



2. August 2011

## **Wichtige Informationen zur Assoziation von Sprycel® (Dasatinib) mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH)**

**Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,  
sehr geehrte Frau Apothekerin, sehr geehrter Herr Apotheker,**

Bristol-Myers Squibb (BMS) möchte Ihnen in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) und dem wissenschaftlichen Komitee der europäischen Zulassungsbehörde (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) folgende wichtige Informationen über das potentielle Risiko einer präkapillären, pulmonalen arteriellen Hypertonie bei Behandlung mit Dasatinib (Sprycel®) übermitteln.

### **Zusammenfassung:**

Bei einer vor kurzem erfolgten Auswertung der BMS Pharmakovigilanz-Datenbank des Zeitraums Juni 2006 bis Dezember 2010 wurden Fälle von PAH in Zusammenhang mit der Behandlung mit Sprycel® identifiziert. Bitte halten Sie sich an die folgenden Empfehlungen, um das Risiko einer PAH zu minimieren:

- Vor Behandlungsbeginn mit Dasatinib sollte bei den Patienten abgeklärt werden, ob Anzeichen und Symptome einer bestehenden kardiopulmonalen Erkrankung vorliegen.
- Zu Beginn der Behandlung mit Dasatinib sollte bei jedem Patienten, der Symptome einer kardialen Erkrankung aufweist, eine Echokardiographie durchgeführt werden. Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine kardiale oder pulmonale Erkrankung sollte eine Echokardiographie erwogen werden.
- Patienten, die nach Behandlungsbeginn mit Dasatinib Atemnot und Fatigue entwickeln, sollten hinsichtlich häufiger Ursachen (z.B. Pleuraerguss, Lungenödem, Anämie, Lungeninfiltrationen) untersucht werden.
- Während dieser Evaluierung sollte die Dasatinib-Behandlung unterbrochen oder die Dosis reduziert werden.
- Die Diagnose PAH sollte in Betracht gezogen werden, wenn sich nach Behandlungsunterbrechung oder Dosisreduktion keine Besserung einstellt oder wenn keine andere Erklärung gefunden wird.
- Die Diagnose PAH soll gemäß den Standardempfehlungen und Richtlinien gestellt werden.<sup>1,2,3,4</sup>
- Wenn die Diagnose PAH bestätigt wird, soll die Behandlung mit Dasatinib dauerhaft eingestellt werden.
- Die Folgebehandlung der mit PAH diagnostizierten Patienten soll gemäß den Standardempfehlungen und Richtlinien erfolgen.<sup>1,2,3,4</sup>



**Bristol-Myers Squibb**

### **Weitere Informationen zu den Sicherheitsbedenken**

In einer vor kurzem erfolgten Auswertung der BMS Pharmakovigilanz-Datenbank des Zeitraums Juni 2006 bis Dezember 2010 wurden 51 Fälle pulmonaler Hypertonie gefunden. 12 dieser Fälle wurden durch Diagnosestellung mittels Rechtsherzkatheterisierung als präkapilläre PAH identifiziert. Fälle von PAH wurden nach Initiierung der Dasatinib-Therapie bis zu einem Zeitraum von mehr als einem Jahr berichtet. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Dasatinib PAH gemeldet wurde, nahmen häufig Begleitmedikationen oder wiesen zusätzlich zur bestehenden malignen Grunderkrankung Komorbiditäten auf.

Nach Beendigung der Dasatinib-Behandlung verbesserten sich bei einigen PAH-Patienten die hämodynamischen and klinischen Parameter.

Unter Berücksichtigung der oben angeführten Informationen wurde die Fachinformation von Sprycel (Dasatinib) Filmtabletten in den Abschnitten 4.4 und 4.8 aktualisiert (siehe Anhang).

### **Weitere Hinweise und Empfehlungen für Fachkreise**

Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen, die auf eine PAH hindeuten, wird Ärzten empfohlen, die Diagnostik und Behandlung gemäß den aktuellen publizierten Standardempfehlungen und Richtlinien durchzuführen<sup>1,2,3,4</sup>.

Für die Behandlung einer PAH bei Dasatinib-Patienten bitten wir, den Empfehlungen in der Fachinformation Abschnitt 4.4 zu folgen.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wir möchten Sie bitten, uns Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, Schwangerschaften, Überdosierungen oder unerwartete therapeutische Effekte unter Therapie mit Sprycel<sup>®</sup> zu melden. Bitte stellen Sie uns in Ihrer Meldung so viele Informationen wie möglich zur Verfügung, einschließlich Angaben zur medizinischen Vorgeschichte, Begleitmedikation, sowie zu Beginn und zeitlichem Verlauf der Behandlung. Bitte senden Sie Ihre Meldung an:

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Arzneimittelsicherheit, 80632 München,  
Tel.: 089/12142-281, FAX: 089/12142-445

oder an das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Kurt Georg Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Telefax: 0228/207-5207, oder elektronisch über das Internet:  
BfArM.de > Pharmakovigilanz > Formulare

### **Veröffentlichung der Informationen**

Die überarbeitete Fachinformation wird auf der EMA Website veröffentlicht, sobald sie von der Europäischen Kommission genehmigt ist (voraussichtlich bis Okt 2011).



**Bristol-Myers Squibb**

Für weitere medizinisch-wissenschaftliche Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung:

Medical Information, Tel.: 089/12142-350, FAX: 089/12142-311,  
e-Mail: [medwiss.info@bms.com](mailto:medwiss.info@bms.com)

Mit freundlichen Grüßen

BRISTOL-MYERS SQUIBB GmbH & Co. KGaA

ppa. Dr. med. Bernd Winterhalter  
(Executive Medical Director)

i.V. Dr. med. Simone Weinig  
(Medical Director Oncology)



## Anhang

Geänderte Fachinformation für Sprycel® (Dasatinib) Filmtabletten<sup>5</sup>.

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

#### *Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)*

PAH (präkapillare pulmonale arterielle Hypertonie, bestätigt durch Katheterisierung der rechten Herzhälfte) wurde nach Markteinführung 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, pulmonales Ödem, Anämie oder Lungeninfiltration untersucht werden. In Übereinstimmung mit den Empfehlungen zum Behandlungsmanagement von nicht-hämatologischen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.2) sollte die Dasatinibdosis reduziert oder die Behandlung während dieser Untersuchung unterbrochen werden. Wenn keine Erklärung gefunden werden kann oder durch die Dosisreduktion oder Unterbrechung keine Besserung eintritt, sollte die Diagnose PAH in Betracht gezogen werden. Die Diagnose sollte anhand der Standardrichtlinien gestellt werden. Wenn sich PAH bestätigt, sollte Dasatinib dauerhaft abgesetzt werden. Nachfolgeuntersuchungen sollten gemäß den Standardbehandlungsrichtlinien durchgeführt werden. Bei mit Dasatinib behandelten Patienten mit PAH wurde nach Absetzen der Therapie mit Dasatinib eine Verbesserung der hämodynamischen und klinischen Parameter beobachtet.

### **Abschnitt 4.8.:Nebenwirkungen**

#### *Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)*

PAH (präkapillare pulmonale arterielle Hypertonie, bestätigt durch Katheterisierung der rechten Herzhälfte) wurde nach Markteinführung 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, bei denen während der Dasatinibbehandlung PAH berichtet wurde, nahmen häufig eine Begleitmedikation ein oder litten zusätzlich zur zugrundeliegenden Malignität an Komorbiditäten. Bei Patienten mit PAH wurde nach Absetzen von Dasatinib eine Verbesserung der hämodynamischen und klinischen Parameter beobachtet.

### Quellenangaben

1. Galié N, Hoesper MM, Humbert M, et. al. Eur Heart J. 2009 Oct;30(20):2493-537.
2. Galié N, Hoesper MM, Humbert M, et. al. Eur Respir J. 2009 Dec;34(6):1219-63
3. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et. al. Circulation. 2009 Apr 28;119(16):2250-94.
4. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et. al. J Am Coll Cardiol. 2009 Apr 28;53(17):1573-619.
5. Approved SPRYCEL (dasatinib) Summary of Product Characteristics (December 2010).  
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/sprycel/sprycel.htm>.  
Accessed on 28-Jun-2011.