



"2010 Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **7 9 4 4**

BUENOS AIRES, **13 DIC 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021459-10-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SPRYCEL / DASATINIB, Forma farmacéutica y concentración: TABLETAS - COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20mg - 50mg - 70mg - 100mg; aprobada por Certificado N° 53.316.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

59



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº

7 9 4 4

Que a fojas 325 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada SPRYCEL / DASATINIB, aprobada por Certificado Nº 53.316 y Disposición Nº 6159/06, propiedad de la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., cuyos textos constan de fojas 188 a 228, 229 a 269 y 270 a 310.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6159/06 los prospectos autorizados por las fojas 188 a 228 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

7 9 4 4

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.316 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-021459-10-1

DISPOSICION N°

7 9 4 4

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **7944** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.316 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:
Nombre comercial / Genérico/s: SPRYCEL / DASATINIB, Forma farmacéutica y concentración: TABLETAS - COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20mg - 50mg - 70mg - 100mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6159/06.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-016023-06-0.-

5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6256/09.-	Prospectos de fs. 188 a 228, 229 a 269 y 270 a 310, corresponde desglosar de fs. 188 a 228.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2010 Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., Titular del Certificado de Autorización Nº 53.316 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de **13 DIC 2010** de

Expediente Nº 1-0047-0000-021459-10-1

DISPOSICIÓN Nº **7944**

js


DR. OTTO A. OBSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Proyecto de Prospecto

SPRYCEL®

(dasatinib) Tabletas/Comprimidos Recubiertos

Nota: Se han omitido secciones, subsecciones y/o tablas numeradas de la información completa sobre prescripción por no ser aplicables.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:	x 20 mg	x 50 mg	x 70 mg	x 100 mg
Dasatinib (como monohidrato)	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. La eficacia de SPRYCEL se basa en los índices de respuesta citogenética y respuesta molecular mayor [ver Estudios Clínicos (14.1)]. El ensayo se encuentra en curso y se requerirán datos adicionales para determinar el resultado a largo plazo.
- 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.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

[Handwritten signature]



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. No se ha investigado el efecto de suspender el tratamiento después de lograr una respuesta citogenética completa (complete cytogenetic response, CCyR).

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 ej., 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)*].

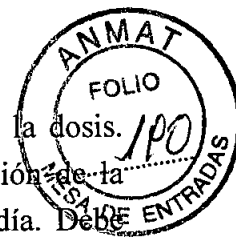
Inhibidores concomitantes potentes de CYP3A4: Los inhibidores de CYP3A4 (por ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib. El jugo de pomelo 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

Bristol-Myers/Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELEM PONT
Apoderada

2

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



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.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada



3



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

7944



Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Neutropenia y Trombocitopenia

LMC en Fase Crónica (dosis inicial de 100 mg una vez al día)	RAN* $<0,5 \times 10^9/L$ o Plaquetas $<50 \times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Interrumpir SPRYCEL hasta que RAN $\geq 1,0 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$. 2. Reanudar el tratamiento con SPRYCEL a la dosis inicial original si la recuperación ocurre en ≤ 7 días. 3. Si las plaquetas son $< 25 \times 10^9/L$ u ocurre recurrencia de RAN $< 0,5 \times 10^9/L$ durante > 7 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).
LMC en Fase Acelerada, LMC en Fase Blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 140 mg una vez al día)	RAN* $<0,5 \times 10^9/L$ o Plaquetas $<10 \times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspiración o biopsia de médula). 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, interrumpir SPRYCEL hasta que RAN $\geq 1,0 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$ y reanudar el tratamiento a la dosis inicial original. 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). 4. Si la citopenia está relacionada con la leucemia, considere un incremento gradual de la dosis hasta 180 mg una vez al día.

*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 inicial del evento.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



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). Su frecuencia es mayor en pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ que en los pacientes con LMC en fase crónica. En un estudio de optimización de la dosis en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib y con LMC en fase crónica, se informó mielosupresión de Grado 3 ó 4 con menos frecuencia en pacientes tratados con 100 mg una vez por día que en pacientes tratados con otros regímenes posológicos.

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 fue reversible y habitualmente manejada suspendiendo SPRYCEL temporalmente 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, ocurrieron hemorragias graves en el sistema nervioso central (SNC), incluso algunas fatales, en 1% de los pacientes que recibieron SPRYCEL. Se presentó hemorragia gastrointestinal grave, incluso algunas

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



fatales, en el 4% de los pacientes y generalmente requirieron interrumpir el tratamiento y transfusiones. Otros casos de hemorragia grave ocurrieron en el 2% de los pacientes. La mayoría de los eventos de sangrado estuvieron asociados con trombocitopenia grave.

Se excluyó a los pacientes de participar en los estudios clínicos iniciales de SPRYCEL si tomaban medicamentos inhibidores de la función plaquetaria o anticoagulantes. En ensayos subsiguientes, se permitió el uso concomitante de anticoagulantes, aspirina y fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) con SPRYCEL si el recuento de plaquetas fue >50.000-75.000 por microlitro. Se debe tener precaución con los pacientes deben tomar medicamentos que inhiben la función plaquetaria o anticoagulantes.

5.3 Retención de Líquido

SPRYCEL se asocia con la retención de líquido. En los ensayos clínicos, se informó retención de líquidos grave en el 10% de los pacientes como máximo. Se informaron casos de ascitis y edema generalizado en <1% de los pacientes. Se informó edema pulmonar grave en el 1% de los pacientes. Los pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de derrame pleural como disnea o tos seca deben ser evaluados mediante radiografía de tórax. El derrame pleural grave puede requerir toracocentesis y terapia de oxígeno. Los eventos de retención de líquidos generalmente se manejaron con medidas de atención complementaria que incluyen diuréticos o tratamientos cortos con esteroides. En los estudios de optimización de la dosis, se informaron eventos de retención de líquidos con menos frecuencia en el régimen de dosis de una vez por día que con los otros regímenes posológicos.

5.4 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 con LMC tratados con SPRYCEL en los estudios clínicos, se informó sobre prolongación del intervalo QTc como una reacción adversa en 15 pacientes. Veintidós pacientes (1%) experimentaron un QTcF >500 ms. En 865 pacientes con leucemia tratados con SPRYCEL en cinco estudios de fase 2 de segmento único, los cambios medios máximos del QTcF (IC superior del 90%) con respecto al nivel basal fueron de 7 ms a 13,4 ms.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



SPRYCEL debe administrarse con precaución a pacientes que tienen o que pueden desarrollar prolongación del intervalo QTc. Esto incluye los pacientes con hipocalcemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome de QT prolongado congénito, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos u otros productos medicinales que provoquen prolongación del intervalo QT, y tratamiento con dosis altas acumulativas de antraciclina. Debe corregirse la hipocalcemia o la hipomagnesemia antes de administrar SPRYCEL.

5.5 Insuficiencia Cardíaca Congestiva, Disfunción Ventricular Izquierda e Infarto de Miocardio

Se informaron reacciones adversas cardíacas en el 5,8% de 258 pacientes tratados con SPRYCEL, incluyendo 1,6% de los pacientes con miocardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción diastólica, infarto de miocardio fatal y disfunción ventricular izquierda. Se debe monitorear a los pacientes para detectar los signos o síntomas consistentes con la disfunción cardíaca y deben recibir el tratamiento adecuado.

5.6 Uso en el Embarazo

Embarazo Categoría D

SPRYCEL puede ocasionar daño al feto al ser administrado a una mujer embarazada. En estudios no clínicos, a concentraciones plasmáticas inferiores a las observadas en seres humanos que reciben dosis terapéuticas de dasatinib, se observó toxicidad embrio-fetal, incluyendo malformaciones esqueléticas, en ratas y conejos. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de SPRYCEL en mujeres embarazadas. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deben evitar quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con SPRYCEL [ver *Uso en Poblaciones Especiales (8.1)*].

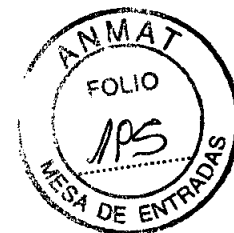
6 REACCIONES ADVERSAS

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)*].

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



- Retención de líquidos [ver Advertencias y Precauciones (5.3)].
- Prolongación del intervalo QT [ver Advertencias y Precauciones (5.4)].
- Insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda e infarto de miocardio [ver Advertencias y Precauciones (5.5)].

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 estudios clínicos que incluyeron 258 pacientes con LMC en fase crónica, recientemente diagnosticada, y en 2182 pacientes con LMC o LLA Ph+, con resistencia o intolerancia a imatinib. En el estudio de LMC en fase crónica, recientemente diagnosticada, la mediana de la duración del tratamiento fue de 18 meses; la mediana de la dosis diaria promedio fue de 99 mg.

En los ensayos clínicos sobre LMC o LLA Ph+ con resistencia o intolerancia al imatinib, los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 2 años (dosis inicial de 100 mg una vez al día, 140 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día, o 70 mg dos veces al día). Entre los pacientes con LMC en fase crónica y resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, la mediana de la duración del tratamiento con SPRYCEL 100 mg una vez al día fue de 24 meses (rango de 1 a 33 meses). La mediana de la duración del tratamiento con SPRYCEL 140 mg una vez al día fue de 15 meses (rango de 0,03 a 36 meses) para la LMC en fase acelerada, 3 meses (rango de 0,03 a 29 meses) para la LMC en fase mieloblástica, y 3 meses (rango de 0,1 a 10 meses) para la LMC en fase linfoblástica.

La mayoría de los pacientes tratados con SPRYCEL experimentaron reacciones adversas al fármaco en algún momento. En el estudio de LMC en fase crónica, recientemente diagnosticada, se discontinuó el uso del fármaco debido a las reacciones adversas al mismo en el 6% de los pacientes tratados con SPRYCEL. Entre los pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, los índices de discontinuación debido a reacción adversa fueron del 15% en la LMC en fase crónica, 16% en la LMC en fase acelerada, 15% en la LMC en fase mieloblástica, 8% en la LMC en fase linfoblástica, y 8% en la LLA Ph+. En un estudio de optimización de la dosis en pacientes con

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib y LMC en fase crónica, la tasa de interrupción debido a reacciones adversas fue inferior en pacientes tratados con 100 mg una vez por día que en pacientes tratados con otros regímenes posológicos (10% y respectivamente).

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en $\geq 10\%$ de los pacientes con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica incluyeron mielosupresión, eventos de retención de líquidos (derrame pleural, edema localizado superficial, edema generalizado), diarrea, cefalea, dolor musculoesquelético y erupción. Se informaron derrames pleurales en 31 pacientes (ver la Tabla 2).

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en $\geq 20\%$ de los pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib incluyeron mielosupresión, eventos de retención de líquidos, diarrea, cefalea, disnea, erupción cutánea, fatiga, náuseas y hemorragia.

Las reacciones adversas serias informadas con más frecuencia en pacientes con LMC en fase crónica, recientemente diagnosticada, incluyeron derrame pleural (2%), hemorragia (2%), insuficiencia cardíaca congestiva (1%) y pirexia (1%). Las reacciones adversas serias informadas con más frecuencia en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib incluyeron derrame pleural (11%), hemorragia gastrointestinal (4%), neutropenia febril (4%), disnea (3%), neumonía (3%), pirexia (3%), diarrea (3%), infección (2%), insuficiencia cardíaca congestiva/disfunción cardíaca (2%), derrame pericárdico (1%), y hemorragia del sistema nervioso central (1%).

6.1 Leucemia Mieloide Crónica (LMC)

Las reacciones adversas (excepto las anomalías 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 la Tabla 3 para pacientes con LMC con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

7944

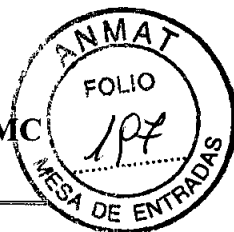


Tabla 2: Reacciones Adversas Informadas en $\geq 10\%$ de los Pacientes con LMC en Fase Crónica, Recientemente Diagnosticada

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	23	43	1	1
Derrame pleural	12	0	<1	0
Edema superficial localizado	10	36	0	<1
Edema generalizado	3	7	0	0
Insuficiencia cardíaca congestiva/ disfunción cardíaca ^a	2	1	<1	<1
Derrame pericárdico	2	<1	<1	0
Hipertensión pulmonar	1	0	0	0
Edema pulmonar	<1	0	0	0
Diarrea	18	19	<1	1
Cefalea	12	10	0	0
Dolor musculoesquelético	12	16	0	<1
Erupción ^b	11	17	0	1
Náuseas	9	21	0	0
Fatiga	8	11	<1	0
Mialgia	6	12	0	0
Hemorragia ^c	6	5	1	1
Sangrado gastrointestinal	2	<1	1	0
Otro sangrado ^d	5	5	0	1
Hemorragia del SNC	0	<1	0	<1
Vómitos	5	10	0	0
Inflamación muscular	4	19	0	<1

^a Incluye insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, disfunción diastólica, fracción de eyección disminuida y disfunción ventricular izquierda.

^b Incluye eritema, eritema multiforme, erupción, erupción generalizada, erupción macular, erupción papular, erupción pustulosa, descamación cutánea y erupción vesicular.

^c Reacción adversa de interés especial con una frecuencia <10%.

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

7944

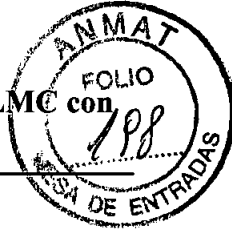


Tabla 3: Reacciones Adversas Informadas en $\geq 10\%$ de los Pacientes con LMC con Resistencia o Intolerancia a Tratamiento Previo con Imatinib

Término Preferido	100 mg una vez al día		140 mg una vez al día					
	Crónica (n=165)		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	Todos los Grados	Grados 3/4
Retención de líquidos	34	4	35	8	34	7	21	6
Edema superficial localizado	18	0	18	1	14	0	3	0
Derrame pleural	18	2	21	7	20	7	21	6
Edema generalizado	3	0	1	0	3	0	0	0
Derrame pericárdico	2	1	3	1	0	0	0	0
Insuficiencia cardíaca congestiva/ disfunción cardíaca ^a	0	0	0	0	4	0	0	0
Edema pulmonar	0	0	1	0	4	3	0	0
Cefaleas	33	1	27	1	18	1	15	3
Diarrea	27	2	31	3	20	5	18	0
Fatiga	24	2	19	2	20	1	9	3
Disnea	20	2	20	3	15	3	3	3
Dolor musculoesquelético	19	2	11	0	8	1	0	0
Náuseas	18	1	19	1	23	1	21	3
Erupción cutánea ^b	17	2	15	0	16	1	21	0
Mialgia	13	0	7	1	7	1	3	0
Artralgia	12	1	10	0	5	1	0	0
Infección (incluso bacteriana, viral, fúngica y no-específica)	12	1	10	6	14	7	9	0
Dolor abdominal	12	1	6	0	8	3	3	0
Hemorragia	11	1	26	8	19	9	24	9

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Tabla 3: Reacciones Adversas Informadas en $\geq 10\%$ de los Pacientes con LMC con Resistencia o Intolerancia a Tratamiento Previo con Imatinib

Término Preferido	100 mg una vez al día		140 mg una vez al día					
	Crónica (n=165)		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	Todos los Grados	Grados 3/4
Hemorragia gastrointestinal	2	1	8	6	9	7	9	3
Hemorragia en el sistema nervioso central	0	0	1	1	0	0	3	3
Vómitos	7	1	11	1	12	0	15	0
Pirexia	5	1	11	2	18	3	6	0
Neutropenia febril	1	1	4	4	12	12	12	12

^a Incluye disfunción ventricular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, miocardiopatía congestiva, disfunción diastólica, fracción de eyección disminuida, e insuficiencia ventricular.

^b 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 4 y 5). 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; 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)].

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Se informaron elevaciones de transaminasas o bilirrubina de Grado 3 ó 4 e hipocalcemia, hipocalcemia 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 anormalidades de laboratorio informadas en pacientes con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada se muestran en la Tabla 4. No hubo discontinuaciones del tratamiento con SPRYCEL en esta población de pacientes debido a los parámetros bioquímicos de laboratorio.

Tabla 4: Anormalidades de Laboratorio Grados 3/4 Según los CTC en Pacientes con LMC en Fase Crónica Recientemente Diagnosticada

	SPRYCEL (n=258)	Imatinib (n=258)
Porcentaje (%) de pacientes		
Parámetros hematológicos		
Neutropenia	22	20
Trombocitopenia	19	10
Anemia	11	7
Parámetros bioquímicos		
Hipofosfatemia	5	24
Hipocalcemia	0	2
Hipocalcemia	3	2
Transaminasa glutámica pirúvica sérica elevada (serum glutamic pyruvic transaminase, SGPT) (ALT)	<1	1
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 $> 3 - 10 \times$

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELEN PONT
Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

7944



Tabla 4: Anormalidades de Laboratorio Grados 3/4 Según los CTC en Pacientes con LMC en Fase Crónica Recientemente Diagnosticada

SPRYCEL (n=258)	Imatinib (n=258)
--------------------	---------------------

Porcentaje (%) de pacientes

LSN, Grado 4 >10 × LSN); SGOT o SGPT elevadas (Grado 3 >5–20 × LSN, Grado 4 >20 × 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).

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 5.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada

Tabla 5: 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	23	63	78	85
Anemia	13	47	74	52
Parámetros Bioquímicos				
Hipofosfatemia	10	13	12	18
Hipocalcemia	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); hipocalcemia (Grado 3 $< 3,0 - 2,5$ mmol/L, Grado 4 $< 2,5$ mmol/L).

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Addifo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



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 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 con más frecuencia incluyeron derrame pleural (11%), hemorragia gastrointestinal (7%), neutropenia febril (6%), infección (5%), pirexia (4%), neumonía (3%), diarrea (3%), náuseas (2%), vómitos (2%) y colitis (2%).

6.3 Datos Adicionales de los Ensayos Clínicos

Se informaron las siguientes reacciones adversas en pacientes de los estudios clínicos de SPRYCEL con una frecuencia de 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; <0,1% gastroenteropatía con pérdida de proteínas.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: 1%–<10% – astenia, dolor, dolor en el pecho, escalofríos; 0,1%–<1% – malestar general, intolerancia a la temperatura.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: 1%–<10% – prurito, 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 febril aguda, paniculitis, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada

16

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: 1%–<10% – tos, infiltración pulmonar, neumonitis, hipertensión pulmonar; 0,1%–<1% – asma, broncoespasmo; <0,1% – síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Trastornos del sistema nervioso: 1%–<10% – neuropatía (incluso neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia; 0,1%–<1% – amnesia, temblores, síncope; <0,1% – convulsiones, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, neuritis óptica.

Trastornos del sistema circulatorio y linfático: 1%–<10% – pancitopenia; <0,1% – aplasia pura de eritrocitos.

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

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

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; 0,1%–<1% – sepsis (incluso con resultados fatales).

Trastornos en el metabolismo y nutrición: 1%–<10% – anorexia, alteraciones en el apetito; 0,1%–<1% – hiperuricemia, hipoalbuminemia.

Trastornos cardíacos: 1%–<10% – arritmia (incluso taquicardia), palpitaciones; 0,1%–<1% – angina de pecho, cardiomegalia, pericarditis, arritmia ventricular (incluso taquicardia ventricular); <0,1% – cor pulmonale, miocarditis, síndrome coronario agudo.

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

Trastornos vasculares: 1%–<10% – enrojecimiento, hipertensión; <0,1%–<1% – hipotensión, tromboflebitis; <0,1% – livedo reticularis.

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

Trastornos mamarios y del sistema reproductivo: 0,1%–<1% – ginecomastia, menstruación irregular.

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

Trastornos del oído y el laberinto: 1%–<10% – acúfenos; 0,1%–<1% – vértigo.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELEN PONT
Apoderada

17

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

7944



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

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

Neoplasias, benignas, malignas y no especificadas: 0,1%–<1% – síndrome de lisis tumoral.

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

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.

Trastornos cardíacos: fibrilación auricular/aleteo auricular

Trastornos vasculares: trombosis/embolia (incluso embolia pulmonar, trombosis venosa profunda)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumopatía intersticial

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 estudio 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 $C_{máx}$ 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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

AS 18

7944



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 $C_{máx}$ 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 estudio 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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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 ej., famotidina y omeprazol) probablemente reduzca la exposición a dasatinib. En un estudio 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 $C_{máx}$ de dasatinib en un 61% y 63%, respectivamente. En un estudio 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 $C_{máx}$ 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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELEN PONT
Apoderada

19

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



2 horas después de la dosis de SPRYCEL) en lugar de los antagonistas H₂ 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 estudio de 54 sujetos sanos indican que la C_{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

Embarazo Categoría D

El SPRYCEL podría causar daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados de SPRYCEL en mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil deben estar al tanto del peligro potencial al feto y evitar quedar embarazadas. Si se usa SPRYCEL durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma SPRYCEL, debe ponderarse el daño potencial al feto.

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/m²/día] y conejos: 0,5 mg/kg/día [6 mg/m²/día]) provocaron toxicidades embriofetales. Estas dosis produjeron un AUC materno de 105 ng•hr/mL (0,3 veces el AUC humano en mujeres con una dosis de 70 mg dos veces por día) 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, clavícula),

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



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.

8.3 Madres Lactantes

Se desconoce si SPRYCEL se excreta en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna y debido a la potencialidad de reacciones adversas graves al SPRYCEL en lactantes, se debe decidir si se interrumpirá el amamantamiento o el uso del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

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

En el estudio de LMC en fase crónica, recientemente diagnosticada, 25 pacientes (10%) tenían 65 años de edad o más, y 7 pacientes (3%) tenían 75 años de edad o más. De los 2182 pacientes incluidos en los estudios clínicos de SPRYCEL con resistencia o intolerancia al tratamiento con imatinib, 547 (25%) tenían 65 años de edad o más, mientras que 105 (5%) tenían 75 años de edad o más. No se observaron diferencias en la eficacia en los pacientes de mayor o menor edad. En comparación con los pacientes menores de 65 años, es más probable que los pacientes de 65 años o más tengan toxicidad.

8.6 Disfunción Hepática

El efecto de la disfunción hepática sobre la farmacocinética del dasatinib se evaluó en voluntarios sanos con función hepática normal y en pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y grave (clase C de Child-Pugh). En comparación con voluntarios sanos con función hepática normal, los parámetros farmacocinéticos normalizados según la dosis disminuyeron en pacientes con 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.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

7944



8.7 Disfunción Renal

Actualmente no hay estudios clínicos con SPRYCEL en pacientes con disfunción renal. Menos del 4% de dasatinib y sus metabolitos se excretan por el riñón.

10 SOBREDOSIS

La experiencia de sobredosis de SPRYCEL en estudios clínicos se limita a casos aislados. Se informó sobre 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 ≥ 100 mg/kg (600 mg/m²) en roedores. Hubo una tendencia a un aumento de presión arterial sistólica y diastólica en monos con dosis únicas de ≥ 10 mg/kg (120 mg/m²).

11 DESCRIPCIÓN

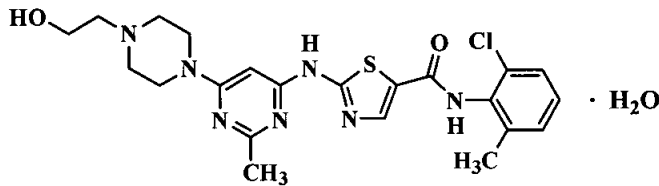
SPRYCEL (dasatinib) es un inhibidor de quinasa. El nombre químico de dasatinib es monohidrato de N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolecarboxamida. La fórmula molecular es C₂₂H₂₆ClN₇O₂S • H₂O,

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELEN PONT
Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



que corresponde a un peso de la fórmula de 506,02 (monohidrato). La base libre anhidra tiene un peso molecular de 488,01. Dasatinib tiene la siguiente estructura química:



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 β . 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 ($C_{m\acute{a}x}$) de dasatinib entre 0,5 y 6 horas ($T_{m\acute{a}x}$) después de la administración oral. Dasatinib muestra aumentos proporcionales a la

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELEN PONT
Apoderada

23

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

7944



dosis en el área bajo la curva (Area Under Curve, AUC) y características de eliminación lineal en el rango de dosis de 15 mg a 240 mg/día. La vida media terminal promedio general de dasatinib es de 3 a 5 horas.

Los datos de un estudio 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 [¹⁴C], 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.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELEM PONT
Apodefada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Efectos de la Edad y el Sexo

Los análisis farmacocinéticos de los datos demográficos indican que no hay efectos clínicamente relevantes de edad y sexo 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 $C_{m\acute{a}x}$ y AUC normalizados según la dosis de 47% y 8%, respectivamente. Los pacientes con disfunción hepática grave tuvieron una disminución en los valores de $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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

No se realizaron estudios carcinogénéticos con dasatinib.

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 bacterial *in vitro* (prueba Ames) y no fue genotóxico en un estudio de micronúcleo de rata *in vivo*.

Los efectos de dasatinib sobre la fertilidad masculina y femenina no han sido estudiados. Sin embargo, los resultados de los estudios de toxicidad de dosis repetida en especies múltiples indican el potencial de dasatinib para disminuir la función reproductiva y la fertilidad. Los efectos evidenciados en animales machos incluyeron 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.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

25

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. 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. 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).

La duración promedio del tratamiento fue de 14 meses para SPRYCEL y 14 meses para imatinib. 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.

Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 6.



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Tabla 6: Resultados de la Eficacia en Pacientes Recientemente Diagnosticados con LMC en Fase Crónica

	SPRYCEL (n=259)	Imatinib (n=260)	Valor P
Tasa de respuesta (IC del 95%)			
CCyR confirmada a los 12 meses ^a	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1–71,9)	P=0,007*
Respuesta molecular mayor ^b	52,1% (45,9–58,3)	33,8% (28,1–39,9)	p<0,0001*

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

^b 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.

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

IC = intervalo de confianza.

La mediana del tiempo hasta la CCyR confirmada fue de 3,1 meses en 199 pacientes que respondieron a SPRYCEL y de 5,6 meses en 177 pacientes que respondieron a imatinib. La mediana del tiempo hasta la MMR fue de 6,3 meses en 135 pacientes que respondieron a SPRYCEL y de 9,2 meses en 88 pacientes que respondieron a imatinib.

En el grupo de dasatinib, cinco pacientes tuvieron progresión a la fase acelerada o una crisis blástica, mientras que en el grupo de imatinib, nueve pacientes tuvieron progresión a la fase acelerada o a una crisis blástica.

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 estudio 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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

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 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+. La variable primaria de análisis 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

Estudio de optimización de dosis: Se realizó un estudio abierto y randomizado en pacientes con LMC en fase crónica para evaluar la eficacia y seguridad del SPRYCEL administrado una vez por día en comparación con el 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 estudio. El criterio primario de valoración 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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

28

dos veces por día, o 70 mg dos veces por día. La mediana de 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%]).

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 7 para pacientes con LMC en fase crónica que recibieron la dosis inicial recomendada de 100 mg una vez por día. Los resultados adicionales de eficacia en esta población de pacientes se describen debajo de la tabla. Los resultados para todos los pacientes con LMC en fase crónica, independientemente de la dosis (con una dosis inicial de 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), coincidieron con los de los pacientes tratados con 100 mg una vez por día.

Tabla 7: Eficacia del SPRYCEL en LMC en Fase Crónica Resistente o Intolerante a Imatinib

	100 mg una vez por día (n=167)
CHR ^a % (IC del 95%)	92% (86–95)
MCyR ^b % (IC del 95%)	63% (56–71)
CCyR % (IC del 95%)	50% (42–58)

^a CHR (respuesta confirmada después de 4 semanas): RGB (recuento de glóbulos blancos) \leq LSN (límite superior del rango normal) institucional, plaquetas $<450.000/\text{mm}^3$, 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.

^b La MCyR combina respuestas completas (0% metafases Ph+) y parciales ($>0\%$ –35%).

En el grupo de SPRYCEL 100 mg una vez por día, la mediana de tiempo hasta la MCyR fue de 2,9 meses (IC del 95%: [2,8–3,0]). Sobre la base de las estimaciones de Kaplan-Meier, 93% (IC del 95%: [88%–98%]) de los pacientes que habían logrado una MCyR mantuvieron la respuesta durante 18 meses. El índice estimado de sobrevida sin progresión y sobrevida general en todos los pacientes tratados con 100 mg una vez por día fue del 80% (IC del 95%: [73%–87%]) y 91% (IC del 95%: [86%–96%]), respectivamente, a los 2 años.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

7944



LMC en Fase Avanzada y LLA Ph+

Estudio de optimización de dosis: Se realizó un estudio 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 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 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.

La eficacia y la seguridad del SPRYCEL también se investigaron en pacientes con LLA Ph+ en un estudio randomizado (dosis inicial de 140 mg una vez por día o 70 mg dos veces por día) y un estudio de segmento único (dosis inicial de 70 mg dos veces por día). El criterio primario de valoración fue la MaHR. Estos estudios inscribieron un total de 130 pacientes. La mediana de duración del tratamiento fue de 3 meses.

En la Tabla 8 se presentan los índices de respuesta.

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada

Tabla 8: Eficacia del SPRYCEL en LMC en Fase Avanzada y en LLA Ph+ Resistente o Intolerante a Imatinib

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

^a 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 \leq LSN institucional, ANC $\geq 1000/\text{mm}^3$, plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$, sin blastos ni promielocitos en la sangre periférica, blastos en la médula ósea $\leq 5\%$, $< 5\%$ 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 $\geq 500/\text{mm}^3$ y $< 1000/\text{mm}^3$, o plaquetas $\geq 20.000/\text{mm}^3$ y $\leq 100.000/\text{mm}^3$.

^b 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 para los pacientes con LMC en fase acelerada, 1,9 meses para los pacientes con LMC en fase mieloblástica y 1,8 meses para los pacientes con LMC en fase linfoblástica.

En pacientes con LMC en fase mieloblástica, la mediana de duración de MaHR fue de 8 meses y de 9 meses 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 duración de la MaHR fue de 5 y 8 meses 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 duración de la MaHR fue de 4,6 meses. Las medianas de sobrevida 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 y 3,5 meses, respectivamente.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 MARÍA BELÉN PONT
 Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adolfo M. Marquez
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico



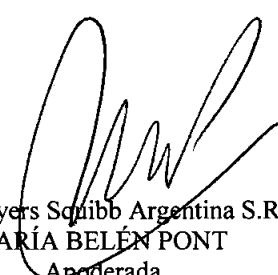
15 REFERENCIAS

1. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings (Prevención de exposiciones ocupacionales a los antineoplásicos y otros fármacos riesgosos en centros de atención médica). U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publicación No. 2004-165.
2. OSHA Technical Manual (Manual Técnico OSHA), TED 1-0.15A, Sección VI: Capítulo 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs (Control de la exposición ocupacional a fármacos riesgosos). OSHA, 1999, http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html.
3. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs (Pautas de ASHP para el manejo de fármacos riesgosos). *Am J Health-Syst Pharm.* (2006) 63:1172-1193.
4. Polovich M, White JM, Kelleher LO (eds). 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (Pautas y recomendaciones de quimioterapia y bioterapia para la práctica) (2da. edición) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

Las tabletas/comprimidos recubiertos de SPRYCEL están disponibles como se describe en la Tabla 9.


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada



Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



Tabla 9: 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

Se deben considerar los procedimientos para la manipulación y eliminación apropiada de los fármacos anticancerígenos. Se han publicado varias pautas sobre este tema [*ver Referencias (15)*].

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.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



17 INFORMACIÓN DE CONSEJOS PARA PACIENTES

17.1 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).

17.2 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.

17.3 Retención de líquido

Se debe informar a los pacientes la posibilidad de que desarrollen retención de líquido (inflamación, aumento de peso o disnea) y que deben buscar atención médica si tales síntomas se presentan.

17.4 Embarazo

Se debe informar a los pacientes la posibilidad de que dasatinib puede causar daños al feto cuando se lo administra a mujeres embarazadas. Se debe advertir a las mujeres que existe un riesgo potencial para el feto y que deben evitar quedar embarazadas. Si se usa SPRYCEL durante el embarazo, o bien si la paciente queda embarazada mientras es tratada con SPRYCEL, se debe informar a la paciente la posibilidad del potencial peligro para el feto [ver *Advertencias y Precauciones (5.6)*].

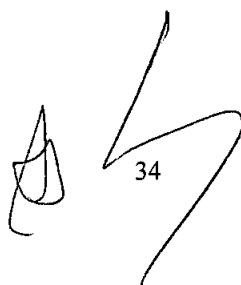
17.5 Trastornos gastrointestinales

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

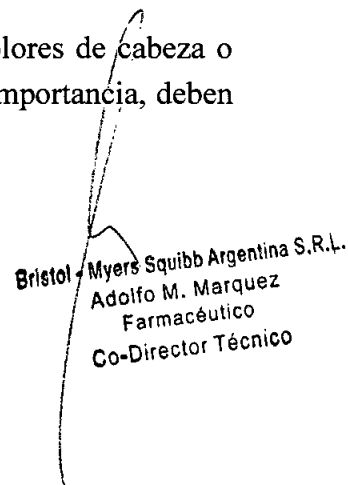
17.6 Dolor

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada



34



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

7944



17.7 Fatiga

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

17.8 Erupción

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

17.9 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.

17.10 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.

Válido para Argentina:

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – INDUSTRIA NORTEAMERICANA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.316

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. – Monroe 801 – 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°

Fecha de la última revisión:

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Información para el paciente

SPRYCEL® (dasatinib) **Tabletas/Comprimidos recubiertos**

Lea la Información para el paciente incluida con el medicamento SPRYCEL antes de comenzar a tomarlo y cada vez que renueve la receta. Es posible que exista información nueva. Esta información no sustituye la consulta con el médico acerca de su afección médica o su tratamiento.

¿Qué es SPRYCEL?

SPRYCEL® es un medicamento recetado que se utiliza para tratar adultos que tengan:

- leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) en fase crónica de diagnóstico reciente.
- LMC Ph+ y que ya no se beneficien o no toleren otros tratamientos, incluso con Gleevec® (imatinib mesilato).
- leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) y que ya no se beneficien o no toleren otros tratamientos.

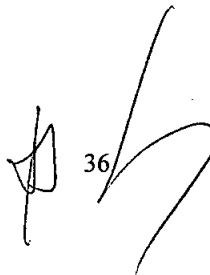
Se desconoce si SPRYCEL es seguro y efectivo para niños menores de 18 años.

¿Qué debería informarle a mi médico antes de tomar SPRYCEL?


Antes de tomar SPRYCEL, debe informar lo siguiente al médico:

- si tiene problemas relacionados con el sistema inmunitario
- si tiene problemas hepáticos
- si tiene problemas cardíacos
- si tiene intolerancia a la lactosa
- si tiene alguna otra afección

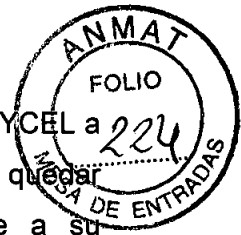
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada



36



Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



- si está embarazada o planifica quedar embarazada. La administración de SPRYCEL a una mujer embarazada puede dañar al feto. Las mujeres deben evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con SPRYCEL. Avise inmediatamente a su profesional de la salud si queda embarazada o planifica quedar embarazada.

- si está amamantando o planifica amamantar. No se sabe si SPRYCEL puede pasar a la leche materna o si puede dañar a su bebé. Usted y su médico deben decidir si usted tomará SPRYCEL o amamantará. No debe amamantar y tomar SPRYCEL al mismo tiempo.

Informe a su médico de todos los medicamentos que toma, incluyendo los medicamentos de venta bajo receta y los de venta libre, las vitaminas, los antiácidos y los suplementos de hierbas medicinales.

En particular, informe a su médico si toma alguno de los siguientes medicamentos:

- Los medicamentos que aumentan el nivel de SPRYCEL en su torrente sanguíneo, como:

ketoconazol	nefazodona
itraconazol	saquinavir
ritonavir	telitromicina
sulfato de atazanavir	eritromicina
indinavir	claritromicina
nelfinavir	

- Los medicamentos que disminuyen la cantidad de SPRYCEL en su torrente sanguíneo, como:

dexametasona	rifampicina
fenitoína	fenobarbital
carbamazepina	

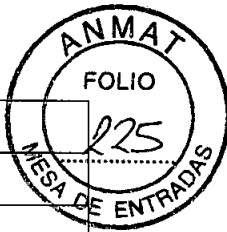
- SPRYCEL puede alterar los niveles en sangre de los siguientes medicamentos:

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELEN PONT
Apoderada

37

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

7944



ciclosporina	sirolimus
alfentanilo	tacrolimus
fentanilo	ergotamina
pimozida	

La absorción de SPRYCEL en el estómago es mejor en presencia del ácido estomacal. Debe evitar la toma de medicamentos que reducen la acidez estomacal, como:

cimetidina	pantoprazol sódico
famotidina	esomeprazol
ranitidina	rabeprazol
omeprazol	lansoprazol

Los medicamentos que neutralizan la acidez estomacal, como hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio, carbonato de calcio o carbonato de calcio y magnesio, pueden tomarse hasta 2 horas antes o 2 horas después de SPRYCEL.

Como el SPRYCEL puede causar hemorragias, informe a su médico si está tomando anticoagulantes tales como warfarina sódica o aspirina.

Sepa bien qué medicinas toma. Lleve una lista de sus medicamentos y muéstrésela a su médico cuando adquiera nuevos medicamentos.

¿Cómo debo tomar SPRYCEL?

Tome SPRYCEL exactamente como se lo indicó su médico.

- SPRYCEL puede tomarse con o sin las comidas. Trate de tomar SPRYCEL a la misma hora cada día.
- Tome el SPRYCEL entero. No rompa, corte ni triture los comprimidos.
- No beba jugo de pomelo mientras esté tomando SPRYCEL.
- **Su médico puede:**
 - **ajustar su dosis de SPRYCEL o**
 - **discontinuar temporalmente el tratamiento con SPRYCEL.**

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada

38

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



- **No debe cambiar su dosis ni dejar de tomar SPRYCEL sin consultar previamente a su médico.**
- **Si se olvida de tomar una dosis de SPRYCEL,** tome la próxima dosis programada en su horario habitual. No tome dos dosis al mismo tiempo. Comuníquese con su médico si no está seguro de qué hacer.
- **Si accidentalmente toma más de la dosis recetada de SPRYCEL,** llame inmediatamente a su médico o vaya a la sala de emergencias del hospital más cercano.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de SPRYCEL?

SPRYCEL puede causar efectos secundarios graves, entre los que se incluyen:

- **Recuentos sanguíneos bajos:** SPRYCEL puede producir recuentos bajos de glóbulos rojos (anemia), recuentos bajos de glóbulos blancos (neutropenia), y recuentos bajos de plaquetas (trombocitopenia). Durante el tratamiento con SPRYCEL, su médico controlará sus recuentos sanguíneos regularmente mediante análisis de sangre. Notifique inmediatamente a su médico si desarrolla fiebre o si presenta cualquier indicio de una infección mientras toma SPRYCEL.
- **Hemorragia:** SPRYCEL puede producir hemorragias graves que pueden causar la muerte. Comuníquese con su profesional de la salud inmediatamente si:
 - presenta hemorragias inusuales o aparición de hematomas en la piel
 - sus deposiciones son de color rojo brillante o similar al alquitrán
 - experimenta una disminución de su nivel de conciencia, o si tiene dolores de cabeza o cambios en el habla.
- **Su cuerpo puede retener demasiada cantidad de líquido (retención de líquidos):** En los casos más graves, el líquido puede acumularse en el revestimiento de los pulmones, en el saco que rodea al corazón o en la cavidad abdominal. Notifique inmediatamente a su médico si sufre cualquiera de estos síntomas durante el tratamiento de SPRYCEL:
 - hinchazón en todo el cuerpo
 - aumento de peso
 - falta de aire y tos.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada

39

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



- **Problemas cardíacos:** SPRYCEL puede provocar frecuencia cardíaca anormal, problemas cardíacos o un infarto. Su médico controlará sus niveles de potasio y magnesio en sangre y su función cardíaca.

Otros efectos secundarios comunes del tratamiento de SPRYCEL incluyen:

diarrea	cansancio
dolor de cabeza	vómitos
tos	dolores musculares
erupción en la piel	debilidad
fiebre	infecciones
náuseas	

Comuníquese a su profesional de la salud si sufre algún efecto secundario que lo incomode o que no desaparezca.

Estos no son todos los efectos secundarios que SPRYCEL puede provocar. Para obtener más información, consulte a su médico.

Comuníquese con el médico para que lo aconseje acerca de los efectos secundarios.

¿Cómo debo conservar SPRYCEL?

- Conserve las tabletas/comprimidos de SPRYCEL (dasatinib) a temperatura ambiente no mayor a 30° C.
- Consulte a su médico acerca de la forma adecuada de deshacerse de las tabletas/comprimidos de SPRYCEL que estén vencidos o que no haya utilizado.
- Las mujeres embarazadas no deben manipular tabletas/comprimidos de SPRYCEL triturados o partidos.
- **Mantenga SPRYCEL y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños y las mascotas.**

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada

40

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

7944



Información general de SPRYCEL

En algunos casos los medicamentos se recetan con fines distintos de los descriptos en el folleto de información para el paciente. No use SPRYCEL para una afección para la cual no se recetó. No les dé SPRYCEL a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted, ya que podría dañarlas.

El folleto de información para el paciente resume la información más importante sobre SPRYCEL. Si desea mayor información, hable con su médico.

¿Cuáles son los componentes de SPRYCEL?

Principio activo: dasatinib

Excipientes: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio. El recubrimiento de la tableta/comprimido está compuesto por hipromelosa, dióxido de titanio y polietilenglicol.

Este medicamento ha sido prescripto para su enfermedad en particular. No utilice SPRYCEL para otras enfermedades, ni se lo entregue a otra persona, aunque tenga los mismos síntomas que Ud. Puede provocarles un daño. Mantenga SPRYCEL y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños.

CONSULTE A SU MÉDICO

Fabricado por:
Bristol-Myers Squibb Company
4601 Highway 62 East
Mt. Vernon, Indiana 47620 EE.UU.

1248069A2

Octubre 2010

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Apoderada

41

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico