

## **SPRYCEL®**

### **DASATINIB Tabletas/Comprimidos Recubiertos**

#### **FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene:	<b>x 20 mg</b>	<b>x 50 mg</b>	<b>x 70 mg</b>	<b>x 100 mg</b>
<i>Dasatinib (como monohidrato)</i>	20 mg	50 mg	70 mg	100 mg
Lactosa monohidrato	27 mg	67,5 mg	94,5 mg	135 mg
Celulosa microcristalina	27 mg	67,5 mg	94,5 mg	135 mg
Croscarmelosa sódica	3,2 mg	8 mg	11,2 mg	16 mg
Hidroxipropilcelulosa	2,4 mg	6 mg	8,4 mg	12 mg
Estearato de magnesio	0,4 mg	1 mg	1,4 mg	2 mg
Opadry blanco, YS-1-18177-A (hipromelosa, dióxido de titanio, polietilenglicol)	3,2 mg	7 mg	8,4 mg	12 mg

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Inhibidor de quinasa.

### **1 INDICACIONES Y USO**

SPRYCEL está indicado para el tratamiento de adultos con

- leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) en fase crónica de diagnóstico reciente.
- LMC Ph+ en fase crónica, acelerada, o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo, incluido imatinib.
- leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) con resistencia o intolerancia a tratamiento previo.

### **2 POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

La dosis inicial recomendada de SPRYCEL para leucemia mieloide crónica (LMC) es de 100 mg administrado oralmente una vez al día. La dosis inicial recomendada de SPRYCEL para leucemia mieloide crónica (LMC) en fase acelerada, leucemia mieloide crónica (LMC) en fase mieloblástica o linfoblástica, o LLA Ph+ es de 140 mg administrado oralmente una vez al día. No se deben partir o triturar las tabletas/comprimidos recubiertos; deben tragarse enteros. SPRYCEL puede tomarse con o sin alimento, ya sea en la mañana o en la noche.

En los estudios clínicos, se continuó el tratamiento con SPRYCEL hasta que se observó una progresión de la enfermedad o hasta que ya no era tolerado por el paciente. Se desconoce el

efecto de suspender el tratamiento sobre el resultado de la enfermedad a largo plazo después de lograr una respuesta citogenética (incluida la respuesta citogenética completa [CCyR]) o una respuesta molecular mayor (MMR).

## **2.1 Modificación de la Dosis**

**Inductores concomitantes potentes de CYP3A4:** El uso de inductores concomitantes potentes de CYP3A4 puede reducir las concentraciones plasmáticas de dasatinib y su uso debe evitarse (por e.j., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina y fenobarbital). La hierba de San Juan (St. John's Wort) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de dasatinib de forma impredecible y su uso debe evitarse. De acuerdo con los estudios farmacocinéticos, en caso que se deba coadministrar un inductor potente de CYP3A4, se debe considerar un aumento de la dosis de SPRYCEL. Si se aumenta la dosis de SPRYCEL, debe monitorizarse cuidadosamente al paciente para detectar toxicidad [*ver Interacciones Farmacológicas (7.2)*].

**Inhibidores concomitantes potentes de CYP3A4:** Los inhibidores de CYP3A4 (por e.j., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib. El jugo de pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib y su uso debe evitarse.

Se recomienda, si es posible, la selección de una medicación concomitante alternativa con un potencial nulo o mínimo de inhibición de enzimas. Si se debe administrar SPRYCEL con un inhibidor de CYP3A4 potente, se debe considerar una disminución de la dosis. Sobre la base de los estudios farmacocinéticos, debe considerarse una reducción de la dosis hasta 20 mg por día para pacientes que toman SPRYCEL 100 mg por día. Debe considerarse una reducción de la dosis hasta 40 mg por día para los pacientes que toman 140 mg de SPRYCEL por día. Se espera que estas reducciones de dosis de SPRYCEL ajusten el área bajo la curva (Area Under Curve, AUC) al intervalo observado sin inhibidores del CYP3A4. No obstante, no hay datos clínicos sobre estos ajustes de dosis obtenidos de pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4. Si no se tolera SPRYCEL después de la disminución de la dosis, el uso de inhibidores potentes de CYP3A4 debe interrumpirse, o bien SPRYCEL debe suspenderse hasta que el tratamiento con el inhibidor haya terminado. Cuando se interrumpa el uso de los inhibidores potentes, debe permitirse un período de reposo farmacológico de aproximadamente 1 semana antes de aumentar la dosis de SPRYCEL. [*ver Interacciones Farmacológicas (7.1)*].

## **2.2 Incremento Gradual de la Dosis**

En los estudios clínicos de pacientes adultos con LMC y LLA Ph+, se permitió el incremento gradual de la dosis a 140 mg una vez al día (LMC en fase crónica) o 180 mg una vez al día

(LMC en fase avanzada y LLA Ph+) en pacientes que no habían alcanzado una respuesta hematológica o citogenética a la dosis inicial recomendada.

## 2.3 Ajuste de la Dosis para Reacciones Adversas

### Mielosupresión

En los estudios clínicos, se controló la mielosupresión mediante la interrupción o reducción de la dosis o la discontinuación de la terapia del estudio. Se ha usado el factor de crecimiento hematopoyético en pacientes con mielosupresión resistente. Las normas para las modificaciones de la dosis están resumidas en la Tabla 1.

**Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Neutropenia y Trombocitopenia**

LMC en Fase Crónica (dosis inicial de 100 mg una vez al día)	RAN* $<0,5 \times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interrumpir SPRYCEL hasta que RAN <math>\geq 1,0 \times 10^9/L</math> y plaquetas <math>\geq 50 \times 10^9/L</math>.</li> <li>2. Reanudar el tratamiento con SPRYCEL a la dosis inicial original si la recuperación ocurre en <math>\leq 7</math> días.</li> <li>3. Si las plaquetas son <math>&lt;25 \times 10^9/L</math> u ocurre recurrencia de RAN <math>&lt;0,5 \times 10^9/L</math> durante <math>&gt;7</math> días, repetir el Paso 1 y reanudar el SPRYCEL con una dosis reducida de 80 mg una vez al día para el segundo episodio. Para el tercer episodio, reducir adicionalmente la dosis a 50 mg una vez al día (para pacientes recientemente diagnosticados) o discontinuar SPRYCEL (para pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo, incluyendo imatinib).</li> </ol>
	o Plaquetas $<50 \times 10^9/L$	
LMC en Fase Acelerada, LMC en Fase Blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 140 mg una vez al día)	RAN* $<0,5 \times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspiración o biopsia de médula).</li> <li>2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, interrumpir SPRYCEL hasta que RAN <math>\geq 1,0 \times 10^9/L</math> y plaquetas <math>\geq 20 \times 10^9/L</math> y reanudar el tratamiento a la dosis inicial original.</li> <li>3. Si hay recurrencia de citopenia, repetir el Paso 1 y reanudar con SPRYCEL a una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg una vez al día (tercer episodio).</li> <li>4. Si la citopenia está relacionada con la leucemia, considere un incremento gradual de la dosis hasta 180 mg una vez al día.</li> </ol>
	o Plaquetas $<10 \times 10^9/L$	

\*RAN: Recuento absoluto de neutrófilos

### Reacciones Adversas no-hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa grave no hematológica con el uso de SPRYCEL, se debe suspender el tratamiento hasta que se haya resuelto o mejorado el evento. A partir de ese momento, se puede recomenzar el tratamiento de la manera apropiada con una dosis

reducida que depende de la gravedad y la recurrencia del evento [ver *Advertencias y Precauciones* (5.1)].

### **3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**

Las tabletas/comprimidos de SPRYCEL (dasatinib) están disponibles como tabletas/comprimidos recubiertos de color blanco a casi blanco, biconvexos, en concentraciones de 20 mg, 50 mg, 70 mg, y 100 mg [ver *Presentación* (16.1)].

### **4 CONTRAINDICACIONES**

SPRYCEL está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a dasatinib o a cualquier otro componente de SPRYCEL.

### **5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **5.1 Mielosupresión**

El tratamiento con SPRYCEL está asociado a trombocitopenia, neutropenia y anemia graves (Criterios de Toxicidad Común (CTC) del NIC Grado 3 ó 4), que se producen más temprano y con mayor frecuencia en pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica.

En pacientes con LMC en fase crónica, los recuentos completos de sangre deben realizarse cada 2 semanas durante 12 semanas, y a partir de entonces cada 3 meses, o según esté clínicamente indicado. En pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+, los recuentos completos de sangre deben realizarse semanalmente durante los primeros dos meses y mensualmente de ahí en adelante, o según esté clínicamente indicado.

La mielosupresión generalmente es reversible y habitualmente se maneja suspendiendo SPRYCEL temporalmente y/o reduciendo la dosis [ver *Posología/Dosis y Administración* (2.3) y *Reacciones Adversas* (6.1)].

#### **5.2 Eventos Relacionados con Sangrado**

Además de causar trombocitopenia en sujetos humanos, dasatinib generó disfunción plaquetaria *in vitro*. En todos los estudios clínicos de LMC o LLA Ph+, ocurrieron hemorragias  $\geq$  Grado 3 en el sistema nervioso central (SNC), incluso algunas fatales, en  $<1\%$  de los pacientes que recibieron SPRYCEL. Se presentó hemorragia gastrointestinal de Grado 3 o mayor, incluso algunas fatales, en el 4% de los pacientes y generalmente requirieron interrumpir el tratamiento y transfusiones. Otros casos de hemorragia  $\geq$  Grado 3 ocurrieron en el 2% de los pacientes. La mayoría de los eventos de sangrado en los estudios clínicos estuvieron asociados con trombocitopenia grave. Los medicamentos concomitantes que inhiben la función plaquetaria o los anticoagulantes pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

### **5.3 Retención de Líquido**

SPRYCEL puede causar retención de líquido. Luego de 5 años de seguimiento en el estudio randomizado de LMC en fase crónica recientemente diagnosticada (n=258), se informó retención de líquidos de Grado 3 o 4 en el 5% de los pacientes, incluido un 3% de pacientes con derrame pleural de Grado 3 o 4. En pacientes con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada o resistentes o intolerantes al imatinib, se produjo retención de líquidos de Grado 3 o 4 en el 6% de los pacientes tratados con SPRYCEL en la dosis recomendada (n=548). En pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ tratados con SPRYCEL en la dosis recomendada (n=304), se reportó retención de líquidos de Grado 3 o 4 en el 8% de los pacientes, incluyendo derrame pleural de Grado 3 o 4 reportada en el 7% de los pacientes.

Evaluar prontamente a los pacientes que desarrollen síntomas de derrame pleural u otro tipo de retención de líquidos, tales como un nuevo cuadro o empeoramiento de disnea de esfuerzo o en reposo, dolor de pecho pleurítico o tos seca, por radiografía de tórax o imágenes de diagnóstico adicionales, según corresponda. Los eventos de retención de líquidos generalmente se manejaron mediante medidas de atención de soporte, que pueden incluir diuréticos o breves regímenes de esteroides. El derrame pleural grave puede requerir toracétesis y oxígeno terapia. Considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento [*véase Posología/Dosis y Administración (2.3) y Reacciones Adversas (6.1)*].

### **5.4 Eventos Cardiovasculares**

Luego de 5 años de seguimiento en el estudio randomizado de LMC en fase crónica recientemente diagnosticada (n=258), se produjeron los siguientes eventos adversos cardíacos: eventos isquémicos cardíacos (3,9% con dasatinib versus 1,6% con imatinib), retención de líquidos relacionada con eventos cardíacos (8,5% con dasatinib versus 3,9% con imatinib) y anormalidades del sistema de conducción, más comúnmente arritmia y palpitaciones (7,0% con dasatinib versus 5,0% con imatinib). Se produjeron dos casos (0,8%) de enfermedad oclusiva arterial periférica con imatinib, y se produjeron 2 (0,8%) ataques isquémicos transitorios con dasatinib. Se debe monitorear a los pacientes para detectar los signos o síntomas consistentes con la disfunción cardíaca y deben recibir el tratamiento adecuado.

### **5.5 Hipertensión Arterial Pulmonar**

SPRYCEL puede aumentar el riesgo de desarrollar hipertensión arterial pulmonar (PAH), la que se puede producir en cualquier momento luego de iniciar el tratamiento, incluso hasta más de un año después de iniciado el tratamiento. Las manifestaciones incluyen disnea, fatiga, hipoxia y retención de líquidos. La PAH puede ser reversible tras la discontinuación de SPRYCEL. Evaluar al paciente para detectar signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente antes de iniciar tratamiento con SPRYCEL y durante el

tratamiento. Si se confirma PAH, se deberá discontinuar permanentemente el tratamiento con SPRYCEL.

## **5.6 Prolongación del intervalo QT**

Los datos in vitro sugieren que dasatinib tiene el potencial de prolongar la repolarización ventricular cardíaca (intervalo QT). De los 2440 pacientes tratados con SPRYCEL en todas las dosis evaluadas en los estudios clínicos, se informó sobre prolongación del intervalo QTc como reacción adversa en 16 pacientes (<1%). Veintidós pacientes (1%) experimentaron un QTcF >500 ms. En 865 pacientes con leucemia tratados con SPRYCEL en cinco estudios de Fase 2 y rama única, los cambios medios máximos del QTcF (IC superior del 90%) con respecto al nivel basal fueron de 7,0 ms a 13,4 ms.

SPRYCEL puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QTc en los pacientes, incluidos pacientes con hipocalcemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome de QT prolongado congénito, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos u otros productos medicinales que provocan una prolongación del intervalo QT, y tratamiento con dosis altas acumulativas de antraciclinas. Debe corregirse la hipocalcemia o la hipomagnesemia antes y durante la administración de SPRYCEL.

## **5.7 Reacciones Dermatológicas Severas**

Se han reportado casos de reacciones dermatológicas mucocutáneas severas, incluido síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme, en pacientes tratados con SPRYCEL. Discontinuar el medicamento en forma permanente en pacientes que experimentan una reacción mucocutánea severa durante el tratamiento si no se puede identificar otra etiología.

## **5.8 Síndrome de lisis Tumoral**

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral en pacientes con resistencia a la terapia previa con imatinib, principalmente en la enfermedad en fase avanzada. Debido al potencial de síndrome de lisis tumoral, mantener una adecuada hidratación, corregir los niveles de ácido úrico antes de iniciar tratamiento con SPRYCEL, y monitorear los niveles de electrolitos. Los pacientes con enfermedad en estadio avanzado y/o con una alta carga tumoral pueden correr mayor riesgo y deben ser monitoreados con mayor frecuencia [*véase Reacciones Adversas (6.3)*].

## **5.9 Toxicidad Embrio-Fetal**

Sobre la base de los limitados datos en humanos, SPRYCEL puede ocasionar daño al feto al ser administrado a una mujer embarazada. Se han informado efectos farmacológicos adversos de SPRYCEL, que incluyen hidropesía fetal, leucopenia fetal y trombocitopenia fetal, con la exposición materna a SPRYCEL. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten el embarazo, lo cual puede incluir el uso de un método anticonceptivo efectivo

durante el tratamiento con SPRYCEL y durante 30 días luego de la última dosis [ver *Uso en Poblaciones Específicas (8.1, 8.3)*].

## **6 REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas se analizan con mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Mielosupresión [ver *Posología/Dosis y Administración (2.3)* y *Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Eventos relacionados con sangrado [ver *Advertencias y Precauciones (5.2)*].
- Retención de líquidos [ver *Advertencias y Precauciones (5.3)*].
- Eventos cardiovasculares [ver *Advertencias y Precauciones (5.4)*].
- Hipertensión arterial pulmonar [ver *Advertencias y Precauciones (5.5)*].
- Prolongación del intervalo QT [ver *Advertencias y Precauciones (5.6)*].
- Reacciones Dermatológicas Severas [ver *Advertencias y Precauciones (5.7)*].
- Síndrome de lisis tumoral [ver *Advertencias y Precauciones (5.8)*].
- Toxicidad embrio-fetal [ver *Advertencias y Precauciones (5.9)*].

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy variadas, los índices de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos para un fármaco no pueden compararse directamente con los índices de estudios clínicos de otros fármacos y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a SPRYCEL en todas las dosis evaluadas en estudios clínicos que incluyeron 324 pacientes con LMC en fase crónica, recientemente diagnosticada, y en 2388 pacientes con LMC en fase crónica o avanzada o LLA Ph+, con resistencia o intolerancia a imatinib. La mediana de la duración del tratamiento en 2712 pacientes tratados con SPRYCEL fue de 19,2 meses (rango 0–93,2 meses). En un ensayo randomizado realizado en pacientes con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada, la mediana de la duración del tratamiento fue de aproximadamente 60 meses. La mediana de la duración del tratamiento en 1618 pacientes con LMC en fase crónica fue de 29 meses (rango 0–92,9 meses).

La mediana de la duración del tratamiento en 1094 pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ fue de 6,2 meses (rango 0–93,2 meses).

En la población general de 2712 pacientes tratados con SPRYCEL, el 88% de los pacientes experimentó reacciones adversas en algún momento, y el 19% experimentó reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento.

En el estudio randomizado en pacientes con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada, se discontinuó el uso del fármaco debido a reacciones adversas en el 16% de los pacientes tratados con SPRYCEL con un seguimiento mínimo de 60 meses. Luego de un seguimiento mínimo de 60 meses, el índice de discontinuación acumulativo fue del 39%. Entre los 1618 pacientes tratados con SPRYCEL con LMC en fase crónica, se reportaron eventos adversos relacionados con el fármaco que condujeron a la discontinuación en 329 pacientes (20,3%); entre los 1094 pacientes tratados con SPRYCEL con LMC en fase avanzada o LLA Ph+, se reportaron eventos adversos relacionados con el fármaco que condujeron a la discontinuación en 191 pacientes (17,5%).

Las reacciones adversas reportadas en  $\geq 10\%$  de los pacientes, y otras reacciones adversas de interés, en un ensayo randomizado de pacientes con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada con una mediana de seguimiento de aproximadamente 60 meses se presentan en la Tabla 2.

Las reacciones adversas reportadas en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 100 mg una vez por día (n=165), y otras reacciones adversas de interés, en un ensayo randomizado con optimización de dosis de pacientes con LMC en fase crónica resistentes o intolerantes a la terapia previa con imatinib con una mediana de seguimiento de aproximadamente 84 meses se presentan en la Tabla 4.

Se reportaron eventos adversos serios (EAS) relacionados con el fármaco en el 16,7% de los pacientes tratados con SPRYCEL en el ensayo randomizado de pacientes con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada. Las reacciones adversas serias reportadas en  $\geq 5\%$  de los pacientes incluyeron derrame pleural (5%).

Se reportaron EAS relacionados con el fármaco en el 26,1% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 100 mg una vez por día en el ensayo randomizado con optimización de dosis de pacientes con LMC en fase crónica resistentes o intolerantes a la terapia previa con imatinib. Las reacciones adversas serias reportadas en  $\geq 5\%$  de los pacientes incluyeron derrame pleural (10%).

## **6.1 Leucemia Mieloide Crónica (LMC)**

Las reacciones adversas (excepto las anormalidades de laboratorio) que se informaron en al menos un 10% de los pacientes se muestran en la Tabla 2 para pacientes con LMC en fase crónica recientemente diagnosticados y en las Tablas 4 y 6 para pacientes con LMC con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib.



**Tabla 2: Reacciones Adversas Informadas en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con LMC en Fase Crónica, Recientemente Diagnosticada (seguimiento mínimo de 60 meses)**

Término preferido	Todos los grados		Grados 3/4	
	SPRYCEL (n=258)	Imatinib (n=258)	SPRYCEL (n=258)	Imatinib (n=258)
Porcentaje (%) de pacientes				
Retención de líquido	38	45	5	1
Derrame pleural	28	$\leq 1$	3	0
Edema superficial localizado	14	38	0	<1
Hipertensión pulmonar	5	<1	1	0
Edema generalizado	4	7	0	0
Derrame pericárdico	4	1	1	0
Insuficiencia cardíaca congestiva/ disfunción cardíaca <sup>a</sup>	2	1	<1	<1
Edema pulmonar	1	0	0	0
Diarrea	22	23	1	1
Dolor musculoesquelético	14	17	0	<1
Erupción <sup>b</sup>	14	18	0	2
Cefalea	14	11	0	0
Dolor abdominal	11	8	0	1
Fatiga	11	12	<1	0
Náuseas	10	25	0	0
Mialgia	7	12	0	0
Artralgia	7	10	0	<1
Hemorragia <sup>c</sup>	8	8	1	1
Sangrado gastrointestinal	2	2	1	0
Otro sangrado <sup>d</sup>	6	6	0	<1
Hemorragia del SNC	<1	<1	0	<1
Vómitos	5	12	0	0
Espasmos musculares	5	21	0	<1

<sup>a</sup> Incluye insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, disfunción diastólica, fracción de eyección disminuida y disfunción ventricular izquierda.

<sup>b</sup> Incluye eritema, eritema multiforme, erupción, erupción generalizada, erupción macular, erupción papular, erupción pustulosa, descamación cutánea y erupción vesicular.

<sup>c</sup> Reacción adversa de interés especial con una frecuencia <10%.

<sup>d</sup> Incluye hemorragia conjuntival, hemorragia auditiva, equimosis, epistaxis, hemorragia ocular, sangrado gingival, hematoma, hematuria, hemoptisis, hematoma intraabdominal, petequias, hemorragia escleral, hemorragia uterina y hemorragia vaginal.

En la Tabla 3 se muestra una comparación de los índices acumulativos de reacciones adversas reportadas en  $\geq 10\%$  de los pacientes con un seguimiento mínimo de 1 y 5 años en un ensayo randomizado de pacientes con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica tratados con SPRYCEL.

**Tabla 3: Reacciones Adversas Informadas en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con LMC en Fase Crónica, Recientemente Diagnosticada, en la Rama Tratada con SPRYCEL (n=258)**

	Seguimiento mínimo de 1 año		Seguimiento mínimo de 5 años	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
<b>Término preferido</b>	<b>Porcentaje (%) de pacientes</b>			
Retención de líquido	19	1	38	5
Derrame pleural	10	0	28	3
Edema superficial localizado	9	0	14	0
Hipertensión pulmonar	1	0	5	1
Edema generalizado	2	0	4	0
Derrame pericárdico	1	<1	4	1
Insuficiencia cardíaca congestiva/ disfunción cardíaca <sup>a</sup>	2	<1	2	<1
Edema pulmonar	<1	0	1	0
Diarrea	17	<1	22	1
Dolor musculoesquelético	11	0	14	0
Erupción <sup>b</sup>	11	0	14	0
Cefalea	12	0	14	0
Dolor abdominal	7	0	11	0
Fatiga	8	<1	11	<1
Náuseas	8	0	10	0

<sup>a</sup> Incluye insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, disfunción diastólica, fracción de eyección disminuida y disfunción ventricular izquierda.

<sup>b</sup> Incluye eritema, eritema multiforme, erupción, erupción generalizada, erupción macular, erupción papular, erupción pustulosa, descamación cutánea y erupción vesicular.

Tras 60 meses, hubo 26 muertes entre los pacientes tratados con dasatinib (10,1%) y 26 muertes entre pacientes tratados con imatinib (10,1%); 1 muerte de cada grupo fue evaluada por el investigador como relacionada con la terapia del estudio.

**Tabla 4:** **Reacciones Adversas Informadas en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con LMC en Fase Crónica con Resistencia o Intolerancia a Tratamiento Previo con Imatinib (seguimiento mínimo de 84 meses)**

Término Preferido	100 mg una vez al día	
	Crónica (n=165)	
	Todos los Grados	Grados 3/4
	Porcentaje (%) de Pacientes	
Retención de líquidos	48	7
Edema superficial localizado	22	0
Derrame pleural	28	5
Edema generalizado	4	0
Derrame pericárdico	3	1
Hipertensión pulmonar	2	1
Cefaleas	33	1
Diarrea	28	2
Fatiga	26	4
Disnea	24	2
Dolor musculoesquelético	22	2
Náuseas	18	1
Erupción cutánea <sup>a</sup>	18	2
Mialgia	13	0
Artralgia	13	1
Infección (incluso bacteriana, viral, fúngica y no-específica)	13	1
Dolor abdominal	12	1
Hemorragia	12	1
Hemorragia gastrointestinal	2	1
Prurito	12	1
Dolor	11	1
Constipación	10	1

<sup>a</sup> Incluye erupción farmacológica, eritema, eritema multiforme, eritrosis, erupción exfoliativa, eritema generalizado, erupción genital, urticaria, milios, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustulosa, descamación cutánea, irritación de la piel, urticaria vesiculosa y erupción vesicular.

En la Tabla 5 se muestran los índices acumulativos de reacciones adversas seleccionadas que se reportaron en el tiempo en pacientes tratados con la dosis inicial recomendada de 100

mg una vez por día en un ensayo randomizado con optimización de dosis de pacientes resistentes o intolerantes a imatinib que presentaban LMC en fase crónica.

**Tabla 5: Reacciones Adversas Seleccionadas Informadas en Ensayo con Optimización de Dosis (Pacientes con LMC en Fase Crónica con Resistencia o Intolerancia a Imatinib)<sup>a</sup>**

	Seguimiento mínimo de 2 años		Seguimiento mínimo de 5 años		Seguimiento mínimo de 7 años	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
<b>Término preferido</b>	<b>Porcentaje (%) de pacientes</b>					
Diarrea	27	2	28	2	28	2
Retención de líquidos	34	4	42	6	48	7
Edema superficial	18	0	21	0	22	0
Derrame pleural	18	2	24	4	28	5
Edema generalizado	3	0	4	0	4	0
Derrame pericárdico	2	1	2	1	3	1
Hipertensión pulmonar	0	0	0	0	2	1
Hemorragia	11	1	11	1	12	1
Sangrado gastrointestinal	2	1	2	1	2	1

<sup>a</sup> Resultados del ensayo randomizado con optimización de dosis reportados en la población que recibió la dosis inicial recomendada de 100 mg una vez por día (n=165).

**Tabla 6: Reacciones Adversas Informadas en ≥10% de los Pacientes con LMC en Fase Avanzada con Resistencia o Intolerancia a Tratamiento Previo con Imatinib**

	140 mg una vez al día					
	Acelerada (n=157)		Mieloblástica (n=74)		Linfoblástica (n=33)	
	Todos los Grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4
<b>Término Preferido</b>	<b>Porcentaje (%) de Pacientes</b>					
Retención de líquidos	35	8	34	7	21	6
Edema superficial localizado	18	1	14	0	3	0
Derrame pleural	21	7	20	7	21	6
Edema generalizado	1	0	3	0	0	0

**Tabla 6:** Reacciones Adversas Informadas en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con LMC en Fase Avanzada con Resistencia o Intolerancia a Tratamiento Previo con Imatinib

	140 mg una vez al día					
	Acelerada (n=157)		Mieloblástica (n=74)		Linfoblástica (n=33)	
	Todos los Grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4
Derrame pericárdico	3	1	0	0	0	0
Insuficiencia cardíaca congestiva/ disfunción cardíaca <sup>a</sup>	0	0	4	0	0	0
Edema pulmonar	1	0	4	3	0	0
Cefaleas	27	1	18	1	15	3
Diarrea	31	3	20	5	18	0
Fatiga	19	2	20	1	9	3
Disnea	20	3	15	3	3	3
Dolor musculoesquelético	11	0	8	1	0	0
Náuseas	19	1	23	1	21	3
Erupción cutánea <sup>b</sup>	15	0	16	1	21	0
Artralgia	10	0	5	1	0	0
Infección (incluida bacteriana, viral, fúngica y no específica)	10	6	14	7	9	0
Hemorragia	26	8	19	9	24	9
Hemorragia gastrointestinal	8	6	9	7	9	3
Hemorragia en el sistema nervioso central	1	1	0	0	3	3
Vómitos	11	1	12	0	15	0
Pirexia	11	2	18	3	6	0
Neutropenia febril	4	4	12	12	12	12

<sup>a</sup> Incluye disfunción ventricular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, miocardiopatía congestiva, disfunción diastólica, fracción de eyección disminuida, e insuficiencia ventricular.

<sup>b</sup> Incluye erupción farmacológica, eritema, eritema multiforme, eritrosis, erupción exfoliativa, eritema generalizado, erupción genital, urticaria, milios, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustulosa, descamación cutánea, irritación de la piel, urticaria vesiculosa y erupción vesicular.

## **Anormalidades de Laboratorio**

Las notificaciones de mielosupresión fueron comunes a todas las poblaciones de pacientes. La frecuencia de neutropenia, trombocitopenia y anemia de Grado 3 ó 4 fue mayor en los pacientes con LMC en fase avanzada que en los pacientes con LMC en fase crónica (Tablas 7 y 8). Se informó mielosupresión en pacientes con valores de laboratorio iniciales normales como así también en pacientes con anomalías preexistentes de laboratorio.

En los pacientes que experimentaron mielosupresión severa, la recuperación generalmente ocurrió después de la interrupción o reducción de la dosis; en un ensayo randomizado, la discontinuación permanente del tratamiento ocurrió en el 2% de los pacientes con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada y en el 5% de los pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib [*ver Advertencias y Precauciones (5.1)*].

Se informaron elevaciones de transaminasas o bilirrubina de Grado 3 ó 4 e hipocalcemia, hipocalemia e hipofosfatemia de Grado 3 ó 4 en pacientes con cualquiera de las fases de LMC pero se informaron con una mayor frecuencia en pacientes con LMC en fase mieloblástica o linfoblástica. Las elevaciones en transaminasas o bilirrubina usualmente se manejaron con una reducción o interrupción de la dosis. Los pacientes con desarrollo de hipocalcemia de Grado 3 ó 4 durante el curso de la terapia con SPRYCEL a menudo se recuperaron con un suplemento de calcio por vía oral.

Las anomalías de laboratorio informadas en pacientes con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada se muestran en la Tabla 7. No hubo discontinuaciones del tratamiento con SPRYCEL en esta población de pacientes debido a los parámetros bioquímicos de laboratorio.

**Tabla 7: Anormalidades de Laboratorio Grados 3/4 Según los CTC en Pacientes con LMC en Fase Crónica Recientemente Diagnosticada (seguimiento mínimo de 60 meses)**

	SPRYCEL (n=258)	Imatinib (n=258)
Porcentaje (%) de pacientes		
<b>Parámetros hematológicos</b>		
Neutropenia	29	24
Trombocitopenia	22	14
Anemia	13	9
<b>Parámetros bioquímicos</b>		
Hipofosfatemia	7	31
Hipocalcemia	0	3
Hipocalcemia	4	3
Transaminasa glutámica pirúvica sérica elevada (serum glutamic pyruvic transaminase, SGPT) (ALT)	<1	2
Transaminasa glutámica oxaloacética sérica elevada (serum glutamic oxaloacetic transaminase, SGOT) (AST)	<1	1
Bilirrubina elevada	1	0
Creatinina elevada	1	1

Grados CTC: neutropenia (Grado 3  $\geq 0,5$ – $<1,0 \times 10^9/L$ , Grado 4  $<0,5 \times 10^9/L$ ); trombocitopenia (Grado 3  $\geq 25$ – $<50 \times 10^9/L$ , Grado 4  $<25 \times 10^9/L$ ); anemia (hemoglobina Grado 3  $\geq 65$ – $<80$  g/L, Grado 4  $<65$  g/L); creatinina elevada (Grado 3  $>3$ – $6 \times$  límite superior del rango normal (LSN), Grado 4  $>6 \times$  LSN); bilirrubina elevada (Grado 3  $>3$ – $10 \times$  LSN, Grado 4  $>10 \times$  LSN); SGOT o SGPT elevadas (Grado 3  $>5$ – $20 \times$  LSN, Grado 4  $>20 \times$  LSN); hipocalcemia (Grado 3  $<7,0$ – $6,0$  mg/dL, Grado 4  $<6,0$  mg/dL); hipofosfatemia (Grado 3  $<2,0$ – $1,0$  mg/dL, Grado 4  $<1,0$  mg/dL); hipocalcemia (Grado 3  $<3,0$ – $2,5$  mmol/L, Grado 4  $<2,5$  mmol/L).

Las anormalidades de laboratorio informadas en pacientes con LMC con resistencia o intolerancia a imatinib que recibieron las dosis iniciales recomendadas de SPRYCEL se muestran clasificadas por fase de la enfermedad en la Tabla 8.



**Tabla 8: Alteraciones de Laboratorio Grados 3/4 Según los CTC en Estudios Clínicos de LMC; Resistencia o Intolerancia a Tratamiento Previo con Imatinib**

	LMC en Fase Crónica	LMC en Fase Avanzada		
		140 mg una vez al día		
	100 mg una vez al día (n=165)	Fase Acelerada (n=157)	Fase Mieloblástica (n=74)	Fase Linfoblástica (n=33)
	Porcentaje (%) de Pacientes			
Parámetros Hematológicos*				
Neutropenia	36	58	77	79
Trombocitopenia	24	63	78	85
Anemia	13	47	74	52
Parámetros Bioquímicos				
Hipofosfatemia	10	13	12	18
Hipocalemia	2	7	11	15
Hipocalcemia	<1	4	9	12
Transaminasa glutámica pirúvica sérica elevada (serum glutamic pyruvic transaminase, SGPT) (ALT)	0	2	5	3
Transaminasa glutámica oxaloacética sérica elevada (serum glutamic oxaloacetic transaminase, SGOT) (AST)	<1	0	4	3
Bilirrubina elevada	<1	1	3	6
Creatinina elevada	0	2	8	0

Grados CTC: neutropenia (Grado 3  $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ , Grado 4  $< 0,5 \times 10^9/L$ ); trombocitopenia (Grado 3  $\geq 25 - < 50 \times 10^9/L$ , Grado 4  $< 25 \times 10^9/L$ ); anemia (hemoglobina Grado 3  $\geq 65 - < 80$  g/L, Grado 4  $< 65$  g/L); creatinina elevada (Grado 3  $> 3 - 6 \times$  límite superior del rango normal (LSN), Grado 4  $> 6 \times$  LSN); bilirrubina elevada (Grado 3  $> 3 - 10 \times$  LSN, Grado 4  $> 10 \times$  LSN); SGOT o SGPT elevadas (Grado 3  $> 5 - 20 \times$  LSN, Grado 4  $> 20 \times$  LSN); hipocalcemia (Grado 3  $< 7,0 - 6,0$  mg/dL, Grado 4  $< 6,0$  mg/dL); hipofosfatemia (Grado 3  $< 2,0 - 1,0$  mg/dL, Grado 4  $< 1,0$  mg/dL); hipocalemia (Grado 3  $< 3,0 - 2,5$  mmol/L, Grado 4  $< 2,5$  mmol/L).

\*Los parámetros hematológicos para la dosis de 100 mg una vez por día en LMC en fase crónica reflejan un seguimiento mínimo de 60 meses.

Entre los pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, los casos acumulativos de citopenia de Grado 3 ó 4 fueron similares a los 2 y 5 años, e incluyeron: neutropenia (36% vs. 36%), trombocitopenia (23% vs. 24%) y anemia (13% vs. 13%).

## 6.2 Leucemia Linfoblástica Aguda de Cromosoma Philadelphia Positivo (LLA Ph+)

Un total de 135 pacientes con LLA Ph+ fueron tratados con SPRYCEL en estudios clínicos. La mediana de la duración de tratamiento fue de 3 meses (intervalo: 0,03–31 meses). El perfil de seguridad de los pacientes con LLA Ph+ fue similar al de los pacientes con LMC en fase linfoblástica. Las reacciones adversas informadas con más frecuencia incluyeron

eventos de retención de líquidos, tales como el derrame pleural (24%) y el edema superficial (19%), y trastornos gastrointestinales tales como diarrea (31%), náuseas (24%) y vómitos (16%). También se informaron con frecuencia hemorragia (19%), pirexia (17%), erupción cutánea (16%) y disnea (16%). Las reacciones adversas serias informadas en  $\geq 5\%$  de los pacientes incluyeron derrame pleural (11%), hemorragia gastrointestinal (7%), neutropenia febril (6%) e infección (5%).

### **6.3 Datos Combinados Adicionales de los Ensayos Clínicos**

Se informaron las siguientes reacciones adversas adicionales en pacientes de los estudios clínicos de SPRYCEL en LMC y LLA Ph+ con una frecuencia de  $\geq 10\%$ ,  $1\% - < 10\%$ ,  $0,1\% - < 1\%$ , o  $< 0,1\%$ . Estos eventos están incluidos en base a la relevancia clínica.

**Trastornos gastrointestinales:**  $1\% - < 10\%$  – inflamación de mucosas (incluso mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, gastritis, colitis (incluso colitis neutropénica), alteración de tejido blando oral;  $0,1\% - < 1\%$  – ascitis, disfagia, fisura anal, úlcera gastrointestinal alta, esofagitis, pancreatitis, enfermedad de reflujo gastroesofágico;  $< 0,1\%$  – gastroenteropatía con pérdida de proteínas, íleo, pancreatitis aguda, fístula anal.

**Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:**  $\geq 10\%$  – edema periférico, edema facial;  $1\% - < 10\%$  – astenia, dolor en el pecho, escalofríos;  $0,1\% - < 1\%$  – malestar general, otros edemas superficiales;  $< 0,1\%$  – alteración de la marcha.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**  $1\% - < 10\%$  – alopecia, acné, piel seca, hiperhidrosis, urticaria, dermatitis (incluso eczema);  $0,1\% - < 1\%$  – trastornos en la pigmentación, úlcera cutánea, condiciones ampollosas, reacción de fotosensibilidad, trastornos en las uñas, dermatosis neutrofílica, paniculitis, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, trastornos del cabello;  $< 0,1\%$  – vasculitis leucocitoclástica, fibrosis dérmica.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**  $1\% - < 10\%$  – infiltración pulmonar, neumonitis, tos;  $0,1\% - < 1\%$  – asma, broncoespasmo, disfonía, hipertensión arterial pulmonar;  $< 0,1\%$  – síndrome de dificultad respiratoria aguda, embolia pulmonar.

**Trastornos del sistema nervioso:**  $1\% - < 10\%$  – neuropatía (incluso neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia;  $0,1\% - < 1\%$  – amnesia, temblores, síncope, trastornos del equilibrio;  $< 0,1\%$  – convulsiones, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, neuritis óptica, parálisis del séptimo nervio, demencia, ataxia.

**Trastornos del sistema circulatorio y linfático:**  $0,1\% - < 1\%$  – linfadenopatía, linfopenia;  $< 0,1\%$  – aplasia pura de eritrocitos.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** 1%–<10% – debilidad muscular, rigidez musculoesquelética; 0,1%–<1% – rabdomiólisis, tendinitis, inflamación muscular, osteonecrosis, artritis.

**Exploraciones complementarias:** 1%–<10% – aumento de peso, pérdida de peso; 0,1%–<1% – aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, aumento de gamma-glutamilttransferasa.

**Infecciones e infestaciones:** 1%–<10% – neumonía (incluso bacteriana, viral, y fúngica), infección/inflamación del tracto respiratorio superior, infección por virus del herpes, infección por enterocolitis, sepsis (incluso con resultados fatales [0,2%]).

**Trastornos en el metabolismo y nutrición:** 1%–<10% – alteraciones en el apetito, hiperuricemia; 0,1%–<1% – hipoalbuminemia, síndrome de lisis tumoral, deshidratación, hipercolesterolemia; <0,1% – diabetes mellitus.

**Trastornos cardíacos:** 1%–<10% – arritmia (incluso taquicardia), palpitaciones; 0,1%–<1% – angina de pecho, cardiomegalia, pericarditis, arritmia ventricular (incluso taquicardia ventricular), onda T anormal en el electrocardiograma, aumento de troponina; <0,1% – cor pulmonale, miocarditis, síndrome coronario agudo, paro cardíaco, prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma, enfermedad de arterias coronarias, pleuropericarditis.

**Trastornos oculares:** 1%–<10% – trastorno visual (incluso alteración visual, visión borrosa, y agudeza visual disminuida), ojo seco; 0,1%–<1% – conjuntivitis, deterioro visual, fotofobia, aumento del lagrimeo.

**Trastornos vasculares:** 1%–<10% – enrojecimiento, hipertensión; <0,1%–<1% – hipotensión, tromboflebitis, trombosis; <0,1% – livedo reticularis, trombosis venosa profunda, embolia.

**Trastornos psiquiátricos:** 1%–<10% – insomnio, depresión; 0,1%–<1% – ansiedad, labilidad afectiva, estado de confusión, disminución de la libido.

**Afecciones durante el embarazo, el puerperio y el período perinatal:** <0,1% – aborto.

**Trastornos mamarios y del sistema reproductivo:** 0,1%–<1% – ginecomastia, trastornos menstruales.

**Lesión, intoxicación, y complicaciones de procedimiento:** 1%–<10% – contusión.

**Trastornos del oído y el laberinto:** 1%–<10% – acúfenos; 0,1%–<1% – vértigo, pérdida de la audición.

**Trastornos hepatobiliares:** 0,1%–<1% – colestasis, colecistitis, hepatitis.

**Trastornos renales y urinarios:** 0,1%–<1% – aumento de la frecuencia urinaria, insuficiencia renal, proteinuria; <0,1% – deterioro renal.

**Trastornos del sistema inmunológico:** <0,1%–<1% – hipersensibilidad (incluso eritema nodoso).

**Desórdenes Endocrinos:** 0,1%–<1% – hipotiroidismo; <0,1% – hipertiroidismo, tiroiditis.

#### **6.4 Experiencia Posterior a la Comercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso de SPRYCEL posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones se informan en forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar confiablemente su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

**Infecciones:** reactivación del virus de la hepatitis B

**Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular/aleteo auricular

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** neumopatía intersticial

**Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:** síndrome de Stevens-Johnson

## **7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

### **7.1 Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib**

**Inhibidores de CYP3A4:** Dasatinib es un sustrato de CYP3A4. En un ensayo de 18 pacientes con tumores sólidos, 20 mg de SPRYCEL una vez al día, coadministrados con 200 mg de ketoconazol dos veces al día aumentaron la  $C_{\text{máx}}$  y AUC de dasatinib en cuatro y cinco veces, respectivamente. El uso concomitante de SPRYCEL y los fármacos que inhiben CYP3A4 puede aumentar la exposición a dasatinib y debería evitarse. En pacientes que reciben tratamiento con SPRYCEL, se debe considerar la monitorización meticulosa para detectar toxicidad y una reducción de la dosis de SPRYCEL si no puede evitarse una administración sistémica de un potente inhibidor de CYP3A4 [ver Posología/Dosis y Administración (2.1)].

### **7.2 Fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de dasatinib**

**Inductores de CYP3A4:** Cuando se administró una única dosis matutina de SPRYCEL después de 8 días de administración nocturna continua de 600 mg de rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, la  $C_{\text{máx}}$  y AUC promedio de dasatinib disminuyeron en un 81% y 82%, respectivamente. Se deben considerar agentes alternativos con menor potencial de inducción enzimática. Si debe administrarse SPRYCEL con un inductor CYP3A4, debe

considerarse un aumento de la dosis de SPRYCEL [ver *Posología/Dosis y Administración (2.1)*].

**Antiácidos:** Los datos no clínicos demuestran que la solubilidad de dasatinib depende del pH. En un ensayo de 24 sujetos sanos, la administración de 30 mL de hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio 2 horas antes de una dosis única de 50 mg de SPRYCEL se asoció con la ausencia de cambio relevante en la AUC de dasatinib; sin embargo, la  $C_{\text{máx}}$  de dasatinib aumentó un 26%. Cuando se administraron 30 mL de hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio a los mismos sujetos concomitantemente con una dosis de 50 mg de SPRYCEL, se observó una reducción en la AUC de dasatinib del 55% y una reducción de la  $C_{\text{máx}}$  del 58%. La administración simultánea de SPRYCEL con antiácidos debe evitarse. Si se requiere tratamiento con antiácidos, la dosis de antiácidos debe administrarse al menos 2 horas antes o 2 horas después de la dosis de SPRYCEL.

**Antagonistas  $H_2$ /Inhibidores de la Bomba de Protones:** La supresión a largo plazo de la secreción de ácido gástrico por antagonistas  $H_2$  o inhibidores de la bomba de protones (por e.j., famotidina y omeprazol) probablemente reduzca la exposición a dasatinib. En un ensayo de 24 sujetos sanos, la administración de una única dosis de 50 mg de SPRYCEL 10 horas después de la famotidina redujo la AUC y  $C_{\text{máx}}$  de dasatinib en un 61% y 63%, respectivamente. En un ensayo de 14 sujetos sanos, la administración de una dosis única de 100 mg de SPRYCEL 22 horas después de una dosis de 40 mg de omeprazol en estado de equilibrio redujo el AUC de dasatinib en un 43% y la  $C_{\text{máx}}$  de dasatinib en un 42%. No se recomienda el uso concomitante de antagonistas  $H_2$  o inhibidores de la bomba de protones con SPRYCEL. Se debe considerar el uso de antiácidos (al menos 2 horas antes o 2 horas después de la dosis de SPRYCEL) en lugar de los antagonistas  $H_2$  o los inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciben tratamiento con SPRYCEL.

### **7.3 Fármacos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por dasatinib**

**Sustratos de CYP3A4:** Los datos de una dosis única de un ensayo de 54 sujetos sanos indican que la  $C_{\text{máx}}$  y AUC promedio de simvastatina, un sustrato de CYP3A4, aumentaron en un 37% y 20%, respectivamente, al administrar simvastatina en combinación con una dosis única de 100 mg de SPRYCEL. Por lo tanto, los sustratos de CYP3A4 que tienen un índice terapéutico estrecho como alfentanil, astemizol, terfenadina, cisaprida, ciclosporina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus, o alcaloides de la ergotamina (ergotamina, dihidroergotamina) deben ser administrados con cuidado en pacientes que reciben SPRYCEL.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Síntesis del riesgo

Sobre la base de los limitados datos en humanos, SPRYCEL puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. Se han reportado efectos farmacológicos adversos, que incluyen hidropesía fetal, leucopenia fetal y trombocitopenia fetal, con la exposición materna a SPRYCEL. Los estudios de reproducción animal realizados en ratas han demostrado una extensa mortalidad durante la organogénesis, el período fetal y en los neonatos. Se observaron malformaciones esqueléticas en una limitada cantidad de embriones sobrevivientes de rata y conejo. Estos hallazgos se produjeron a concentraciones plasmáticas de dasatinib inferiores a aquellas en humanos que recibieron dosis terapéuticas de dasatinib [ver Datos]. Se debe advertir a la mujer embarazada acerca del potencial riesgo para el feto.

El riesgo de referencia estimado en la población general de EE.UU. de defectos de nacimiento graves es del 2%-4%, y de aborto espontáneo es del 15%-20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

#### Consideraciones clínicas

##### *Reacciones adversas fetales/neonatales*

Se ha reportado transferencia transplacentaria de dasatinib. Dasatinib ha sido medido en plasma fetal y líquido amniótico en concentraciones comparables con aquellas en el plasma materno. Se ha reportado hidropesía fetal, leucopenia fetal y trombocitopenia fetal con la exposición materna a dasatinib. Estos efectos farmacológicos adversos en el feto son similares a las reacciones adversas observadas en pacientes adultos, y pueden causar daño fetal o muerte neonatal [ver Advertencias y Precauciones (5.1, 5.3)].

#### Datos

##### Datos en humanos

Sobre la base de la experiencia recogida en humanos, se sospecha que dasatinib causa malformaciones congénitas, incluidos defectos en el tubo neural, y efectos farmacológicos nocivos en el feto cuando se administra durante el embarazo.

##### Datos en animales

En estudios no clínicos, se observó toxicidad embriofetal en ratas y conejos tratados con concentraciones plasmáticas menores a las observadas en humanos tratados con dosis terapéuticas de dasatinib. Se observó muerte fetal en ratas. Tanto en ratas como en conejos, las dosis más bajas de dasatinib evaluadas (ratas: 2,5 mg/kg/día [15 mg/m<sup>2</sup>/día] y conejos:

0,5 mg/kg/día [6 mg/m<sup>2</sup>/día]) provocaron toxicidades embriofetales. Estas dosis produjeron un AUC materno de 105 ng•hr/mL y 44 ng•hr/mL (0,1 veces el AUC humano) en ratas y conejos, respectivamente. Las toxicidades embriofetales incluyeron malformaciones esqueléticas en varios lugares (omóplato, húmero, fémur, radio, costillas y clavícula), reducción de la osificación (en el esternón, el tórax, en las vértebras lumbares y sacras, las falanges de las patas delanteras, la pelvis y el hioides), edema y microhepatía. En un estudio de desarrollo pre- y post-natal realizado en ratas, la administración de dasatinib desde el día de gestación (GD) 16 hasta el día de lactancia (LD) 20, del GD 21 al LD 20, o del LD 4 al LD 20 causó una extensa mortalidad de la cría a exposiciones maternas por debajo de las exposiciones en pacientes tratados con dasatinib en la dosis recomendada en la etiqueta.

## **8.2 Lactancia**

### **Síntesis del riesgo**

No se dispone de datos sobre la presencia de dasatinib en la leche materna, sobre los efectos del fármaco en el lactante o sobre los efectos del fármaco sobre la producción de leche. Sin embargo, dasatinib está presente en la leche de ratas en período de lactancia. Debido a la potencialidad de reacciones adversas graves a SPRYCEL en lactantes, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con SPRYCEL ni durante 2 semanas después de la última dosis.

## **8.3 Mujeres y hombres en edad fértil**

### **Anticoncepción**

#### ***Mujeres***

SPRYCEL puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas [*ver Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*]. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten el embarazo, lo cual puede incluir el uso de un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con SPRYCEL y durante 30 días luego de la última dosis.

#### **Infertilidad**

Sobre la base de los datos en animales, dasatinib puede causar daño en los tejidos reproductores de hombres y mujeres [*ver Toxicología No Clínica (13.1)*].

## **8.4 Uso Pediátrico**

La seguridad y eficacia de SPRYCEL en pacientes menores de 18 años de edad no se ha establecido.

## **8.5 Uso Geriátrico**

No se observaron diferencias en la Respuesta Citogenética Completa confirmada (cCCyR) y la MMR entre los pacientes de mayor y menor edad. De los 2712 pacientes que participaron de los estudios clínicos con SPRYCEL, 617 (23%) tenían 65 años de edad o

## 8.6 Disfunción Hepática

No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con disfunción hepática [*ver Farmacología Clínica (12.3)*]. Se recomienda precaución al administrar SPRYCEL a pacientes con disfunción hepática.

## 8.7 Disfunción Renal

## 10 SOBREDOSIS

## 11 DESCRIPCIÓN

CC1=CN=C(NC2=CC=C(C=C2)C(=O)N3C=NC=S3)N=C(N4CCN(CC4)CCO)C1 · H<sub>2</sub>O



Dasatinib es un polvo blanco a casi blanco. El fármaco es insoluble en agua y apenas soluble en etanol y metanol.

## **12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **12.1 Mecanismo de Acción**

Dasatinib, a concentraciones nanomolares, inhibe las siguientes quinasas: BCR-ABL, familia SRC (SRC, LCK, YES, FYN), c-KIT, EPHA2, y PDGFR $\beta$ . Basado en estudios modelo, se predice que dasatinib se une a múltiples conformaciones de la quinasa ABL.

*In vitro*, dasatinib resultó activo en las líneas de células leucémicas lo que representa variantes de la enfermedad sensible y resistente al mesilato de imatinib. Dasatinib inhibió el crecimiento de líneas de células de leucemia mieloide crónica, LMC, y leucemia linfoblástica aguda, LLA, con sobreexpresión de BCR-ABL. Bajo estas condiciones de los ensayos, dasatinib pudo superar la resistencia a imatinib originada a partir de las mutaciones de los dominios BCR-ABL quinasa, activación de vías alternativas de señalización con participación de las quinasas de la familia SRC (LYN, HCK), y sobreexpresión de genes de resistencia a fármacos múltiples.

### **12.3 Farmacocinética**

#### **Absorción**

Se observan concentraciones máximas en plasma ( $C_{\text{máx}}$ ) de dasatinib entre 0,5 y 6 horas ( $T_{\text{máx}}$ ) después de la administración oral. Dasatinib muestra aumentos proporcionales a la dosis en el área bajo la curva (Area Under Curve, AUC) y características de eliminación lineal en el rango de dosis de 15 a 240 mg/día. La vida media terminal promedio general de dasatinib es de 3 a 5 horas.

Los datos de un ensayo de 54 sujetos sanos que recibieron una dosis única de 100 mg de dasatinib 30 minutos después del consumo de un alimento con alto contenido de grasa mostraron un aumento del 14% en la AUC promedio de dasatinib. Los efectos alimentarios observados no fueron clínicamente relevantes.

#### **Distribución**

En los pacientes, dasatinib tiene un volumen de distribución aparente de 2505 L, lo que sugiere que el fármaco se distribuye extensamente en el espacio extravascular. La unión de dasatinib y su metabolito activo a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue de aproximadamente el 96% y 93%, respectivamente, independientemente de la concentración en el rango de 100 a 500 ng/mL.

## **Metabolismo**

Dasatinib se metaboliza extensamente en seres humanos, principalmente por la enzima 3A4 del citocromo P450. CYP3A4 fue la enzima primaria responsable de la formación del metabolito activo. Las enzimas uridina difosfato-glucuronosiltransferasa (UGT) y monooxigenasa 3 (FMO-3) que contiene flavina también participan de la formación de los metabolitos de dasatinib.

La exposición del metabolito activo, que es equipotente a dasatinib, representa aproximadamente el 5% de la AUC de dasatinib. Esto indica que el metabolito activo de dasatinib probablemente no desempeñe un papel importante en la farmacología observada del fármaco. Dasatinib también presentó varios metabolitos oxidativos inactivos.

Dasatinib es un inhibidor débil dependiente del tiempo de CYP3A4. A concentraciones clínicamente relevantes, dasatinib no inhibe CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, o 2E1. Dasatinib no es un inductor de enzimas CYP humanas.

## **Eliminación**

La eliminación se produce principalmente por la materia fecal. Después de una dosis oral única de dasatinib marcado con [ $^{14}\text{C}$ ], aproximadamente el 4% y 85% de la radiactividad administrada se recuperó en la orina y la materia fecal, respectivamente, dentro de los 10 días. El dasatinib sin alteraciones representó el 0,1% y el 19% de la dosis administrada en la orina y materia fecal, respectivamente, y el resto de la dosis consistió en metabolitos.

## **Efectos de la Edad y el Género**

Los análisis farmacocinéticos de los datos demográficos indican que no hay efectos clínicamente relevantes de edad y género en la farmacocinética de dasatinib.

## **Disfunción Hepática**

Las dosis de dasatinib de 50 mg y 20 mg se evaluaron en ocho pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y en siete pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh). También se evaluaron individuos de control con función hepática normal (n=15) y recibieron una dosis de 70 mg de dasatinib. En comparación con los sujetos con función hepática normal, los pacientes con disfunción hepática moderada tuvieron disminuciones en los valores  $C_{\text{máx}}$  y AUC normalizados según la dosis de 47% y 8%, respectivamente. Los pacientes con disfunción hepática grave tuvieron una disminución en los valores de  $C_{\text{máx}}$  normalizados según la dosis de 43% y en los valores de AUC normalizados según la dosis de 28%, en comparación con los individuos de control normales.

Estas diferencias en  $C_{\text{máx}}$  y AUC no son clínicamente relevantes. El ajuste de la dosis no es necesario en pacientes con disfunción hepática.

## **13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad**

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración, se administraron dosis orales de dasatinib de 0,3, 1 y 3 mg/kg/día a ratas. La dosis mayor dio como resultado un nivel plasmático de exposición al fármaco (AUC) que es aproximadamente el 60% de la exposición humana con 100 mg una vez por día. Dasatinib indujo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia combinada de carcinomas y papilomas de células escamosas en útero y cuello del útero en las hembras que recibieron la dosis alta, y adenoma de próstata en los machos que recibieron la dosis baja.

Dasatinib fue clastogénico al ser probado *in vitro* en las células ováricas de hámster chino, con y sin activación metabólica. Dasatinib no fue mutagénico al ser probado en un ensayo celular bacteriana *in vitro* (prueba Ames) y no fue genotóxico en un estudio de micronúcleo de rata *in vivo*.

Dasatinib no afectó el apareamiento ni la fertilidad de ratas machos y hembras a una exposición plasmática al fármaco (AUC) similar a la exposición humana con 100 mg por día. En estudios de dosis repetidas, la administración de dasatinib causó una reducción del tamaño y secreción de las vesículas seminales, y próstata, vesículas seminales y testículos inmaduros. La administración de dasatinib provocó inflamación y mineralización uterina en monos, y quistes ováricos e hipertrofia ovárica en roedores.

## **14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

### **14.1 LMC en Fase Crónica, Recientemente Diagnosticada**

Se realizó un estudio abierto, multicéntrico, internacional, randomizado en pacientes adultos con LMC en fase crónica, recientemente diagnosticada. En total se randomizó a 519 pacientes para recibir SPRYCEL 100 mg una vez por día o imatinib 400 mg una vez por día. En este ensayo se incluyeron pacientes con antecedentes de patologías cardíacas, excepto aquellos que habían sufrido infarto de miocardio dentro de los últimos 6 meses, insuficiencia cardíaca congestiva dentro de los últimos 3 meses, arritmias significativas o prolongación del intervalo QTc. El criterio primario de valoración fue la tasa de respuesta citogenética completa confirmada (confirmed complete cytogenetic response, CCyR) a los 12 meses. La CCyR confirmada se definió como una CCyR observada en dos ocasiones consecutivas (con un intervalo de al menos 28 días).

La mediana de la edad fue 46 años en el grupo de SPRYCEL y 49 años en los grupos de imatinib, con un 10% y un 11% de los pacientes con 65 años de edad o más, respectivamente. En ambos grupos había ligeramente más pacientes hombres que mujeres (59% frente a 41%). De todos los pacientes, 53% eran de raza caucásica y 39% eran

asiáticos. En el nivel basal, la distribución de los puntajes de Hasford fue similar en los grupos de tratamiento con SPRYCEL e imatinib (riesgo bajo: 33% y 34%; riesgo intermedio: 48% y 47%; riesgo alto: 19% y 19%, respectivamente). Con un mínimo de 12 meses de seguimiento, el 85% de los pacientes randomizados a SPRYCEL y el 81% de los pacientes randomizados a imatinib aún seguían en el estudio.

Con un mínimo de 24 meses de seguimiento, el 77% de los pacientes randomizados para recibir SPRYCEL y el 75% de los pacientes randomizados para recibir imatinib aún se encontraban en el estudio, y con un mínimo de 60 meses de seguimiento, el 61% y 62% de los pacientes, respectivamente, aún se encontraban bajo tratamiento al momento del cierre del estudio.

Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 9.

**Tabla 9: Resultados de Eficacia en un Estudio Randomizado de LMC en Fase Crónica Recientemente Diagnosticada**

	SPRYCEL (n=259)	Imatinib (n=260)
CCyR confirmada <sup>a</sup>		
Dentro de los 12 meses (IC del 95%)	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1–71,9)
Valor P	0,007*	
Respuesta molecular mayor <sup>b</sup>		
12 meses (IC del 95%)	52,1% (45,9–58,3)	33,8% (28,1–39,9)
Valor P	<0,0001*	
60 meses (IC del 95%)	67,5% (60,3–74,3) **	50% (41,3–56,2)

<sup>a</sup> La CCyR confirmada se define como una CCyR observada en dos ocasiones consecutivas con un intervalo de al menos 28 días.

<sup>b</sup> La respuesta molecular mayor (en cualquier momento) se definió como proporciones de BCR-ABL  $\leq 0,1\%$  por RQ-PCR en las muestras de sangre periférica normalizadas según la escala Internacional. Éstos son índices acumulativos que representan un seguimiento mínimo durante el plazo especificado.

\*Ajustado según los puntajes de Hasford y la significancia estadística indicada a un nivel nominal de significancia predefinido.

IC = intervalo de confianza.

Las CCyR confirmadas dentro de los 24, 36 y 60 meses para las ramas de SPRYCEL versus imatinib fueron 80% versus 74%, 83% versus 77%, y 83% versus 79%, respectivamente. Las MMR a los 24 y 36 meses para las ramas de SPRYCEL versus imatinib fueron 65% versus 50% y 69% versus 56%, respectivamente.

Luego de 60 meses de seguimiento, la mediana del tiempo hasta la CCyR confirmada fue de 3,1 meses en 215 pacientes que respondieron a SPRYCEL y de 5,8 meses en 204 pacientes que respondieron a imatinib. La mediana del tiempo hasta la MMR luego de 60 meses de seguimiento fue de 9,3 meses en 198 pacientes que respondieron a SPRYCEL y de 15,0 meses en 167 pacientes que respondieron a imatinib.

Al cabo de 60 ~~36~~ meses, en el grupo de dasatinib, 8 pacientes (3%) tuvieron progresión a la fase acelerada o una crisis blástica, mientras que en el grupo de imatinib, 15 ~~43~~ pacientes (56%) tuvieron progresión a la fase acelerada o a una crisis blástica.

Las tasas de sobrevida a los 60 meses estimadas para pacientes tratados con SPRYCEL e imatinib fueron 90,9% (IC: 86,6%–93,8%) y 89,6% (IC: 85,2%–92,8%), respectivamente. Sobre la base de los datos 5 años después de que el último paciente fuera enrolado en el ensayo, se sabía que el 83% y 77% de los pacientes estaban vivos en los grupos de tratamiento con dasatinib e imatinib, respectivamente, se sabía que el 10% habían muerto en ambos grupos de tratamiento, y el 7% y 13% tenían un estado de sobrevida desconocido en los grupos de tratamiento con dasatinib e imatinib, respectivamente.

En el seguimiento de 60 meses, en la rama de SPRYCEL, el índice de MMR en cualquier momento en cada grupo de riesgo, determinado por el puntaje de Hasford era 90%(riesgo bajo), 71% (riesgo intermedio) y 67% (riesgo alto). En la rama de imatinib, el índice de MMR en cualquier momento en cada grupo de riesgo, determinado por el puntaje de Hasford, fue 69% (riesgo bajo), 65% (riesgo intermedio) y 54% (riesgo alto).

Se llevó a cabo la secuenciación de BCR-ABL en muestras de sangre de pacientes del ensayo recientemente diagnosticados que discontinuaron la terapia con dasatinib o imatinib. Entre los pacientes tratados con dasatinib, las mutaciones detectadas fueron T315I, F317I/L y V299L.

Sobre la base de los datos *in vitro*, dasatinib no parece ser activo contra la mutación T315I.

## **14.2 LMC o LLA Ph+ Resistente o Intolerante a Imatinib**

La eficacia y la seguridad de SPRYCEL se investigaron en pacientes adultos con LMC o LLA Ph+ con resistencia o intolerancia al imatinib: 1158 pacientes tenían LMC en fase crónica, 858 pacientes en fase acelerada, fase mieloblástica o fase linfoblástica y 130 pacientes tenían LLA Ph+. En un ensayo clínico en pacientes con LMC en fase crónica, la resistencia al imatinib se definió como la falta de logro de una respuesta hematológica completa [complete hematologic response, (CHR; (después de 3 meses)], respuesta citogenética mayor [major cytogenetic response, (MCyR; (después de 6 meses)], o respuesta citogenética completa [complete cytogenetic response, CCyR; (después de 12 meses)]; o pérdida de una respuesta molecular (con aumento concurrente de  $\geq 10\%$  en las metafases Ph+), citogenética o hematológica previas. La intolerancia al imatinib se definió como la

incapacidad de tolerar 400 mg o más de imatinib por día o la discontinuación del imatinib por toxicidad.

Los resultados que se describen a continuación se basan en un mínimo de 2 años de seguimiento después del comienzo del tratamiento con SPRYCEL en pacientes con una mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial de aproximadamente 5 años. En todos los estudios, 48% de los pacientes eran mujeres, 81% eran blancos, 15% eran de raza negra o asiáticos, 25% tenían 65 años de edad o más, y 5% tenían 75 años de edad o más. La mayor parte de los pacientes tenían amplios antecedentes de la enfermedad y varios tratamientos previos, incluso con imatinib, quimioterapia citotóxica, interferón y trasplante de células madre. En total, el 80% de los pacientes tenían enfermedad resistente al imatinib y 20% de los pacientes mostraban intolerancia al imatinib. La dosis máxima de imatinib había sido de 400–600 mg/día en aproximadamente 60% de los pacientes y >600 mg/día en 40% de los pacientes.

La variable primaria de análisis de eficacia en la LMC en fase crónica fue la MCyR, definida como la eliminación (CCyR) o la considerable disminución (en al menos un 65%, respuesta citogenética parcial) de las células hematopoyéticas Ph+. El criterio primario de valoración de eficacia en la LMC en fase acelerada, mieloblástica, linfoblástica, y LLA Ph+ fue la respuesta hematológica mayor (major hematologic response, MaHR), definida como una respuesta hematológica completa (CHR) o la falta de evidencia de leucemia (no evidence of leukemia, NEL).

## **LMC en Fase Crónica**

*Ensayo de optimización de dosis:* Se realizó un ensayo abierto y randomizado en pacientes con LMC en fase crónica para evaluar la eficacia y seguridad de SPRYCEL administrado una vez por día en comparación con SPRYCEL administrado dos veces por día. Los pacientes con enfermedades cardíacas significativas, incluso infarto de miocardio en los 6 meses previos, insuficiencia cardíaca congestiva en los 3 meses previos, arritmias significativas o prolongación del intervalo QTc fueron excluidos del ensayo. El criterio primario de valoración de eficacia fue la MCyR en pacientes con LMC resistente al imatinib. Un total de 670 pacientes, de los cuales 497 tenían enfermedad resistente al imatinib, se randomizó para recibir SPRYCEL 100 mg una vez por día, 140 mg una vez por día, 50 mg dos veces por día, o 70 mg dos veces por día. La mediana de la duración del tratamiento fue de 22 meses.

Se logró eficacia en todos los grupos de tratamiento con SPRYCEL con el régimen de tratamiento de una vez por día, lo que demostró una eficacia comparable (no inferioridad) con la del régimen diario de dos veces por día para el criterio primario de valoración de

eficacia (diferencia en MCyR 1,9%; IC del 95% [−6,8%–10,6%]); sin embargo, el régimen de 100 mg una vez por día demostró mayor seguridad y tolerabilidad.

Los resultados de eficacia se presentan en las Tablas 10, 11 y 12 para pacientes con LMC en fase crónica que recibieron la dosis inicial recomendada de 100 mg una vez por día.

**Tabla 10: Eficacia de SPRYCEL en pacientes con LMC en Fase Crónica Resistente o Intolerante a Imatinib (seguimiento mínimo de 24 meses)<sup>a</sup>**

	100 mg una vez por día (n=167)
<b>Todos los pacientes</b>	
Tasa de respuesta hematológica % (IC del 95%)CHR <sup>a</sup>	92% (86–95)
Tasa de respuesta citogenética % (IC del 95%)	
MCyR <sup>b</sup>	63% (56–71)
CCyR	50% (42–58)

<sup>a</sup> CHR (respuesta confirmada después de 4 semanas): RGB (recuento de glóbulos blancos) ≤ LSN (límite superior del rango normal) institucional, plaquetas <450.000/mm<sup>3</sup>, sin blastos o promielocitos en la sangre periférica, <5% de mielocitos más metamielocitos en la sangre periférica, basófilos en la sangre periférica <20%, y sin afección extramedular.

<sup>b</sup> La MCyR combina respuestas completas (0% metafases Ph+) y parciales (>0%–35%).

**Tabla 11: MMR a largo plazo de SPRYCEL en el ensayo de optimización de dosis: Pacientes con LMC en fase crónica resistente o intolerante a imatinib<sup>a</sup>**

	Período de seguimiento mínimo		
	2 años	5 años	7 años
<b>Respuesta molecular mayor<sup>b</sup> % (n/N)</b>			
Todos los pacientes randomizados	34% (57/167)	43% (71/167)	44% (73/167)
Pacientes resistentes a imatinib	33% (41/124)	40% (50/124)	41% (51/124)
Pacientes intolerantes a imatinib	37% (16/43)	49% (21/43)	51% (22/43)

<sup>a</sup> Resultados reportados en la dosis inicial recomendada de 100 mg una vez por día.

<sup>b</sup> Criterios de respuesta molecular mayor: Definida como transcritos BCR-ABL/control ≤0,1% por RQ-PCR en muestras de sangre periférica.

Sobre la base de los datos 7 años después de que el último paciente fuera enrolado en el estudio, se sabía que 44% estaban vivos, que 31% habían muerto y que 25% tenían un estado de sobrevida desconocido.

A los 7 años, se produjo la transformación a fase acelerada o blástica en 9 pacientes durante el tratamiento en el grupo de 100 mg una vez por día.

## LMC en Fase Avanzada y LLA Ph+

*Ensayo de optimización de dosis:* Se realizó un ensayo abierto randomizado en pacientes con LMC en fase avanzada (LMC en fase acelerada, LMC en fase mieloblástica o LMC en fase linfoblástica) para evaluar la seguridad y la eficacia de SPRYCEL administrado una vez por día en comparación con SPRYCEL administrado dos veces por día. El criterio primario de valoración de eficacia fue la MaHR. Un total de 611 pacientes se randomizó ya sea para un grupo tratado con SPRYCEL 140 mg una vez por día o 70 mg dos veces por día. La mediana de la duración del tratamiento fue de aproximadamente 6 meses para ambos grupos de tratamiento. El régimen de una vez por día demostró una eficacia comparable (no inferioridad) al régimen de dos veces por día para el criterio primario de valoración; sin

En la Tabla 12 se presentan los índices de respuesta para los pacientes del grupo de 140 mg una vez por día.

**Tabla 12: Eficacia de SPRYCEL en LMC en Fase Avanzada y en LLA Ph+ Resistente o Intolerante a Imatinib (resultados de 2 años)**

	140 mg una vez por día			LLA Ph+ (n=40)
	Acelerada (n=158)	Mieloblástica (n=75)	Linfoblástica (n=33)	
<b>MaHR<sup>a</sup></b>	66%	28%	42%	38%
(IC del 95%)	(59–74)	(18–40)	(26–61)	(23–54)
<b>CHR<sup>a</sup></b>	47%	17%	21%	33%
(IC del 95%)	(40–56)	(10–28)	(9–39)	(19–49)
<b>NEL<sup>a</sup></b>	19%	11%	21%	5%
(IC del 95%)	(13–26)	(5–20)	(9–39)	(1–17)
<b>MCyR<sup>b</sup></b>	39%	28%	52%	70%
(IC del 95%)	(31–47)	(18–40)	(34–69)	(54–83)
<b>CCyR</b>	32%	17%	39%	50%
(IC del 95%)	(25–40)	(10–28)	(23–58)	(34–66)

<sup>a</sup> Criterios de respuesta hematológica (todas las respuestas confirmadas después de 4 semanas): Respuesta hematológica mayor: (MaHR) = respuesta hematológica completa (CHR) + sin evidencia de leucemia (NEL).  
CHR: RGB ≤ LSN institucional, ANC ≥1000/mm<sup>3</sup>, plaquetas ≥100.000/mm<sup>3</sup>, sin blastos ni promielocitos en la sangre periférica, blastos en la médula ósea ≤5%, <5% de mielocitos más metamielocitos en la sangre periférica, basófilos en la sangre periférica <20%, y sin afección extramedular.  
NEL: el mismo criterio que para CHR pero ANC ≥500/mm<sup>3</sup> y <1000/mm<sup>3</sup>, o plaquetas ≥20.000/mm<sup>3</sup> y ≤100.000/mm<sup>3</sup>.

<sup>b</sup> La MCyR combina las respuestas completas (0% metafase Ph+) y parciales (>0%–35%).

IC = intervalo de confianza LSN = límite superior del rango normal.

En el grupo de SPRYCEL 140 mg una vez por día, la mediana de tiempo hasta la MaHR fue de 1,9 meses (mín./máx.: 0,7–14,5) para los pacientes con LMC en fase acelerada, 1,9 meses (mín./máx.: 0,9–6,2) para los pacientes con LMC en fase mieloblástica y 1,8 meses (mín./máx.: 0,9–2,8) para los pacientes con LMC en fase linfoblástica.



En pacientes con LMC en fase mieloblástica, la mediana de la duración de MaHR fue de 8,1 meses (mín./máx.: 2,7–21,1) y de 9,0 meses (mín./máx.: 1,8–23,1) para el grupo de 140 mg una vez por día y el de 70 mg dos veces por día, respectivamente. En pacientes con LMC en fase linfoblástica, la mediana de la duración de la MaHR fue de 4,7 meses (mín./máx.: 3,0–9,0) y 7,9 meses (mín./máx.: 1,6–22,1) para los grupos de 140 mg una vez por día y 70 mg dos veces por día, respectivamente. En pacientes con LLA Ph+ que fueron tratados con SPRYCEL 140 mg una vez por día, la mediana de la duración de la MaHR fue de 4,6 meses (mín./máx.: 1,4–10,2). Las medianas de supervivencia sin progresión para los pacientes con LLA Ph+ tratados con SPRYCEL 140 mg una vez por día y 70 mg dos veces por día fueron de 4,0 meses (mín./máx.: 0,4–11,1) y 3,1 meses (mín./máx.: 0,3–20,8), respectivamente.

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### 16.1 Presentación

Las tabletas/comprimidos recubiertos de SPRYCEL están disponibles como se describe en la Tabla 13.

**Tabla 13: Presentaciones Comerciales de SPRYCEL**

Concentración	Descripción	Tabletas/Comprimidos Recubiertos por Frasco
20 mg	Tableta/Comprimido recubierto redondo biconvexo, de color blanco a casi blanco, con la leyenda “BMS” inscrita en una de sus caras y “527” en la otra.	60
50 mg	Tableta/Comprimido recubierto ovalado biconvexo, de color blanco a casi blanco, con la leyenda “BMS” inscrita en una de sus caras y “528” en la otra.	60
70 mg	Tableta/Comprimido recubierto redondo biconvexo, de color blanco a casi blanco, con la leyenda “BMS” inscrita en una de sus caras y “524” en la otra.	60
100 mg	Tableta/Comprimido recubierto ovalado biconvexo, de color blanco a casi blanco, con la leyenda “BMS 100” inscrita en una de sus caras y “852” en la otra.	30

### 16.2 Almacenamiento

Las tabletas/comprimidos recubiertos de SPRYCEL deben conservarse a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

### 16.3 Manipulación y Eliminación

SPRYCEL es un producto antineoplásico. Se deben seguir procedimientos especiales para su manipulación y eliminación.

Las tabletas/comprimidos recubiertos de SPRYCEL consisten en una tableta/comprimido central (que contiene la sustancia activa del fármaco), rodeada por un recubrimiento para evitar la exposición del personal clínico y de la farmacia a la sustancia activa del fármaco. Sin embargo, si las tabletas/comprimidos recubiertos se parten o trituran inadvertidamente, el personal clínico y de la farmacia debe usar guantes de quimioterapia descartables. Las integrantes del personal que estén embarazadas deben evitar la exposición a las tabletas/comprimidos recubiertos partidos o triturados.

## **17 RESUMEN DE LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD**

### **Hemorragias**

Se debe advertir a los pacientes la posibilidad de que se produzcan hemorragias serias y que deben informar de inmediato todo signo o síntoma que pueda indicar hemorragia (sangrado inusual o fácil formación de hematomas) [*ver Advertencias y Precauciones (5.2)*].

### **Mielosupresión**

Se debe advertir a los pacientes la posibilidad de que desarrollen bajo recuento de células sanguíneas y se les debe indicar que informen inmediatamente la aparición de fiebre, particularmente si parece estar asociada con cualquier posible infección [*ver Advertencias y Precauciones (5.1)*].

### **Retención de líquido**

Se debe informar a los pacientes la posibilidad de que desarrollen retención de líquido (inflamación, aumento de peso, tos seca, dolor de pecho al respirar o disnea) y que deben buscar atención médica inmediatamente si tales síntomas se presentan [*ver Advertencias y Precauciones (5.3)*].

### **Toxicidad embrio-fetal**

- Advertir a la mujer embarazada acerca del potencial riesgo para el feto [*ver Advertencias y Precauciones (5.9) y Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*].
- Advertir a las mujeres en edad fértil que eviten el embarazo, lo cual puede incluir el uso de un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con SPRYCEL y durante 30 días luego de la última dosis. Indicar a las mujeres que se comuniquen con su médico si quedan embarazadas, o si sospechan que están embarazadas, mientras están tomando SPRYCEL [*ver Advertencias y Precauciones (5.9) y Uso en Poblaciones Específicas (8.1, 8.3)*].

### **Lactancia**

- Advertir a las mujeres que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con SPRYCEL ni durante 2 semanas después de la última dosis [*ver Uso en Poblaciones Específicas (8.2)*].

## **Trastornos gastrointestinales**

Se debe informar a los pacientes la posibilidad de que se presenten náuseas, vómitos o diarrea con SPRYCEL. Si estos síntomas son molesto o persistente, deben buscar atención médica.

## **Dolor**

Se debe informar a los pacientes la posibilidad de que se presenten dolores de cabeza o dolores musculoesqueléticos con SPRYCEL. Si estos síntomas son molesto o persistente, deben buscar atención médica.

## **Fatiga**

Se debe informar a los pacientes la posibilidad de que sientan fatiga con SPRYCEL. Si este síntoma es molesto o persistente, deben buscar atención médica.

## **Erupción**

Se debe informar a los pacientes la posibilidad de que se presente erupción cutánea con SPRYCEL. Si este síntoma es molesto o persistente, deben buscar atención médica.

## **Lactosa**

Se debe informar a los pacientes que SPRYCEL contiene 135 mg de monohidrato de lactosa en una dosis diaria de 100 mg, y 189 mg de monohidrato de lactosa en una dosis diaria de 140 mg.

## **Dosis omitida**

Si el paciente omite una dosis de SPRYCEL, el paciente debe tomar la siguiente dosis programada a la hora habitual. El paciente no debe tomar dos dosis a la vez.

## **Sobredosis**

La experiencia de sobredosis de SPRYCEL en estudios clínicos se limita a casos aislados. Se informó la mayor sobredosis de 280 mg por día durante 1 semana en dos pacientes y ambos desarrollaron mielosupresión severa y hemorragia. Debido a que SPRYCEL está asociado a la mielosupresión severa [*ver Advertencias y Precauciones (5.1) y Reacciones Adversas (6.1)*], los pacientes que ingieran más de la dosificación recomendada deben supervisarse de cerca por si presentan mielosupresión y se les debe proporcionar el tratamiento complementario adecuado.

**Válido para Argentina:** Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

La sobredosis aguda en animales se asoció con la cardiotoxicidad. Entre la evidencia de cardiotoxicidad se observó necrosis ventricular y hemorragia valvular/ventricular/auricular en dosis únicas  $\geq 100$  mg/kg ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) en roedores. Hubo una tendencia a un aumento de presión arterial sistólica y diastólica en monos con dosis únicas de  $\geq 10$  mg/kg ( $120 \text{ mg/m}^2$ ).

**Válido para Argentina:**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.316

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. – Av. del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.

Información Médica: Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Disp. N° 13537-16

Fecha de la última revisión: 13-Dic-2016

Elaborado por:

AstraZeneca Pharmaceuticals LP  
4601 Highway 62 East  
Mt. Vernon, Indiana 47620 EEUU

Septiembre 2016