wenn für &gt; 7 Tage Thrombozyten bei &lt; 25 x 10<sup>9</sup>/l und/oder ANC erneut bei &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l liegen, für zweite Episode Schritt 1 wiederholen und Behandlung mit reduzierter Dosis von 63 mg einmal täglich fortsetzen. Für dritte Episode erneute Dosisreduktion auf 40 mg einmal täglich (für neu diagnostizierte Patienten) oder abbrechen (für Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Behandlung einschließlich Imatinib).</li> </ol>
<p>Erwachsene mit CML in der akzelerierten Phase oder Blastenkrise und Ph+ ALL (Initialdosis 111 mg einmal täglich)</p>	<p>ANC &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l und/oder Thrombozyten &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prüfen, ob Zytopenie im Zusammenhang mit der Leukämie steht (Knochenmarkaspiration oder -biopsie).</li> <li>2. Wenn kein Zusammenhang zwischen Zytopenie und Leukämie besteht, Behandlung aussetzen, bis ANC ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l und Thrombozyten ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l. Dann Behandlung mit ursprünglicher Initialdosis fortsetzen.</li> <li>3. Tritt Zytopenie erneut auf, Schritt 1 wiederholen und Behandlung mit reduzierter Dosis von 79 mg einmal täglich (zweite Episode) oder 63 mg einmal täglich (dritte Episode) fortsetzen.</li> <li>4. Ist die Zytopenie leukämiebedingt, Dosisescalation auf 142 mg einmal täglich erwägen.</li> </ol>

ANC: absolute Neutrophilenzahl

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

1. Wenn die Zytopenie länger als 3 Wochen andauert, überprüfen Sie, ob die Zytopenie mit Leukämie in Zusammenhang steht (Knochenmarkaspirat oder Biopsie). 2. Wenn kein Zusammenhang zwischen Zytopenie und Leukämie besteht, Behandlung aussetzen bis $ANC \geq 1,0 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $\geq 75 \times 10^9/l$ . Anschließend Behandlung mit ursprünglicher Initialdosis oder reduzierter Dosis fortsetzen. 3. Wenn die Zytopenie erneut auftritt, wiederholen Sie die Knochenmarkaspiration/Biopsie und setzen Sie die Behandlung mit einer reduzierten Dosis fort.		
Dosis (maximale Dosis pro Tag) (mg)		
Ursprüngliche Initialdosis Daruph	Einstufige Dosisreduktion Daruph	Zweistufige Dosisreduktion Daruph
32	16	*
47	32	16
55	48	40
79	63	55

ANC: absolute Neutrophilenzahl

\*geringere Tablettendosis nicht verfügbar

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

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

#### *Nicht-hämatologische Nebenwirkungen*

Wenn bei der Anwendung von Dasatinib eine mäßige (Grad 2) nicht-hämatologische Nebenwirkung auftritt, ist die Behandlung zu unterbrechen, bis die Nebenwirkung abgeklungen ist oder der Ausgangswert erreicht ist. Wenn eine Nebenwirkung erstmals aufgetreten ist, sollte die Behandlung anschließend mit der ursprünglichen Dosis fortgesetzt werden. Wenn eine Nebenwirkung erneut aufgetreten ist, sollte die Dosis reduziert werden. Wenn bei der Anwendung von Dasatinib eine schwere (Grad 3 oder 4) nicht-hämatologische Nebenwirkung auftritt, muss die Behandlung unterbrochen werden, bis die Nebenwirkung abgeklungen ist. Danach kann die Behandlung, sofern angemessen, mit reduzierter Dosis fortgesetzt werden, je nach ursprünglichem Schweregrad der Nebenwirkung. Für Patienten mit CML in der chronischen Phase, die eine Dosierung von 79 mg einmal täglich erhalten haben, wird eine Dosisreduktion auf 63 mg einmal täglich empfohlen, mit einer weiteren Reduktion, falls erforderlich, von 63 mg einmal täglich auf 40 mg einmal täglich.

Für Patienten mit CML in fortgeschrittenen Stadien oder bei Ph+ ALL, die eine Dosierung von 111 mg einmal täglich erhalten haben, wird eine Dosisreduktion auf 79 mg einmal täglich empfohlen, mit einer weiteren Reduktion, falls erforderlich, von 79 mg einmal täglich auf 40 mg einmal täglich. Bei Kindern und Jugendlichen mit CML-CP mit nicht-hämatologischen Nebenwirkungen sollten die Empfehlungen zur Dosisreduktion für hämatologische Nebenwirkungen, die oben beschrieben sind, befolgt werden. Falls erforderlich sollte bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL mit nichthämatologischen 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 Dasatinib sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn möglich, sollte eine alternative Begleitmedikation ohne oder mit einem minimalen Enzymhemmungspotenzial ausgewählt werden. Wenn Dasatinib mit einem starken CYP3A4-Inhibitor verabreicht werden muss, ist eine Dosisreduzierung in Betracht zu ziehen:

- 32 mg täglich bei Patienten, die 111 mg Daruph Filmtabletten täglich einnehmen.
- 16 mg täglich bei Patienten, die 79 mg Daruph Filmtabletten täglich einnehmen.
- 16 mg täglich bei Patienten, die 55 mg Daruph Filmtabletten täglich einnehmen.

Bei Patienten, die Daruph 48 mg oder 32 mg täglich einnehmen, sollte erwogen werden, die Daruph-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 Daruph durchgeführt werden. Mit diesen reduzierten Dasatinib-Dosen erreicht die Fläche unter der Kurve (Area under the curve = AUC) in der Regel den Bereich, der ohne CYP3A4-Inhibitoren beobachtet wird. Bei Patienten, die starke CYP3A4-Inhibitoren erhalten, sind für diese Dosisanpassungen jedoch keine klinischen Daten verfügbar. Wenn Dasatinib nach Dosisreduktion nicht vertragen wird, muss entweder der starke CYP3A4-Inhibitor abgesetzt oder die Behandlung mit Dasatinib unterbrochen werden, bis der Inhibitor abgesetzt wird. Nach Absetzen des Inhibitors sollte eine Auswaschphase von etwa 1 Woche vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Dasatinib durchgeführt werden.

#### Spezielle Patientenpopulationen

##### Ältere Menschen

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

#### Leberfunktionsstörung

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

#### Nierenfunktionsstörung

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

#### Achlorhydrie/Hypochlorhydrie

Die Plasmakonzentration von Dasatinib kann bei Patienten mit vermindertem Magensäuregehalt verringert sein (siehe Abschnitt 4.5). In solchen Situationen kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

#### Art der Anwendung

Daruph muss oral angewendet werden.

Die Filmtabletten dürfen nicht zerdrückt, zerteilt oder gekaut werden, damit die Dosiskonsistenz erhalten bleibt und um das Risiko einer dermalen Exposition zu minimieren. Sie müssen im Ganzen geschluckt werden. Filmtabletten sollen nicht dispergiert werden, da die Exposition bei Patienten, die eine dispergierte Tablette erhalten, geringer ist als bei Patienten, die eine ganze Tablette schlucken. Dasatinib-Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist für Kinder und Jugendliche mit Ph+ CML-CP und Ph+ ALL sowie für erwachsene CML-CP-Patienten erhältlich, die keine Tabletten schlucken können.

Daruph kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden und sollte immer entweder morgens oder abends eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Daruph soll nicht mit Grapefruit oder Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

**Daruph hat eine höhere Bioverfügbarkeit als andere Dasatinib-haltige Produkte und kann nicht austauschbar mit anderen Dasatinib-Formulierungen verwendet werden. Bei einem Wechsel zwischen Dasatinib-haltigen Produkten müssen die Dosierungsempfehlungen des vorgesehenen Produktes befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2).**

#### 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).

#### Verminderter Magensäuregehalt

Bei Patienten, die Daruph erhalten, können die Dasatinib-Plasmakonzentrationen durch den pH-Wert des Magens beeinflusst werden. Pharmakokinetische Daten haben gezeigt, dass für die Freisetzung des Wirkstoffs aus dem Produkt ein saures Milieu erforderlich ist, daher kann die Absorption bei Patienten mit hohem Magen-pH-Wert oder Achlorhydrie, wie nach der Anwendung bestimmter Arzneimittel (Antazida, Histamin-H<sub>2</sub>-Antagonisten, Protonenpumpenhemmer), bei bestimmten Krankheitszuständen (z. B. atrophische Gastritis, perniziöse Anämie, chronische Helicobacter-pylori-Infektion) und nach Operationen (Vagotomie, Gastrektomie) verringert sein. Bei einem Wechsel der Dasatinib-Formulierung muss die pH-Abhängigkeit berücksichtigt werden (z. B. kann die Dasatinib-Plasmakonzentration bei Patienten mit hohem Magen-pH-Wert nach einem Wechsel von Daruph zu einer anderen Dasatinib-Formulierung sinken). Um die Auswirkungen einer Verringerung der Dasatinib-Exposition zu minimieren, wird empfohlen, H<sub>2</sub>-Antagonisten und Protonenpumpenhemmer 2 Stunden nach der Gabe von Daruph einzunehmen (siehe Abschnitt 4.5). Aluminiumhydroxid/Magnesiumhydroxid-Produkte sollten bis zu 2 Stunden vor oder 2 Stunden nach der Gabe von Dasatinib eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Spezielle Patientenpopulationen

##### Leberfunktionsstörung

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<sup>+</sup> ALL als in der chronischen Phase der CML. Bei erwachsenen Patienten mit CML in der fortgeschrittenen Phase oder mit Ph<sup>+</sup> ALL, die mit Dasatinib als Monotherapie behandelt werden, sollte in den ersten 2 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-CP 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 2 Tage bis zur Genesung ein komplettes Blutbild erstellt werden ( siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Myelosuppression ist im Allgemeinen reversibel und lässt sich in der Regel durch zeitweiliges Absetzen von Dasatinib oder eine Dosisreduktion behandeln.

### Blutungen

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

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

### Flüssigkeitsretention

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

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

### Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)

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

Die Patienten sollten vor Beginn einer Behandlung mit Dasatinib auf Anzeichen und Symptome einer zugrundeliegenden kardiopulmonalen Erkrankung untersucht werden. Bei jedem Patienten, der 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 Dasatinib Dosis 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 (CI) für alle mittleren Abweichungen vom Ausgangswert betrug < 7 msec (siehe Abschnitt 4.8). Von den 2.182 Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie mit Imatinib, die Dasatinib in klinischen Studien erhalten haben, wurde bei 15 Patienten (1 %) eine QTc-Verlängerung als Nebenwirkung berichtet. Bei 21 dieser Patienten (1 %) kam es zu einem QTcF von > 500 msec.

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

### Kardiale Nebenwirkungen

Dasatinib wurde in einer randomisierten klinischen Studie bei 519 Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase untersucht, in die Patienten mit früherer Herzerkrankung eingeschlossen waren. Bei Patienten, die Dasatinib eingenommen hatten,

wurden als kardiale Nebenwirkungen kongestive Herzinsuffizienz/kardiale Dysfunktion, Perikarderguss, Arrhythmien, Palpitationen, QT-Verlängerung und Myokardinfarkt (auch mit tödlichem Ausgang) berichtet. Kardiale Nebenwirkungen traten bei Patienten mit Risikofaktoren oder kardialen Vorerkrankungen häufiger auf. Patienten mit Risikofaktoren (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes) oder kardialen Vorerkrankungen (z. B. früherer perkutaner Eingriff am Herzen, dokumentierte Erkrankung der Herzkranzgefäße), sollten sorgfältig auf klinische Anzeichen oder Symptome einer kardialen Dysfunktion wie Brustkorbschmerz, Atemnot und Diaphoresis überwacht werden.

Falls sich derartige klinische Anzeichen oder Symptome entwickeln, wird den Ärzten empfohlen, die Anwendung von Dasatinib zu unterbrechen 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 ( $\leq$  Grad 2) mit der ursprünglichen Dosis und bei schweren Nebenwirkungen ( $\geq$  Grad 3) mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2). Patienten, die die Behandlung fortsetzen, sollten periodisch überwacht werden.

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

#### Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

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

#### Hepatitis-B-Reaktivierung

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

Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Dasatinib auf eine HBV-Infektion hin untersucht werden. Vor Einleitung der Behandlung bei Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie (einschließlich jener mit aktiver Erkrankung) sollten Experten für Lebererkrankungen und für die Behandlung von Hepatitis B zurate gezogen werden; dies sollte auch bei Patienten erfolgen, die während der Behandlung positiv auf eine HBV-Infektion getestet werden. HBV-Träger, die mit Dasatinib behandelt werden, sollten während der Behandlung und über einige Monate nach Ende der Therapie engmaschig bezüglich der Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Auswirkungen auf Wachstum und Entwicklung bei Kindern und Jugendlichen

In pädiatrischen Studien mit Dasatinib bei Imatinib-resistenten /-intoleranten Ph+ CML-CP Kindern und Jugendlichen und bei nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen mit Ph+ CML-CP wurden nach mindestens 2-jähriger Behandlung behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Knochenwachstum und Entwicklung bei 6 Patienten (4,6%) berichtet. Bei einem Patienten war die Intensität schwerwiegend (Wachstumsverzögerung von Grad 3).

Diese 6 Fälle schlossen Fälle von verzögertem Epiphysenschluss, Osteopenie, Wachstumsverzögerung und Gynäkomastie ein (siehe Abschnitt 5.1). Diese Ergebnisse sind im Zusammenhang mit chronischen Erkrankungen wie CML schwer zu interpretieren und erfordern eine langfristige Nachbeobachtung.

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

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

#### Sonstige Bestandteile

##### *Lactose*

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

##### *Natrium*

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Wirkstoffe, die die Plasmakonzentration von Dasatinib erhöhen können

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

In klinisch relevanten Konzentrationen beträgt die Plasmaproteinbindung von Dasatinib ungefähr 96 % basierend auf *In-vitro*-Experimenten. Es wurden keine Studien zur Bewertung der Dasatinib- Interaktion mit anderen proteingebundenen Arzneimitteln durchgeführt. Das 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

In einer Studie führte die Anwendung einer einzelnen 111 mg Dosis von Daruph 22 Stunden nach einer 4-tägigen 40 mg Dosis von Omeprazol im Steady-State zu einer Verringerung der AUC von Dasatinib um 20 % und der  $C_{max}$  um 38 %. Um die Auswirkungen einer Verringerung der Dasatinib-Exposition zu minimieren, wird empfohlen, H<sub>2</sub>-Antagonisten und Protonenpumpenhemmer 2 Stunden nach der Gabe von Daruph einzunehmen (siehe Abschnitt 4.4).

In einer Studie, die den Zustand der Achlorhydrie durch wiederholte Dosen von Omeprazol (40 mg täglich) bei gesunden Freiwilligen unter Nüchternbedingungen simulierte, wurde bei Gabe einer Einzeldosis von 140 mg Daruph 10,5 Stunden nach der letzten Omeprazol-Dosis die mittlere Exposition (AUC) von Daruph um 46 % verringert.

#### Antazida

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

#### Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch Dasatinib verändert werden können

Die gleichzeitige Anwendung von Dasatinib und einem CYP3A4-Substrat kann die Exposition gegenüber dem CYP3A4-Substrat erhöhen. In einer Studie mit gesunden Probanden stiegen nach einer Einzeldosis von 100 mg Dasatinib (vergleichbar mit 79 mg Daruph) 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). Dasatinib darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Patientin erfordert eine Behandlung mit Dasatinib. Bei einer Anwendung von Dasatinib während der Schwangerschaft muss die Patientin über die potenziellen Risiken für den Fötus aufgeklärt werden.

### Stillzeit

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

### Fertilität

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

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

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

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unten beschriebenen Daten spiegeln die Exposition gegenüber Dasatinib als Monotherapie bei allen in klinischen Studien getesteten Dosen wider (n = 2.900), einschließlich 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 diagnostizierter CML in chronischer Phase betrug die mediane Therapiedauer etwa 60 Monate. Die mediane Therapiedauer betrug bei 1.618 erwachsenen Patienten mit CML in der chronischen Phase 29 Monate (Bereich 0 bis 92,9 Monate). Die mediane Therapiedauer bei 1.094 erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener CML oder Ph+ ALL betrug 6,2 Monate (Bereich 0 bis 93,2 Monate). Unter 188 Patienten in pädiatrischen Studien betrug die mediane Therapiedauer 26,3 Monate (Bereich 0 bis 99,6 Monate).

In der Untergruppe von 130 Kindern und Jugendlichen mit CML in der chronischen Phase, die mit Dasatinib behandelt wurden, betrug die mediane Therapiedauer 42,3 Monate (Bereich 0,1 bis 99,6 Monate).

Bei der Mehrheit der mit Dasatinib behandelten Patienten traten zu irgendeinem Zeitpunkt Nebenwirkungen auf. In der Gesamtpopulation von 2.712 mit Dasatinib behandelten Patienten traten bei 520 Patienten (19 %) Nebenwirkungen auf, die zum Abbruch der Behandlung führten.

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

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen, mit Ausnahme der abweichenden Laborwerte, wurden bei Patienten berichtet, die im Rahmen von klinischen Studien mit Dasatinib als Monotherapie und nach Markteinführung behandelt wurden (Tabelle 5). Diese Reaktionen werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); 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**

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
<i>Sehr häufig</i>	Infektionen (dazu gehören bakterielle, virale, mykotische und nicht spezifizierte Infektionen)
<i>Häufig</i>	Pneumonie (dazu gehören bakterielle, virale und mykotische Pneumonien), Infektionen/Entzündungen der oberen Atemwege, Herpesvirus-Infektion (einschließlich Cytomegalovirus-CMV), infektiöse Enterokolitis, Sepsis (auch gelegentlich Fälle mit tödlichem Ausgang)
<i>Nicht bekannt</i>	Hepatitis-B-Reaktivierung
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
<i>Sehr häufig</i>	Myelosuppression (einschließlich Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie)
<i>Häufig</i>	Febrile Neutropenie
<i>Gelegentlich</i>	Lymphadenopathie, Lymphopenie
<i>Selten</i>	Aplasie der roten Zelllinie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
<i>Gelegentlich</i>	Überempfindlichkeit (einschließlich Erythema nodosum)
<i>Selten</i>	Anaphylaktischer Schock
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
<i>Gelegentlich</i>	Hypothyreose
<i>Selten</i>	Hyperthyreose, Thyreoiditis
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
<i>Häufig</i>	Appetitstörungen <sup>a</sup> , Hyperurikämie
<i>Gelegentlich</i>	Tumorlysesyndrom, Dehydratation, Hypalbuminämie, Hypercholesterinämie
<i>Selten</i>	Diabetes mellitus



<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
<i>Häufig</i>	Depression, Schlaflosigkeit
<i>Gelegentlich</i>	Angst, Verwirrtheitszustand, Affektlabilität, verminderte Libido
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
<i>Sehr häufig</i>	Kopfschmerz
<i>Häufig</i>	Neuropathie (einschließlich peripherer Neuropathie), Benommenheit, Dysgeusie, Somnolenz
<i>Gelegentlich</i>	ZNS-Blutungen* <sup>b</sup> , Synkope, Tremor, Amnesie, Gleichgewichtsstörung
<i>Selten</i>	Zerebrovaskulärer Insult, transitorische ischämische Attacken, Krampfanfälle, Optikusneuritis, Fazialisparese, Demenz, Ataxie
<b>Augenerkrankungen</b>	
<i>Häufig</i>	Sehstörungen (dazu gehören beeinträchtigt Sehvermögen, unscharfes Sehen und reduzierte Sehschärfe), trockene Augen
<i>Gelegentlich</i>	Beeinträchtigung des Sehvermögens, Bindehautentzündung, Photophobie, erhöhte Tränensekretion
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
<i>Häufig</i>	Tinnitus
<i>Gelegentlich</i>	Schwerhörigkeit, Vertigo
<b>Herzkrankungen</b>	
<i>Häufig</i>	Kongestive Herzinsuffizienz/kardiale Dysfunktion* <sup>c</sup> , Perikarderguss*, Herzrhythmusstörungen (einschließlich Tachykardie), Palpitationen
<i>Gelegentlich</i>	Myokardinfarkt (auch mit tödlichem Ausgang)*, QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm*, Perikarditis, ventrikuläre Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Tachykardie), Angina pectoris, Kardiomegalie, anormale T-Welle im Elektrokardiogramm, erhöhter Troponinwert
<i>Selten</i>	Cor pulmonale, Myokarditis, akutes Koronarsyndrom, Herzstillstand, PR-Verlängerung im Elektrokardiogramm, koronare Herzkrankheit, Pleuroperikarditis
<i>Nicht bekannt</i>	Vorhofflimmern/Vorhofflattern
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
<i>Sehr häufig</i>	Blutung * <sup>d</sup>
<i>Häufig</i>	Hypertonie, Flush
<i>Gelegentlich</i>	Hypotonie, Thrombophlebitis, Thrombose
<i>Selten</i>	Tiefe Beinvenenthrombose, Embolie, Livedo reticularis
<i>Nicht bekannt</i>	Thrombotische Mikroangiopathie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
<i>Sehr häufig</i>	Pleuraerguss*, Dyspnoe
<i>Häufig</i>	Lungenödem*, pulmonale Hypertonie*, Lungeninfiltration, Pneumonitis, Husten
<i>Gelegentlich</i>	PAH, Bronchospasmus, Asthma, Chylothorax*
<i>Selten</i>	Lungenembolie, akutes Atemnotsyndrom (ARDS)
<i>Nicht bekannt</i>	Interstitielle Lungenerkrankung
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
<i>Sehr häufig</i>	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz
<i>Häufig</i>	Gastrointestinalblutung *, Kolitis (einschließlich neutropenischer Kolitis), Gastritis, Schleimhautentzündungen (einschließlich Mukositis/Stomatitis), Dyspepsie, abdominale Distension, Obstipation, Erkrankungen der Mundschleimhäute
<i>Gelegentlich</i>	Pankreatitis (einschließlich akuter Pankreatitis), Ulkus des oberen Gastrointestinaltrakts, Ösophagitis, Aszites*, Analfissur, Dysphagie, gastroösophageale Refluxkrankheit

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

- a. Dazu zählen verminderter Appetit, vorzeitiges Sättigungsgefühl, vermehrter Appetit.
- b. Dazu zählen Blutung des zentralen Nervensystems, zerebrales Hämatom, zerebrale Hämorrhagien, extradurales Hämatom, intrakraniale Hämorrhagien, hämorrhagischer Insult, subarachnoidale Hämorrhagien, subdurales Hämatom und subdurale Hämorrhagien.
- c. Dazu zählen erhöhte natriuretische Peptid-Werte im Gehirn, ventrikuläre Dysfunktion, links-ventrikuläre Dysfunktion, rechts-ventrikuläre Dysfunktion, Herzinsuffizienz, akutes Herzversagen, chronische Herzinsuffizienz, kongestive Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, kongestive Kardiomyopathie, diastolische Dysfunktion, verringerte Ejektionsfraktion und ventrikuläre Insuffizienz, links-ventrikuläre Störung, rechts-ventrikuläre Störung und ventrikuläre Hypokinäsie.
- d. Ausgeschlossen sind gastrointestinale Blutungen und ZNS-Blutungen; diese Nebenwirkungen werden in der Systemorganklasse „Erkrankungen des

Gastrointestinaltrakts“ bzw. in der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ angegeben.

- e. Dazu zählen Arzneimitteldermitis, Erythem, Erythema multiforme, Erythroze, schuppender Hautausschlag, generalisiertes Erythem, Genitaliausschlag, Hitzeausschlag, Milia, Miliaria, pustuläre Psoriasis, flüchtiger Ausschlag, erythematöses Exanthem, follikuläres Exanthem, generalisiertes Exanthem, makulöses Exanthem, makulopapulöses Exanthem, papulöses Exanthem, juckendes Exanthem, pustulöses Exanthem, vesikuläres Exanthem, Schälung der Haut, Hautreizung, toxischer Hautausschlag, Urticaria vesiculosa, und vaskulärer Ausschlag.
  - f. Nach Markteinführung wurden Einzelfälle von Stevens-Johnson-Syndrom berichtet. Es konnte nicht ermittelt werden, ob diese mukokutanen Nebenwirkungen in direktem Zusammenhang mit Dasatinib oder mit Begleitmedikationen standen.
  - g. 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, Gesichtsoedem, Lippenödem, Makulaödem, Mundödem, orbitales Ödem, periorbitales Ödem, Gesichtsschwellung.
  - k. Überlastung des Flüssigkeitshaushalts, Flüssigkeitsretention, gastrointestinales Ödem, generalisiertes Ödem, periphere Schwellung, Ödem, Ödem aufgrund von Herzkrankheit, perinephritischer Erguss, post-prozedurales Ödem, viszerales Ödem.
  - l. Genitalschwellung, Ödem an der Inzisionsstelle, Genitalödem, Penisödem, Penis-schwellung, Skrotalödem, Hautschwellung, Hodenschwellung, vulvovaginale Schwellung.
- \* Für zusätzliche Details siehe Abschnitt "Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen".

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Myelosuppression

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

##### Blutungen

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

##### Flüssigkeitsretention

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

Die kumulierte Häufigkeit eines mit Dasatinib in Zusammenhang stehenden Pleuraergusses (alle Grade) betrug über die Zeit hinweg 10 % nach 12 Monaten, 14 % nach 24 Monaten, 19 % nach 36 Monaten, 24 % nach 48 Monaten und 28 % nach 60 Monaten. Bei insgesamt 46 mit Dasatinib behandelten Patienten trat rezidivierender Pleuraerguss auf.

17 Patienten hatten 2 separate Nebenwirkungen, 6 hatten 3 Nebenwirkungen, 18 hatten 4 bis 8 Nebenwirkungen und 5 hatten > 8 Nebenwirkungen mit Pleuraerguss.

Die mediane Zeit bis zum ersten mit Dasatinib in Zusammenhang stehenden Grad 1 oder 2 Pleuraerguss betrug 114 Wochen (Bereich: 4 bis 299 Wochen). Weniger als 10 % der Patienten mit Pleuraerguss hatten einen schweren (Grad 3 oder 4) mit Dasatinib in Zusammenhang stehenden Pleuraerguss. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines mit Dasatinib in Zusammenhang stehenden Grad  $\geq 3$  Pleuraergusses betrug 175 Wochen (Bereich: 114 bis 274 Wochen). Die mediane Dauer von mit Dasatinib in Zusammenhang stehendem Pleuraerguss (alle Grade) betrug 283 Tage (~ 40 Wochen).

Der Pleuraerguss war üblicherweise reversibel und wurde durch Unterbrechung der Behandlung mit Dasatinib unter Anwendung von Diuretika oder anderer geeigneter unterstützender Maßnahmen behandelt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Unter den mit Dasatinib behandelten Patienten mit Arzneimittel-induziertem Pleuraerguss (n=73) gab es bei 45 (62 %) Dosisunterbrechungen und bei 30 (41 %) Dosisreduktionen. Zusätzlich erhielten 34 (47 %) Diuretika, 23 (32 %) erhielten Corticosteroide und 20 (27 %) erhielten sowohl Corticosteroide als auch Diuretika. Bei 9 (12 %) Patienten wurde eine Pleurapunktion durchgeführt.

6 % der mit Dasatinib behandelten Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Arzneimittel-induziertem Pleuraerguss ab. Ein Pleuraerguss beeinträchtigte nicht das Ansprechen der Patienten auf die Behandlung. Unter den mit Dasatinib behandelten Patienten mit Pleuraerguss erreichten 96 % eine bestätigte komplette zytogenetische Remission (cCCyR, confirmed complete cytogenetic response), 82 % erreichten eine gute molekulare Remission (MMR), und 50% erreichten MR4.5 trotz Dosisunterbrechungen oder Dosisanpassung.

Weitere Informationen über Patienten 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 Dasatinib 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 5 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 (vergleichbar mit 55 mg Daruph) 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 %-CI von < 7 msec. Von den 2.182 Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie mit Imatinib, die Dasatinib in klinischen Studien erhalten haben, wurde bei 15 Patienten (1 %) eine QTc-Verlängerung als Nebenwirkung berichtet. Bei 21 Patienten (1 %) kam es zu einem QTcF von > 500 msec (siehe Abschnitt 4.4).

### Kardiale Nebenwirkungen

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

### Hepatitis-B-Reaktivierung

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

In der Dosisoptimierungsstudie der Phase III bei Patienten in der chronischen Phase der CML mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie mit Imatinib (mediane Behandlungsdauer von 30 Monaten) traten Pleuraerguss und kongestive Herzinsuffizienz/kardiale Dysfunktion seltener bei Patienten auf, die mit 100 mg Dasatinib (vergleichbar mit 79 mg Daruph) einmal täglich behandelt wurden, als bei Patienten, die zweimal täglich 70 mg Dasatinib (vergleichbar mit 55 mg Daruph) erhielten. Myelosuppression wurde ebenfalls in der Behandlungsgruppe mit 100 mg (vergleichbar mit 79 mg Daruph) einmal täglich seltener berichtet (siehe Abweichende Laborwerte weiter unten). Die mediane Behandlungsdauer in der Gruppe mit 100 mg (vergleichbar mit 79 mg Daruph) einmal täglich betrug 37 Monate (Bereich 1-91 Monate). Die kumulierten Häufigkeiten ausgewählter Nebenwirkungen, die bei der Anfangsdosis 100 mg (vergleichbar mit 79 mg Daruph) 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)<sup>a</sup>**

	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
<b>Gebrauchliche Bezeichnung</b>	<b>Prozent (%) der Patienten</b>					
<b>Diarrhoe</b>	27	2	28	2	28	2
<b>Flüssigkeitsretention</b>	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
<b>Blutung</b>	11	1	11	1	12	1
Gastrointestinale Blutung	2	1	2	1	2	1

<sup>a</sup> Ergebnisse der Phase-III-Dosisoptimierungsstudie aus der Population mit der empfohlenen Anfangsdosis 100 mg (vergleichbar mit 79 mg Daruph) 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 (vergleichbar mit

111 mg Daruph) einmal täglich berichtet wurden, sind in Tabelle 6b dargestellt. Ein Regime mit 70 mg (vergleichbar mit 55 mg Daruph) zweimal täglich wurde ebenfalls untersucht. Das Regime mit 140 mg (vergleichbar mit 111 mg Daruph) einmal täglich zeigte ein vergleichbares Wirksamkeitsprofil wie das Regime mit 70 mg (vergleichbar mit 55 mg Daruph) 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<sup>a</sup>**

	<b>140 mg (vergleichbar mit 111 mg Daruph) einmal täglich n = 304</b>	
	<b>Alle Grade</b>	<b>Grad 3/4</b>
<b>Gebäuchliche Bezeichnung</b>	<b>Prozent (%) der Patienten</b>	
<b>Diarrhoe</b>	28	3
<b>Flüssigkeitsretention</b>	33	7
Oberflächenödem	15	< 1
Pleuraerguss	20	6
Generalisiertes Ödem	2	0
Kongestive Herzinsuffizienz /kardiale Dysfunktion <sup>b</sup>	1	0
Perikarderguss	2	1
Pulmonales Ödem	1	1
<b>Blutung</b>	23	8
Gastrointestinale Blutung	8	6

<sup>a</sup> Ergebnisse der Phase-III-Dosisoptimierungsstudie aus der Population mit der empfohlenen Anfangsdosis 140 mg (vergleichbar mit 111 mg Daruph) einmal täglich (n=304) nach 2 Jahren finaler Studien-Nachbeobachtung.

<sup>b</sup> Dazu zählen ventrikuläre Dysfunktion, Herzinsuffizienz, kongestive Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, kongestive Kardiomyopathie, diastolische Dysfunktion, verringerte Ejektionsfraktion und ventrikuläre Insuffizienz.

Darüber hinaus wurden 2 Studien mit insgesamt 161 Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL durchgeführt, bei denen Dasatinib in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht wurde. In der pivotalen Studie erhielten 106 Kinder und Jugendliche Dasatinib in Kombination mit einer Chemotherapie in einem kontinuierlichen Dosierungsschema. In der supportiven Studie erhielten 35 von 55 Kindern und Jugendlichen Dasatinib in Kombination mit einer Chemotherapie in einem diskontinuierlichen Dosierungsschema (2 Wochen Behandlung, gefolgt von 1 – 2 Wochen Pause) und 20 Kinder und Jugendliche erhielten Dasatinib in Kombination mit einer Chemotherapie in einem kontinuierlichen Dosierungsschema. Bei den 126 Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL, die mit Dasatinib in einem kontinuierlichen Dosierungsschema behandelt wurden, betrug die mediane Therapiedauer 23,6 Monate (Bereich 1,4 bis 33 Monate).

Von den 126 Kindern und Jugendlichen mit Ph+ ALL, die in einem kontinuierlichen Dosierungsschema behandelt wurden, führten die Nebenwirkungen bei 2 Patienten (1,6 %) zum Abbruch der Behandlung. Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von  $\geq 10$  %, die in den beiden pädiatrischen Studien bei Patienten mit kontinuierlicher Dosierung gemeldet wurden, sind in Tabelle 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  $\geq 10$  % der Kinder und Jugendlichen mit Ph+ ALL berichtet wurden, die mit Dasatinib in einem kontinuierlichen Dosierungsschema in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden (N = 126)<sup>a</sup>**

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

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

#### Abweichende Laborwerte

##### *Hämatologie*

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Ergebnisse der Phase-III-Dosisoptimierungsstudie nach 2 Jahren Nachbeobachtungsdauer.

<sup>b</sup> Ergebnisse der Studie CA180-034 bei der empfohlenen Anfangsdosis 100 mg (vergleichbar mit 79 mg Daruph) einmal täglich.

<sup>c</sup> Ergebnisse der Studie CA180-035 bei der empfohlenen Anfangsdosis 140 mg (vergleichbar mit 111 mg Daruph) einmal täglich.

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

Bei Patienten, die 100 mg (vergleichbar mit 79 mg Daruph) täglich erhielten, traten kumulative Grad 3 oder 4 Zytopenien nach 2 und 5 Jahren in vergleichbarer Weise auf, darunter: Neutropenie (35 % vs. 36 %), Thrombozytopenie (23 % vs. 24 %) und Anämie (13 % vs. 13 %).

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

#### *Biochemische Parameter*

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

#### *2 Jahre Beobachtungsdauer*

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



Etwa 5 % der mit Dasatinib behandelten Patienten mit normalen Ausgangswerten entwickelten im Verlauf der Studie eine vorübergehende Hypokalzämie vom Grad 3 oder 4. Im Allgemeinen gab es keinen Zusammenhang von verringertem 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 Dasatinib als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Ph+ CML-CP war vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen.

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

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

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

#### Spezielle Patientenpopulation

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

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,

Abt. Pharmakovigilanz,

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,

D-53175 Bonn,

Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen zur Überdosierung von Dasatinib in klinischen Studien sind auf Einzelfälle beschränkt. Die höchste Überdosierung wurde bei 2 Patienten mit 221 mg Daruph pro Tag über eine Woche berichtet und bei beiden Patienten trat eine signifikante Abnahme der Thrombozytenzahl auf. Da Dasatinib mit Myelosuppression vom Grad 3 oder 4 einhergeht (siehe Abschnitt 4.4), müssen Patienten, die mehr als die empfohlene Dosis einnehmen, engmaschig auf Myelosuppression überwacht werden und eine geeignete unterstützende Behandlung erhalten.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Pharmakodynamische Eigenschaften

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

4 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. 1 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 (vergleichbar mit 55 mg Daruph) zweimal täglich. Dosismodifikationen zur Verbesserung der Aktivität oder für ein Toxizitätsmanagement waren zulässig (siehe Abschnitt 4.2).

Es wurden 2 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 1 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 %  $\geq$  65 Jahre alt, während 5 %  $\geq$  75 Jahre alt waren.

#### CML-CP - 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 100 mg Dasatinib (vergleichbar mit 79 mg Daruph) einmal täglich oder Imatinib 400 mg einmal täglich zu erhalten. Der primäre Endpunkt war der Anteil der bestätigten kompletten zytogenetischen Remissionen (cCCyR, confirmed complete cytogenetic response) innerhalb von 12 Monaten. Sekundäre Endpunkte beinhalteten die Zeitdauer in einer cCCyR (Messung der Dauer der Remission), die Zeit bis zur Erlangung einer cCCyR, den Anteil der Patienten mit guter molekularer Remission (MMR, major molecular response), die Zeit bis zur MMR, das progressionsfreie Überleben (PFS, progression free survival) und das Gesamtüberleben (OS, overall survival). Weitere relevante Ergebnisse zur Wirksamkeit beinhalten die Anteile der Patienten mit CCyR und CMR (complete molecular response). Es handelt sich um eine noch laufende Studie. Insgesamt 519 Patienten wurden in die Behandlungsgruppen randomisiert: 259 Patienten in die Dasatinib-Gruppe und 260 Patienten in die Imatinib-Gruppe. Die Baseline-Merkmale zwischen den beiden Behandlungsgruppen waren ausgeglichen in Bezug auf das Alter (das mediane Alter lag bei 46 Jahren für die Dasatinib-Gruppe und bei 49 Jahren für die Imatinib-Gruppe; 10 % bzw. 11 % der Patienten waren 65 Jahre alt oder älter), das Geschlecht (44 % bzw. 37 %, Frauen) und die Ethnische Herkunft (51 % bzw. 55 % Kaukasier; 42 % bzw. 37 % Asiaten). Zum Zeitpunkt der Baseline war die Verteilung des Hasford-Scores in den Behandlungsgruppen mit Dasatinib und Imatinib ähnlich (niedriges Risiko: 33 % bzw. 34 %; mittleres Risiko 48 % bzw. 47 %; hohes Risiko: 19 % bzw. 19 %).

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

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

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

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

	<b>Dasatinib n= 259</b>	<b>Imatinib n= 260</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Remissionsrate (95 % CI)</b>			
<b>Zytogenetische Remission innerhalb von 12 Monaten</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	76,8 % (71,2–81,8)	66,2% (60,1-71,9)	p <0,007*
CCyR <sup>b</sup>	85,3 % (80,4-89,4)	73,5% (67,7-78,7)	-
<b>innerhalb von 24 Monaten</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	80,3 %	74,2 %	-
CCyR <sup>b</sup>	87,3 %	82,3 %	-
<b>innerhalb von 36 Monaten</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	82,6 %	77,3 %	-
CCyR <sup>b</sup>	88,0 %	83,5 %	-
<b>innerhalb von 48 Monaten</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	82,6 %	78,5 %	-
CCyR <sup>b</sup>	87,6 %	83,8 %	-
<b>innerhalb von 60 Monaten</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	83,0 %	78,5 %	-
CCyR <sup>b</sup>	88,0 %	83,8 %	-
<b>Gute molekulare Remission<sup>c</sup></b>			
<b>12 Monate</b>	52,1 % (45,9-58,3)	33,8 % (28,1-39,9)	p< 0,00003*
<b>24 Monate</b>	64,5 % (58,3-70,3)	50 % (43,8-56,2)	-
<b>36 Monate</b>	69,1 % (63,1-74,7)	56,2 % (49,9-62,3)	-
<b>48 Monate</b>	75,7 % (70,0-80,8)	62,7 % (56,5-68,6)	-
<b>60 Monate</b>	76,4 % (70,8-81,5)	64,2 % (58,1-70,1)	p=0,0021
<b>Hazard Ratio (HR)</b>			
<b>innerhalb von 12 Monaten (99,99 % CI)</b>			
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
<b>innerhalb von 24 Monaten (95 % CI)</b>			
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)		-
<b>innerhalb von 36 Monaten (95 % CI)</b>			
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)		-
<b>innerhalb von 48 Monaten (95 % CI)</b>			
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)		-
<b>innerhalb von 60 Monaten (95 % CI)</b>			
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 2 konsekutiven Untersuchungen (im Abstand von mindestens 28 Tagen).
- b. Komplette zytogenetische Remission (CCyR, complete cytogenetic response) basiert auf einer einzelnen zytogenetischen Auswertung einer Knochenmarkbiopsie.
- c. Gute molekulare Remission (MMR, major molecular response), zu jeder Zeit, bestimmt als BCR-ABL-Verhältnis  $\leq 0,1\%$  mittels RQ-PCR im peripheren Blut, standardisiert nach internationalem Maßstab. Dies sind kumulierte Raten, die die minimale Beobachtungszeit innerhalb des angegebenen Zeitrahmens repräsentieren.

\*Angepasst nach Hasford-Score und indiziert statistische Signifikanz für einen vordefinierten

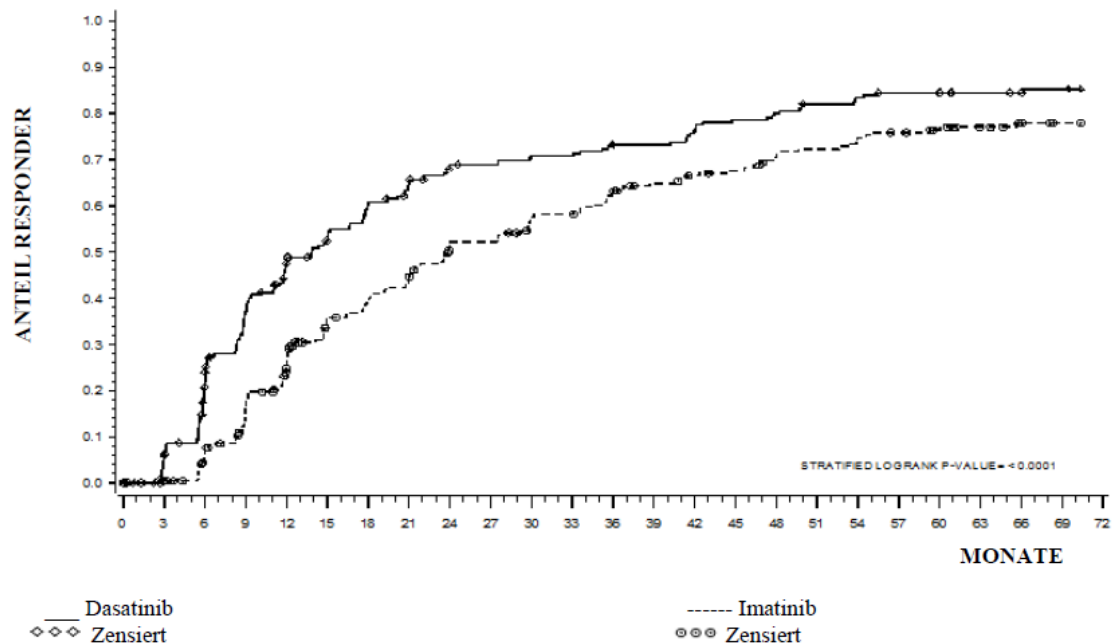
nominalen Signifikanz-Level.

CI = Konfidenzintervall (confidence interval)

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

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

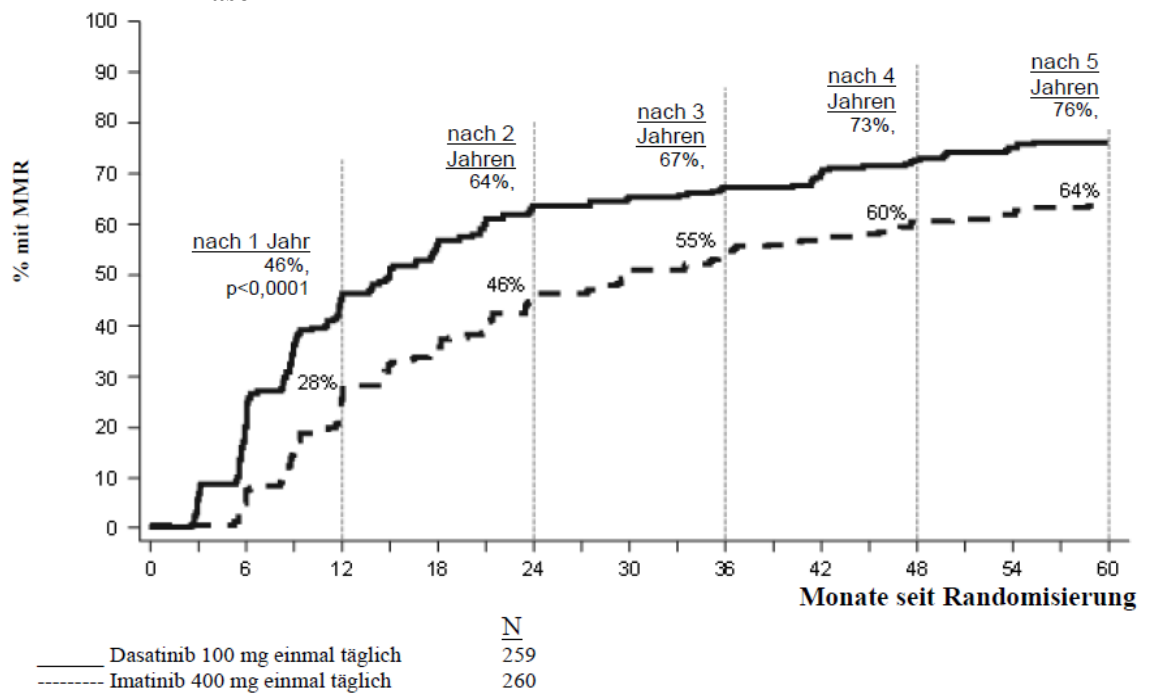
**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Schätzung der Zeit bis zur guten Molekularen Remission<sup>c</sup> (MMR, major molecular response)**



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

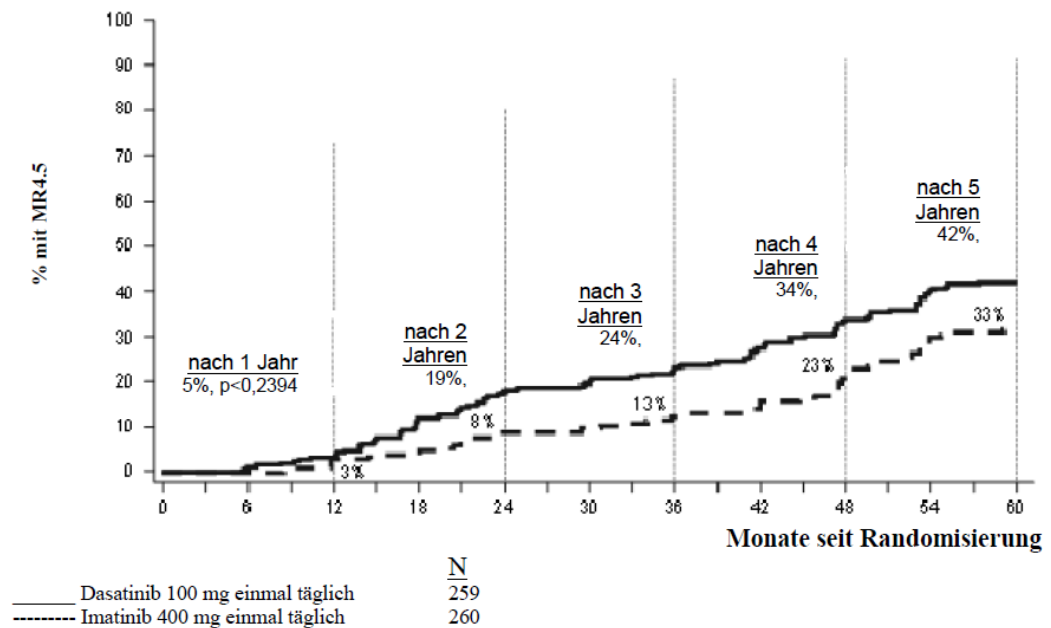
Weiterhin waren die Anteile der cCCyR in den Behandlungsgruppen mit Dasatinib bzw. Imatinib innerhalb von 3 Monaten (54 % bzw. 30 %), 6 Monaten (70 % bzw. 56 %), 9 Monaten (75 % bzw. 63 %), 24 Monaten (80% bzw. 74%), 36 Monaten (83% bzw. 77%), 48 Monaten (83% bzw. 79%) und 60 Monaten (83% bzw. 79%) konsistent mit dem primären Endpunkt. Die Anteile der MMR in den Behandlungsgruppen mit Dasatinib bzw. Imatinib waren ebenfalls innerhalb von 3 Monaten (8 % bzw. 0,4 %), 6 Monaten (27 % bzw. 8 %), 9 Monaten (39 % bzw. 18 %), 12 Monaten (46 % bzw. 28 %), 24 Monaten (64% bzw. 46%), 36 Monaten (67% bzw. 55%), 48 Monaten (73% bzw. 60%) und 60 Monaten (76% bzw. 64%) konsistent mit dem primären Endpunkt. Die MMR-Häufigkeit zu spezifischen Zeitpunkten ist in Abbildung 2 grafisch dargestellt. Die MMR Häufigkeit war bei mit Dasatinib behandelten Patienten durchgehend höher als bei mit Imatinib behandelten Patienten.

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



Der Anteil der Patienten, die zu irgendeiner Zeit eine BCR-ABL Ratio  $\leq 0,01\%$  (4-log Reduktion) erreichten, war in der Dasatinib-Gruppe höher als in der Imatinib-Gruppe (54,1% vs. 45%). Der Anteil der Patienten, die zu irgendeiner Zeit eine BCR-ABL Ratio  $\leq 0,032\%$  (4,5-log Reduktion) erreichten, war in der Dasatinib-Gruppe höher als in der Imatinib-Gruppe (44% vs. 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 Dasatinib-Gruppe jeweils höher als in der Imatinib-Gruppe (niedriges Risiko: 90% und 69%; mittleres Risiko: 71% und 65%; hohes Risiko: 67% und 54%).

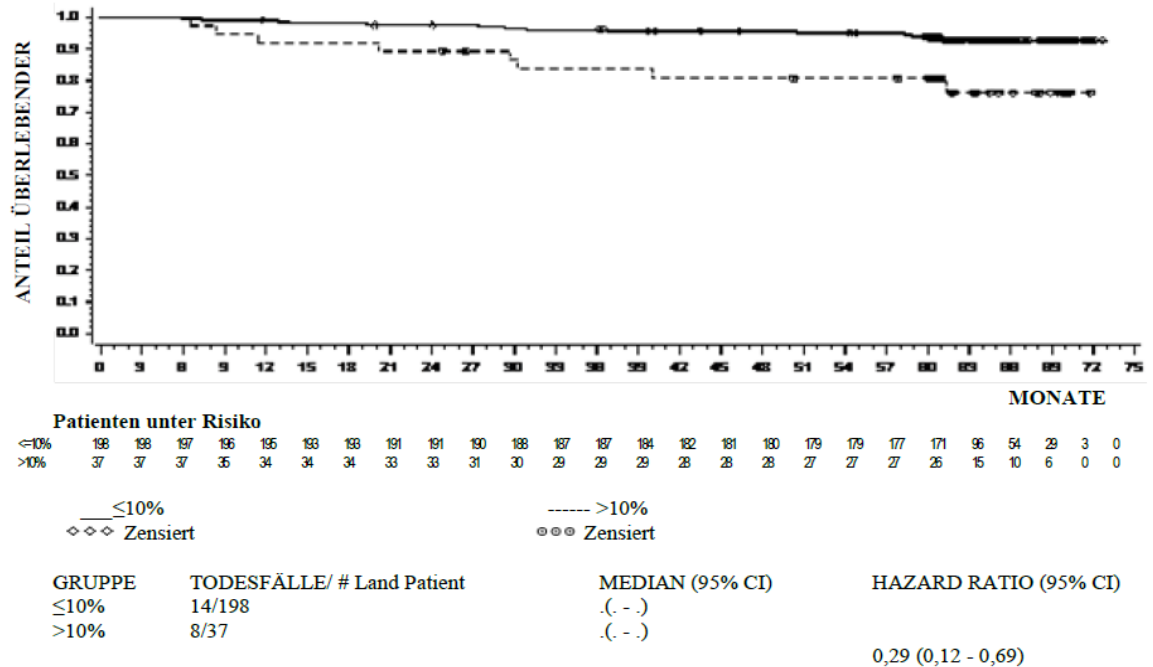
Bei einer zusätzlichen Analyse erreichten mehr der mit Dasatinib behandelten Patienten (84%) eine frühe molekulare Response (definiert als BCR-ABL-Werte  $\leq 10\%$  nach 3 Monaten), als die mit Imatinib behandelten Patienten (64%). Patienten, die eine frühe molekulare Response erreichten, zeigten ein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

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

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

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

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



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

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

CML-CP - resistent oder intolerant gegenüber einer vorherigen Therapie mit Imatinib

2 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 [vergleichbar mit 55 mg Daruph] zweimal täglich) oder Imatinib (400 mg zweimal täglich) erhielten. Ein Wechsel in die andere Behandlungsgruppe war zulässig, wenn der Patient Anzeichen einer Krankheitsprogression zeigte oder eine Unverträglichkeit, die durch Dosismodifikation nicht kompensiert werden konnte. Der primäre Endpunkt war eine MCyR

nach 12 Wochen. Für 150 Patienten liegen Ergebnisse vor: 101 Patienten wurden in die Dasatinib-Gruppe und 49 in die Imatinib-Gruppe randomisiert (alle Patienten waren Imatinib-resistent). Die mediane Zeit von Diagnose bis zur Randomisierung betrug 64 Monate in der Dasatinib-Gruppe und 52 Monate in der Imatinib-Gruppe. Alle Patienten waren stark vorbehandelt. Eine vorherige komplette hämatologische Remission (CHR, complete haematologic response) auf Imatinib war bei 93 % der Patientengesamtpopulation erzielt worden. Eine vorherige MCyR auf Imatinib war bei 28 % bzw. 29 % der Patienten der Dasatinib- bzw. Imatinib-Gruppe erzielt worden. Die mediane Behandlungsdauer betrug 23 Monate mit Dasatinib (wobei 44 % der Patienten bisher >24 Monate lang behandelt wurden) und 3 Monate mit Imatinib (wobei 10 % der Patienten bisher >24 Monate lang behandelt wurden). Eine CHR wurde bei 93 % der Patienten in der Dasatinib-Gruppe und bei 82 % der Patienten in der Imatinib-Gruppe jeweils vor dem Wechsel in die andere Behandlungsgruppe erreicht.

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

Basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung lag der Anteil der Patienten mit progressionsfreiem Überleben (PFS, progression free survival) nach 1 Jahr bei 91 % (95 % CI: [85 %-97 %]) für Dasatinib und bei 73 % (95 % CI: [54 %-91 %]) für Imatinib. Der Anteil der Patienten mit PFS nach 2 Jahren lag bei 86 % (95 % CI: [78 %-93 %]) für Dasatinib und bei 65 % (95 % CI: [43 %-87 %]) für Imatinib. Bei insgesamt 43 % der Patienten in der Dasatinib-Gruppe und 82 % in der Imatinib-Gruppe kam es zu einem Therapieversagen, definiert als Krankheitsprogression oder Wechsel zur anderen Behandlungsgruppe (fehlendes Ansprechen, Unverträglichkeit der Studienmedikation usw.).

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

### *Studie 2*

Eine unverblindete, einarmige, multizentrische Studie wurde an Imatinib-intoleranten oder -resistenten Patienten durchgeführt (d.h. Patienten, die während der Behandlung unter einer deutlichen Unverträglichkeit litten, die eine Weiterbehandlung ausschloss). Insgesamt erhielten 387 Patienten zweimal täglich 70 mg Dasatinib (vergleichbar mit 55 mg Daruph) (288 resistent und 99 intolerant). Die mediane Zeit von Diagnose bis Behandlungsbeginn betrug 61 Monate. Die Mehrheit der Patienten (53 %) war zuvor länger als 3 Jahre mit Imatinib behandelt worden. Die meisten resistenten Patienten (72 %) hatten >600 mg Imatinib erhalten. Zuvor hatten zusätzlich zur Imatinib-Behandlung 35 % der Patienten eine zytotoxische Chemotherapie, 65 % Interferon und 10 % eine Stammzelltransplantation erhalten. Bei 38 % der Patienten lagen vor Therapie Mutationen vor, die bekanntermaßen eine Imatinib-Resistenz verursachen. Die mediane Behandlungsdauer mit Dasatinib betrug 24 Monate, wobei 51 % der Patienten bisher >24 Monate lang behandelt wurden. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 11 dargestellt. Eine MCyR wurde bei 55 % der Imatinib-resistenten Patienten und bei 82 % der Imatinib-intoleranten Patienten erreicht. Bei einer Beobachtungsdauer von mindestens 24 Monaten kam es bei 21 der 240 Patienten mit MCyR zur Progression und die mediane Dauer der MCyR wurde nicht erreicht. Basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung erhielten 95 % (95 % CI: [92 %-98 %]) der Patienten eine MCyR über 1 Jahr aufrecht und 88 % (95 % CI: [83 %-93 %]) der Patienten über 2 Jahre. Der Anteil der Patienten, der eine CCyR über 1 Jahr aufrechterhielt, lag bei 97 % (95 % CI: [94 %-99 %]), über 2 Jahre bei 90 % (95 % CI: [86 %-95 %]). 42 % der Imatinib-resistenten Patienten ohne vorherige MCyR unter Imatinib (n = 188) erreichten eine MCyR mit Dasatinib.

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

Der geschätzte Anteil der Imatinib-resistenten Patienten mit PFS lag nach 1 Jahr bei 88 % (95 % CI: [84 %-92 %]) und nach 2 Jahren bei 75 % (95 % CI: [69 %-81 %]). Der geschätzte Anteil der Imatinib-intoleranten Patienten mit PFS lag bei 98 % (95 % CI: [95 %-100%]) nach 1 Jahr und bei 94 % (95 % CI: [88 %-99%]) nach 2 Jahren. Der Anteil der Patienten mit guter molekularer Remission (major molecular response) lag nach 24 Monaten bei 45 % (35 % für Imatinib-resistente Patienten und 74 % für Imatinib-intolerante Patienten).

### *Akzelerierte Phase der CML*

Eine unverblindete, einarmige multizentrische Studie wurde an Imatinib-intoleranten oder -resistenten Patienten durchgeführt. Insgesamt erhielten 174 Patienten zweimal täglich 70 mg Dasatinib (vergleichbar mit 55 mg Daruph) (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 (vergleichbar mit 55 mg Daruph) (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 (vergleichbar mit 55 mg Daruph) (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 (vergleichbar mit 55 mg Daruph) (44 resistent und 2 intolerant gegenüber Imatinib). Die mediane Zeit von Diagnose bis Behandlungsbeginn betrug 18 Monate. Die mediane Behandlungsdauer mit Dasatinib betrug 3 Monate, wobei 7 % der Patienten bisher > 24 Monate lang behandelt wurden. Der Anteil der Patienten mit guter molekularer Remission (major molecular response) lag nach 24 Monaten bei 52 % (alle 25 behandelten Patienten mit CCyR). Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 11 dargestellt. Erwähnenswert ist, dass eine gute hämatologische Remission (MaHR, major haematologic response) rasch erzielt wurde (meist innerhalb von 35 Tagen nach der ersten Anwendung von Dasatinib bei Patienten mit CML in der lymphatischen Blastenkrise und innerhalb von 55 Tagen bei Patienten mit Ph+ ALL).

**Tabelle 11: Wirksamkeit bei einarmigen klinischen Studien der Phase II zu Dasatinib<sup>a</sup>**

	<b>Chronische Phase (n = 387)</b>	<b>Akzelerierte Phase (n= 174)</b>	<b>Myeloische Blastenkrise (n= 109)</b>	<b>Lymphatische Blastenkrise (n= 48)</b>	<b>Ph+ ALL (n = 46)</b>
<b>Hämatologische Remissionsrate<sup>b</sup> (%)</b>					
MaHR (95 % CI)	n/a	<b>64 % (57-72)</b>	<b>33 % (24-43)</b>	<b>35 % (22-51)</b>	<b>41 % (27-57)</b>
CHR (95 % CI)	<b>91 % (88-94)</b>	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)
<b>Dauer der MaHR (%; Kaplan-Meier-Methode)</b>					
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)
<b>Zytogenetische Remission<sup>c</sup> (%)</b>					
MCyR (95 % CI)	<b>62 % (57-67)</b>	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)
<b>Überleben (%; Kaplan-Meier-Methode)</b>					
Progressionsfrei					
1 Jahr	91 % (88-94)	64 % (57-72)	35 % (25-45)	14 % (3-25)	21 % (9-34)
2 Jahre	80 % (75-84)	46 % (38-54)	20 % (11-29)	5 % (0-13)	12 % (2-23)
Gesamt					

1 Jahr	97 % (95-99)	83 % (77-89)	48 % (38-59)	30 % (14-47)	35 % (20-51)
2 Jahre	94 % (91-97)	72 % (64-79)	38 % (27-50)	26 % (10-42)	31 % (16-47)

Die Daten in dieser Tabelle sind aus Studien mit einer Initialdosis von 70 mg (vergleichbar mit 55 mg Daruph) 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)  $\leq$  institutsspezifische ULN, Thrombozyten  $<450.000/\text{mm}^3$ , 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)  $\leq$  institutsspezifische ULN, ANC  $\geq 1.000 / \text{mm}^3$ , Thrombozyten  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ , keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut,  $\leq 5\%$  Blasten im Knochenmark,  $< 5\%$  Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut,  $<20\%$  Basophile im peripheren Blut und kein extramedullärer Befall.  
 NEL: dieselben Kriterien wie für CHR, aber ANC  $\geq 500/\text{mm}^3$  und  $<1.000/\text{mm}^3$  oder Thrombozyten  $\geq 20.000 / \text{mm}^3$  und  $\leq 100.000 / \text{mm}^3$ .
- 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

2 randomisierte, unverblindete Studien mit Dasatinib 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 Dasatinib (vergleichbar mit 79 mg Daruph), einmal täglich 140 mg (vergleichbar mit 111 mg Daruph), zweimal täglich 50 mg (vergleichbar mit 40 mg Daruph) oder zweimal täglich 70 mg (vergleichbar mit 55 mg Daruph) 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 % CI [-6,8 %-10,6 %]), jedoch zeigte das Regime mit 100 mg (vergleichbar mit 79 mg Daruph) einmal täglich eine bessere Sicherheit und Verträglichkeit. Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in den Tabellen 12 und 13 dargestellt.

**Tabelle 12: Wirksamkeit von Dasatinib in einer Phase-III-Dosisoptimierungsstudie: Imatinibresistente oder -intolerante Patienten mit CML in der chronischen Phase (2-Jahresergebnisse)<sup>a</sup>**

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

- a. Ergebnisse bei empfohlener Anfangsdosis 100 mg (vergleichbar mit 79 mg Daruph) einmal täglich.
- b. Kriterien für hämatologisches Ansprechen (jedes Ansprechen bestätigt nach 4 Wochen): Vollständige hämatologische Remission (CHR) (chronische CML): Leukozyten (WBC, white blood cells)  $\leq$  institutsspezifische Obergrenze des Normbereichs (ULN, upper limit of normal range), Thrombozyten  $< 450.000/\text{mm}^3$ TP, keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut,  $< 5\%$  Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut, Basophile im peripheren Blut  $< 20\%$  und kein extramedullärer Befall.
- c. Kriterien für zytogenetisches Ansprechen: vollständig (0 % Ph+ Metaphasen) oder teilweise ( $> 0\%$  – 35 %). MCyR (0 % – 35 %) beinhaltet sowohl vollständige als auch teilweise Remissionen.
- d. Kriterien für gute molekulare Remission (major molecular response): definiert als BCR-ABL/Kontrolltranskripte  $\leq 0,1\%$  mittels RQ-PCR im peripheren Blut.

**Tabelle 13: Langzeitwirksamkeit von Dasatinib in einer Phase-III-Dosisoptimierungsstudie: Imatinib-resistente oder intolerante Patienten mit CML in der chronischen Phase<sup>a</sup>**

	Beobachtungsdauer mindestens			
	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre	7 Jahre
<b>Gute molekulare Remission (MMR, major molecular response)</b>				
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)
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS, progression-free survival)<sup>b</sup></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)
<b>Gesamtüberleben (OS, overall survival)</b>				
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)

- <sup>a</sup>. Ergebnisse bei empfohlener Anfangsdosis 100 mg (vergleichbar mit 79 mg Daruph) einmal täglich.
- <sup>b</sup>. Progression war definiert durch steigende Leukozytenzahlen, Verlust der CHR oder MCyR,  $\geq 30\%$  Anstieg der Ph+ Metaphasen, bestätigte Progression in die akzelerierte Phase/Blastenkrise (AP/BP disease) oder Tod. PFS wurde nach dem Intent-to-treat-Prinzip analysiert und die Patienten wurden hinsichtlich Nebenwirkungen einschließlich der darauffolgenden Therapie nachverfolgt.

NA: Not applicable.

Basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung lag der Anteil der mit 100 mg Dasatinib (vergleichbar mit 79 mg Daruph) 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 (vergleichbar mit 79 mg Daruph) 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 (vergleichbar mit 111 mg Daruph) oder zweimal täglich 70 mg Dasatinib (vergleichbar mit 55 mg Daruph) 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 % CI [-7,1 % - 8,7 %]), jedoch zeigte das Regime mit 140 mg (vergleichbar mit

111 mg Daruph) einmal täglich eine bessere Sicherheit und Verträglichkeit. Remissionsraten sind in Tabelle 14 dargestellt.

**Tabelle 14: Wirksamkeit von Dasatinib in einer Phase-III-Dosisoptimierungsstudie: CML in fortgeschrittenen Stadien und Ph+ ALL (2-Jahresergebnisse)<sup>a</sup>**

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

- <sup>a</sup> Ergebnisse bei empfohlener Anfangsdosis 140 mg (vergleichbar mit 111 mg Daruph) einmal täglich (siehe Abschnitt 4.2).
- <sup>b</sup> 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) ≤ instituttspezifische ULN, ANC ≥ 1.000/mm<sup>3</sup>, Thrombozyten ≥ 100.000/mm<sup>3</sup>, 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<sup>3</sup> und < 1,000/mm<sup>3</sup>, oder Thrombozyten ≥ 20,000/mm<sup>3</sup> und ≤ 100,000/mm<sup>3</sup>.
- <sup>c</sup> 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 akzelierten Phase der CML, die mit dem Regime 140 mg (vergleichbar mit 111 mg Daruph) 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 (vergleichbar mit 111 mg Daruph) 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 (vergleichbar mit 111 mg Daruph) 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 (vergleichbar mit 111 mg Daruph) 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 2 pädiatrischen Studien behandelt wurden, einer offenen, nicht randomisierten Phase-I-Dosisfindungsstudie und einer offenen, nicht randomisierten Phase-II-Studie, wurden 84 Patienten (ausschließlich aus der Phase-II-Studie) mit CML-CP neu diagnostiziert und 46 Patienten (17 Patienten aus der Phase-I-Studie und 29 Patienten aus der Phase-II-Studie) waren resistent oder intolerant gegenüber der vorherigen Behandlung mit Imatinib. 97 der 130 Kinder und Jugendlichen mit CML-CP wurden einmal täglich mit Dasatinib Tabletten 60 mg/m<sup>2</sup> (vergleichbar mit 47 mg/m<sup>2</sup> Daruph) behandelt (die Höchstdosis für Patienten mit hohem BSA betrug 100 mg [vergleichbar mit 79 mg Daruph einmal täglich]. Die Patienten wurden bis zum Fortschreiten der Krankheit oder inakzeptabler Toxizität behandelt.

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

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

	<b>3 Monate</b>	<b>6 Monate</b>	<b>12 Monate</b>	<b>24 Monate</b>
<b>CCyR (95% CI)</b>				
Neu diagnostiziert (n = 51) <sup>a</sup>	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) <sup>b</sup>	45,7% (30,9-61,0)	71,7% (56,5-84,0)	78,3% (63,6-89,1)	82,6% (68,6-92,2)
<b>MCyR (95% CI)</b>				
Neu diagnostiziert (n = 51) <sup>a</sup>	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) <sup>b</sup>	60,9% (45,4-74,9)	82,6% (68,6-92,2)	89,1% (76,4-96,4)	89,1% (76,4-96,4)
<b>MMR (95% CI)</b>				
Neu diagnostiziert (n = 51) <sup>a</sup>	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) <sup>b</sup>	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 bei Kindern und Jugendlichen betrug die mediane Dauer des PFS nach mindestens 7 Jahren Beobachtungsdauer bei den 17 Patienten mit Imatinib-resistenter oder intoleranter CML-CP 53,6 Monate und die OS-Rate lag bei 82,4%.

In der Phase-II-Studie bei Kindern und Jugendlichen, in der die Tablettenformulierung gegeben wurde, betrug die geschätzte PFS-Rate nach 24-Monaten bei den 51 Patienten mit neu diagnostizierter CML-CP 94,0% (82,6; 98,0) und 81,7% (61,4; 92,0) bei den 29 Patienten mit Imatinibresistenter/intoleranter CML-CP. Nach einer Beobachtungsdauer von 24 Monaten betrug das Gesamtüberleben (OS) bei neu diagnostizierten Patienten 100% und 96,6% bei Imatinib-resistenten oder intoleranten Patienten. In der Phase-II-Studie bei Kindern und Jugendlichen erlitten 1 neu diagnostizierter Patient und 2 Imatinib-resistente oder intolerante Patienten einen Progress zur CML-Blastenkrise. 33 neu diagnostizierte Kinder und Jugendliche mit CML-CP erhielten Dasatinib Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in einer Dosis von 72 mg/m<sup>2</sup> (vergleichbar mit 57 mg/m<sup>2</sup> Daruph). Diese Dosis entspricht einer um 30% geringeren Exposition verglichen mit der empfohlenen Dosis (siehe Abschnitt 5.2. der Fachinformation für Dasatinib Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen). Nach 12 Monaten betrug bei diesen Patienten die komplette zytogenetische Remission (CCyR): 87,9% [95% CI: (71,8-96,6)] und die gute molekulare Remission (MMR): 45,5% [95% CI: (28,1-63,6)].

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

#### Kinder und Jugendliche mit ALL

Die Wirksamkeit von Dasatinib in Kombination mit Chemotherapie wurde in einer pivotalen Studie an Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> ALL, darunter 104 Patienten mit bestätigter Ph<sup>+</sup> ALL, mit Dasatinib in einer Tagesdosis von 60 mg/m<sup>2</sup> (vergleichbar mit 47 mg/m<sup>2</sup> Daruph) 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 der originalen Dasatinib-Formulierung 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. Im Patienten betrug die mittlere terminale Halbwertszeit von Dasatinib zirka 5-6 Stunden. Nach Gabe einer Einzeldosis in gesunden Probanden war Dasatinib dosisproportional für den Anstieg der Exposition (AUC) im Dosierungsbereich zwischen 16 mg und 111 mg.

Bei gesunden Probanden, denen 30 Minuten nach einer stark fetthaltigen Mahlzeit eine 111 mg-Dosis Daruph gegeben wurde, zeigte sich eine Zunahme der mittleren AUC von Dasatinib um 11 %. Die beobachteten Auswirkungen der Mahlzeit stellen keine klinisch relevante Änderung der Exposition dar. Die Variabilität der Daruph-Exposition ist unter nüchternen Bedingungen höher (38% CV) als unter Einnahme fettreicher Mahlzeiten (24% 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 (vergleichbar mit 79 mg Daruph) <sup>14</sup>C-markiertes Dasatinib gegeben wurde, bestand die zirkulierende Radioaktivität im Plasma zu 29 % aus unverändertem Dasatinib. Die Plasmakonzentration und die gemessene *in-vitro*-Aktivität lassen darauf schließen, dass Metaboliten von Dasatinib wahrscheinlich keine entscheidende Rolle bei der beschriebenen Pharmakologie des Arzneimittels spielen. CYP3A4 ist ein Hauptenzym, das für die Metabolisierung von Dasatinib verantwortlich ist.

### Elimination

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

Ausscheidung vorrangig in den Fäzes, meist als Metaboliten. Nach Einnahme einer oralen Einzeldosis von <sup>14</sup>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 (vergleichbar mit 40 mg Daruph) erhielten, und bei 5 Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung, die eine Dosis von 20 mg (vergleichbar mit 16 mg Daruph) erhielten, im Vergleich zu entsprechenden gesunden Probanden, die eine Dosis von 70 mg (vergleichbar mit 55 mg Daruph) erhielten, untersucht. Bei Probanden mit mäßiger Leberfunktionsstörung waren die mittlere  $C_{max}$  und die AUC von Dasatinib, angepasst an die Dosis von 70 mg (vergleichbar mit 55 mg Daruph), 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 (vergleichbar mit 55 mg Daruph), im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion um 43 % bzw. 28 % verringert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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

### Kinder und Jugendliche

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

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

Die Pharmakokinetik der Tablettenformulierung von Dasatinib wurde bei 72 Kindern und Jugendlichen mit rezidivierender oder refraktärer Leukämie oder soliden Tumoren bei oralen Dosen im Bereich von 60 bis 120 mg/m<sup>2</sup> (vergleichbar mit 47 - 95 mg/m<sup>2</sup> Daruph) einmal täglich und von 50 bis 110 mg/m<sup>2</sup> (vergleichbar mit 40 - 87 mg/m<sup>2</sup> Daruph) zweimal täglich untersucht.

Die Daten von 2 Studien wurden gepoolt und zeigten, dass Dasatinib schnell absorbiert wurde. Über alle Dosisstufen und Altersgruppen hinweg lag die beobachtete mittlere  $T_{max}$  zwischen 0,5 und 6 Stunden und die mittlere Halbwertszeit zwischen 2 bis 5 Stunden. Die Dasatinib-PK zeigte, dass bei Kindern und Jugendlichen eine Dosisproportionalität mit einer dosisabhängigen Zunahme der Exposition beobachtet wurde. Es gab keinen signifikanten Unterschied der Dasatinib-PK zwischen Kindern und Jugendlichen. Die geometrischen Mittelwerte von dosis-normalisiertem Dasatinib  $C_{max}$ , AUC<sub>(0-T)</sub> und AUC<sub>(INF)</sub> schienen bei Kindern und Jugendlichen bei unterschiedlichen Dosierungen ähnlich zu sein. Eine PPK-Modell-basierte Simulation prognostizierte, dass die in Abschnitt 4.2 beschriebene körperrgewichtsbasierte Dosisempfehlung für die Tablettenformulierung eine ähnliche Exposition wie bei einer Tablettendosis von 60 mg/m<sup>2</sup> (vergleichbar mit 47 mg/m<sup>2</sup> Daruph) erwarten lässt. Diese Daten sollten berücksichtigt werden, wenn Patienten von den Tabletten zum Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen oder umgekehrt wechseln wollen.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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

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

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

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

In einer zweijährigen Karzinogenitätsstudie bei Ratten erhielten die Tiere orale Dasatinib-Dosen von 0,3; 1 und 3 mg/kg/Tag (vergleichbar mit 0,24, 0,79 und 2,37 mg/kg/Tag Daruph). Bei der höchsten Dosis wurde eine Exposition im Plasmaspiegel (AUC) festgestellt, die der Exposition beim Menschen bei der empfohlenen Initialdosis von 100 mg - 140 mg (vergleichbar mit 79 – 111 mg Daruph) täglich entspricht. Es wurde ein statistisch relevanter Anstieg des kombinierten Auftretens von Plattenepithelkarzinom und Uterus- und Zervixpapillom bei hochdosierten weiblichen Tieren und Prostataadenom bei niedrig dosierten männlichen Tieren festgestellt. Die Bedeutung der Ergebnisse aus der Karzinogenitätsstudie bei Ratten für Menschen ist nicht bekannt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Hyprolose (Substitutionsgrad: 1,96-4,61)  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

#### Filmüberzug:

Hypromellose  
Propylenglycol  
Titandioxid (E171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172) (nur Daruph 55 mg Filmtabletten)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

OPA/Al/PVC/Al Blisterpackung.

#### Packungsgrößen:

Daruph 16 mg, 40 mg, 55 mg Filmtabletten: 56 und 60 Filmtabletten.  
Daruph 63 mg, 79 mg, 111 mg Filmtabletten: 28 und 30 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Die Filmtabletten bestehen aus einem Tablettenkern, der mit einem Film überzogen ist, um eine Exposition von Angehörigen des medizinischen Fachpersonals gegenüber dem Wirkstoff zu verhindern.

Falls die Filmtabletten versehentlich zerdrückt wurden oder zerbrochen sind, wird empfohlen, bei der sachgerechten Entsorgung Latex- oder Nitril-Handschuhe zu verwenden, um das Risiko eines Hautkontaktes zu minimieren.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Zentiva Pharma GmbH  
65927 Frankfurt am Main  
Telefon: 0800 53 53 010  
Telefax: 0800 53 53 011

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Daruph 16 mg Filmtabletten: 7001697.00.00  
Daruph 40 mg Filmtabletten: 7001698.00.00  
Daruph 55 mg Filmtabletten: 7001699.00.00  
Daruph 63 mg Filmtabletten: 7001700.00.00  
Daruph 79 mg Filmtabletten: 7001701.00.00  
Daruph 111 mg Filmtabletten: 7001702.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Februar 2023

## **10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2023

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig