



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° : 13537

BUENOS AIRES, 13 DIC. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015042-16-2 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 rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SPRYCEL / DASATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DASATINIB 20 mg - 50 mg - 70 mg - 100 mg; 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 y Circular N° 4/13.

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

UP
4/1



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 13537

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada SPRYCEL/ DASATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DASATINIB 20 mg - 50 mg - 70 mg - 100 mg, aprobada por Certificado N° 53.316 y Disposición N° 6159/06, propiedad de la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., cuyos textos constan de fojas 134 a 241, para los prospectos, de fojas



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

DISPOSICIÓN N°

13537

243 a 257, para la información para el paciente y de fojas 259 a 282, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6159/06 los prospectos autorizados por las fojas 134 a 169, la información para el paciente autorizada por las fojas 243 a 247 y los rótulos autorizados por las fojas 259 a 266, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.316 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

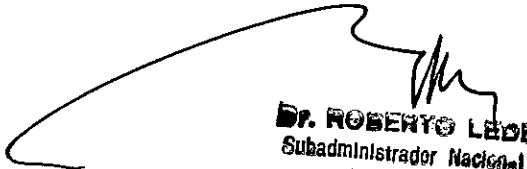
ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos; prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015042-16-2

DISPOSICIÓN N°

Jfs

13537


Dr. ROBERTO LEDESMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.7.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**13537** 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: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DASATINIB 20 mg - 50 mg - 70 mg - 100 mg.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, información para el paciente, rótulos.	Anexo de Disposición N° 11052/16.	Prospectos de fs. 134 a 241, corresponde desglosar de fs. 134 a 169. Información para el paciente de fs. 243 a 257, corresponde desglosar de fs. 243 a 247. Rótulos de fs. 259 a 282, corresponde desglosar de fs. 259 a 266.-



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

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

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. 2016**

Expediente Nº 1-0047-0000-015042-16-2

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

13537


Dr. ROBERTO LEIDE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

13537
13 DIC. 2016

Proyecto de prospecto

SPRYCEL® DASATINIB Tabletas/Comprimidos Recubiertos

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:	x 20 mg	x 50 mg	x 70 mg	x 100 mg
<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.

13537



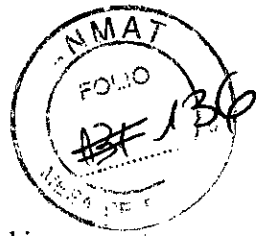
En los estudios clínicos, se continuó el tratamiento con SPRYCEL hasta que se observó una progresión de la enfermedad o hasta que ya no era tolerado por el paciente. Se desconoce el efecto de suspender el tratamiento sobre el resultado de la enfermedad a largo plazo después de lograr una respuesta citogenética (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

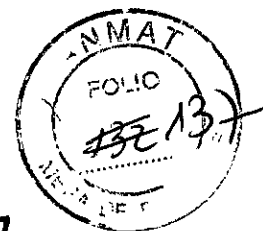
Mielosupresión

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* $<0,5 \times 10^9/L$ 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



13537

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.

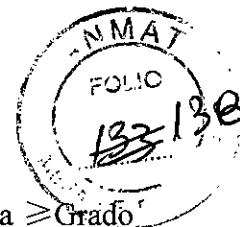
En pacientes con LMC en fase crónica, los recuentos completos de sangre deben realizarse cada 2 semanas durante 12 semanas, y a partir de entonces cada 3 meses, o según esté clínicamente indicado. En pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+, los recuentos completos de sangre deben realizarse semanalmente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

13537



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.

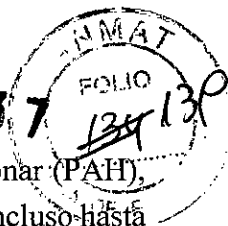
Evaluar prontamente a los pacientes que desarrollen síntomas de derrame pleural u otro tipo de retención de líquidos, tales como un nuevo cuadro o empeoramiento de disnea de esfuerzo o en reposo, dolor de pecho pleurítico o tos seca, por radiografía de tórax o imágenes de diagnóstico adicionales, según 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 toracocentesis 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

13537



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 antraciclina. Debe corregirse la hipocalcemia o la hipomagnesemia antes y durante la administración de SPRYCEL.

5.7 Reacciones Dermatológicas Severas

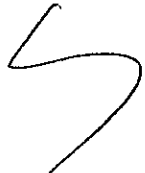
Se han reportado casos de reacciones dermatológicas mucocutáneas severas, incluido síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme, en pacientes tratados con SPRYCEL. Discontinuar el medicamento en forma permanente en pacientes que experimentan una reacción mucocutánea severa durante el tratamiento 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 Embrío-Fetal

6



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA SCIEGITTO
Apoderada



13537

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)



13537



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 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	<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 ^a	2	1	<1	<1
Edema pulmonar	1	0	0	0
Diarrea	22	23	1	1
Dolor musculoesquelético	14	17	0	<1
Erupción ^b	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 ^c	8	8	1	1
Sangrado gastrointestinal	2	2	1	0
Otro sangrado ^d	6	6	0	<1
Hemorragia del SNC	<1	<1	0	<1
Vómitos	5	12	0	0
Espasmos musculares	5	21	0	<1

13537



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

	Todos los grados		Grados 3/4	
	SPRYCEL (n=258)	Imatinib (n=258)	SPRYCEL (n=258)	Imatinib (n=258)
Término preferido	Porcentaje (%) de pacientes			
^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.			

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.

10

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 PAULA S.C. EGITTO
 Apoderada

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)

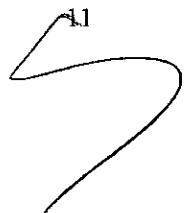
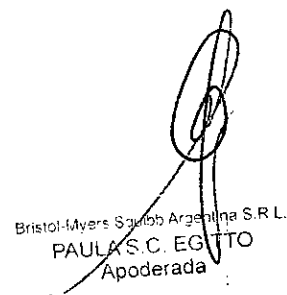
Término preferido	Seguimiento mínimo de 1 año		Seguimiento mínimo de 5 años	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
	Porcentaje (%) de pacientes			
Retención de líquido	19	1	38	5
Derrame pleural	10	0	28	3
Edema superficial localizado	9	0	14	0
Hipertensión pulmonar	1	0	5	1
Edema generalizado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

^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.

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.

11

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. EGITTO
Apoderada

13537



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 ^a	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

^a 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



13537

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)^a

Término preferido	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
	Porcentaje (%) de pacientes					
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

^a 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

Término Preferido	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
	Porcentaje (%) de Pacientes					
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 ^a	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 ^b	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

^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.



13537

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.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. EGITTO
Apoderada

13537

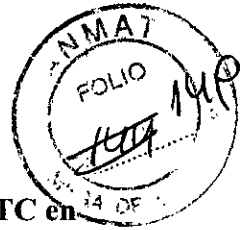


Tabla 7: Anormalidades de Laboratorio Grados 3/4 Según los CTC en Pacientes con LMC en Fase Crónica Recientemente Diagnosticada (seguimiento mínimo de 60 meses)

	SPRYCEL (n=258)	Imatinib (n=258)
Porcentaje (%) de pacientes		
Parámetros hematológicos		
Neutropenia	29	24
Trombocitopenia	22	14
Anemia	13	9
Parámetros bioquímicos		
Hipofosfatemia	7	31
Hipocalemia	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 $> 3 - 6 \times$ limite 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).

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	
	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 ≥ 25 – $<50 \times 10^9/L$, Grado 4 $<25 \times 10^9/L$); anemia (hemoglobina Grado 3 ≥ 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, fistula 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 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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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



13537

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 $C_{máx}$ 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 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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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.

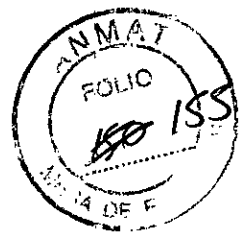
7.3 Fármacos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por dasatinib

Sustratos de CYP3A4: Los datos de una dosis única de un ensayo de 54 sujetos sanos indican que la $C_{máx}$ 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.

21

PAULA S. C. EGITTO
Apoderada

13537



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/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 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

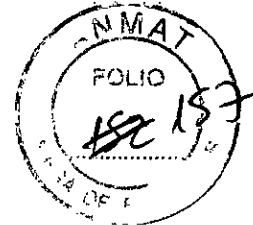
La seguridad y eficacia de SPRYCEL en pacientes menores de 18 años de edad no se ha establecido.

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. EGITTO
Apoderada

13537



más, y 123 (5%) tenían 75 años de edad o más. Aunque el perfil de seguridad de SPRYCEL en la población geriátrica fue similar al de la población más joven, los pacientes de 65 años o más tienen mayor probabilidad de experimentar las reacciones adversas comúnmente reportadas de fatiga, derrame pleural, diarrea, disnea, tos, hemorragia gastrointestinal inferior y alteración del apetito, y son más proclives a experimentar las reacciones adversas reportadas con menor frecuencia de distensión abdominal, mareos, derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edema pulmonar y descenso de peso, y deben ser monitoreados de cerca.

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.

8.7 Disfunción Renal

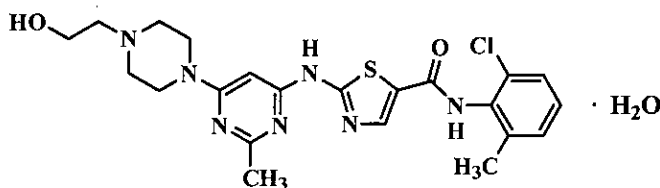
Actualmente no hay estudios clínicos con SPRYCEL en pacientes con disfunción renal. Menos del 4% de dasatinib y sus metabolitos se excretan por el riñón.

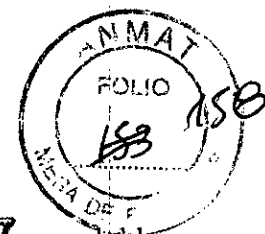
10 SOBREDOSIS

Por favor, dirigirse al final de este prospecto para encontrar la información en caso de Sobredosis.

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-hidroxiethyl)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolecarboxamida. La fórmula molecular es $C_{22}H_{26}ClN_7O_2S \cdot H_2O$, 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:





13577

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 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.

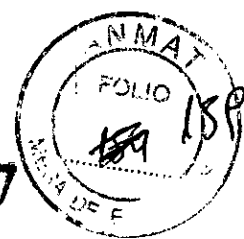
Los datos de un ensayo de 54 sujetos sanos que recibieron una dosis única de 100 mg de dasatinib 30 minutos después del consumo de un alimento con alto contenido de grasa mostraron un aumento del 14% en la AUC promedio de dasatinib. Los efectos alimentarios observados no fueron clínicamente relevantes.

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.

PAULA S. C. EGITTO
Apoderada

13537



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}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.

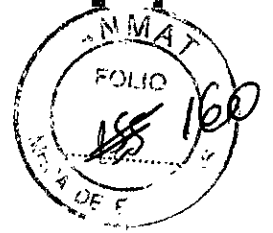
Efectos de la Edad y el Género

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.



13537

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 bacterial *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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. C. EGITTO
Apoderada

13537



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^a		
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^b		
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% (61,3–73,3)	50% (44,3–55,3) **

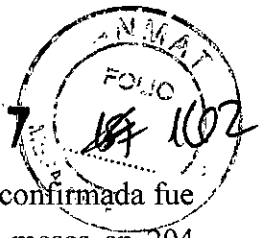
^a La CCyR confirmada se define como una CCyR observada en dos ocasiones consecutivas con un intervalo de al menos 28 días.

^b La respuesta molecular mayor (en cualquier momento) se definió como proporciones de BCR-ABL ≤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 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 (56%) pacientes (56%) tuvieron progresión a la fase acelerada o a una crisis blástica.

Las tasas de supervivencia 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 supervivencia 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

13537



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)^a

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

^a CHR (respuesta confirmada después de 4 semanas): RGB (recuento de glóbulos blancos) ≤ LSN (límite superior del rango normal) institucional, plaquetas <450.000/mm³, 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%).

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^a

	Período de seguimiento mínimo		
	2 años	5 años	7 años
Respuesta molecular mayor ^b % (n/N)			
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)

^a Resultados reportados en la dosis inicial recomendada de 100 mg una vez por día.

^b Criterios de respuesta molecular mayor: Definida como transcriptos 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.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAOLA S.C. EGITTO
Apoderada

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)	
MaHR ^a (IC del 95%)	66% (59-74)	28% (18-40)	42% (26-61)	38% (23-54)
CHR ^a (IC del 95%)	47% (40-56)	17% (10-28)	21% (9-39)	33% (19-49)
NEL ^a (IC del 95%)	19% (13-26)	11% (5-20)	21% (9-39)	5% (1-17)
MCyR ^b (IC del 95%)	39% (31-47)	28% (18-40)	52% (34-69)	70% (54-83)
CCyR (IC del 95%)	32% (25-40)	17% (10-28)	39% (23-58)	50% (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 ≤ LSN institucional, ANC ≥ 1000/mm³, plaquetas ≥ 100.000/mm³, 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/mm³ y < 1000/mm³, o plaquetas ≥ 20.000/mm³ y ≤ 100.000/mm³.

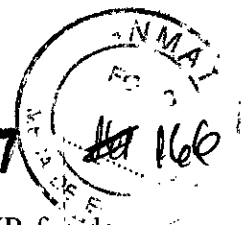
^b La MCyR combina las respuestas completas (0% metafase Ph+) y parciales (>0%-35%).

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 (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.



13537



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 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 4,0 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

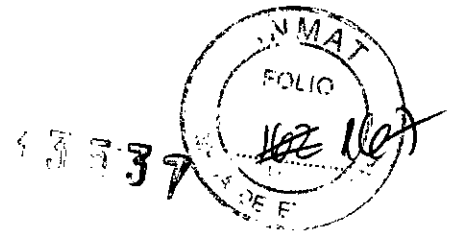
Concentración	Descripción	Tabletas/Comprimidos Recubiertos por Frasco
20 mg	Tableta/Comprimido recubierto redondo biconvexo, de color blanco a casi blanco, con la leyenda "BMS" inscrita en una de sus caras y "527" en la otra.	60
50 mg	Tableta/Comprimido recubierto ovalado biconvexo, de color blanco a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



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. EGITTO
Apoderada



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)*].

93537



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.

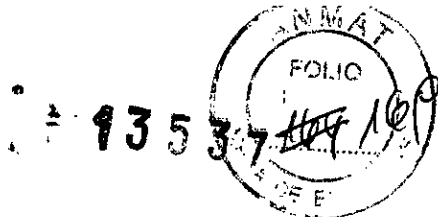
Dosis omitida

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.


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. EGITTO
Apoderada



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).

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°

Fecha de la última revisión:

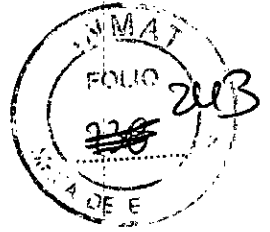
Elaborado por:

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

Septiembre 2016

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. EGITTO
Apoderada

13537



SPRYCEL®
DASATINIB
Tabletas/Comprimidos recubiertos

*Proyecto de Prospecto de Información para el
paciente*

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 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.

Antes de tomar SPRYCEL, informe a su médico sobre todas sus afecciones médicas, lo cual incluye:

- si tiene problemas relacionados con el sistema inmunitario
- si tiene problemas hepáticos
- si tiene problemas cardíacos, incluida una afección llamada síndrome de prolongación congénita del intervalo QT
- si tiene bajos niveles de potasio o magnesio en sangre
- si tiene intolerancia a la lactosa (azúcar de la leche)

1

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. EGITTO
Apoderada



- si está embarazada o planea quedar embarazada. SPRYCEL puede dañar a su bebé por nacer. Si usted es una mujer en edad fértil, debe usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante 30 días después de su última dosis de SPRYCEL. Avise inmediatamente a su médico si queda embarazada durante el tratamiento con SPRYCEL.
- si está amamantando o planifica amamantar. No se sabe si SPRYCEL pasa a la leche materna. Usted debe amamantar a su bebé durante el tratamiento ni durante 2 semanas después de su última dosis de SPRYCEL.

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. Si toma un antiácido, debe hacerlo 2 horas antes o 2 horas después de su dosis de SPRYCEL.

¿Cómo debo tomar SPRYCEL?

- Tome SPRYCEL exactamente como se lo indicó su médico.
- Su médico puede cambiar su dosis de SPRYCEL o discontinuar temporalmente el tratamiento con SPRYCEL. Usted no debe cambiar su dosis ni dejar de tomar SPRYCEL sin consultar previamente a su médico.
- Tome un (1) comprimido de SPRYCEL por día.
- SPRYCEL puede tomarse con o sin las comidas, por la mañana o por la noche.
- Tome el comprimido de SPRYCEL entero. No corte ni triture los comprimidos.
- No beba jugo de pomelo mientras esté tomando SPRYCEL.
- 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.

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.

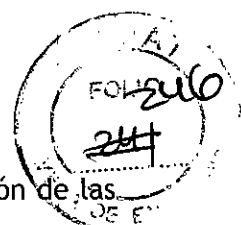
- Si toma más de la dosis recetada de SPRYCEL, llame inmediatamente a su médico o vaya a la sala de emergencias del hospital más cercano.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de SPRYCEL?

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

- **Recuentos sanguíneos bajos:** Los bajos recuentos sanguíneos son comunes con SPRYCEL y pueden resultar graves, entre ellos recuentos bajos de glóbulos rojos

- (anemia), recuentos bajos de glóbulos blancos (neutropenia), y recuentos bajos de plaquetas (trombocitopenia). Durante su 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.
- **Hemorragias:** SPRYCEL puede producir hemorragias graves que pueden causar la muerte. Comuníquese con su médico 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):**
La retención de líquidos es común con SRYCEL y a veces puede resultar grave. En los casos severos, 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 con SPRYCEL:
 - hinchazón en todo el cuerpo
 - aumento de peso
 - falta de aire y tos, en especial si esto ocurre con bajos niveles de actividad física o en reposo
 - dolor de pecho al respirar profundamente
 - **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.
 - **Hipertensión arterial pulmonar (PAH):** SPRYCEL puede causar un aumento de la presión arterial en los vasos sanguíneos del pulmón. La PAH se puede producir en cualquier momento durante su tratamiento con SPRYCEL. Su médico deberá controlar su corazón y sus pulmones antes y durante su tratamiento con SPRYCEL. Llame a su médico de inmediato si tiene falta de aliento, cansancio o inflamación en todo el cuerpo (retención de líquidos).
 - **Reacciones dérmicas graves:** SPRYCEL puede causar reacciones dérmicas que a veces pueden ser graves. Procure atención médica de inmediato si sufre una reacción dérmica acompañada de fiebre, dolor en la boca o garganta, o ampollamiento o descamación de la piel o la boca.



- **Síndrome de lisis tumoral (TLS):** El TLS es causado por la rápida destrucción de las células cancerígenas. Puede ocasionar insuficiencia renal y la necesidad de diálisis, una frecuencia cardíaca anormal. Su médico podrá realizarle análisis de sangre para verificar que no sufra TLS.

Los efectos secundarios de SPRYCEL que se consideran comunes incluyen:

- Diarrea
- Dolor de cabeza
- Cansancio
- Náuseas
- Falta de aliento
- Erupción cutánea
- Dolor muscular
- Fiebre

Comuníquese a su médico si sufre algún efecto secundario que lo incomode o que no desaparezca. Éstos no son todos los efectos secundarios que SPRYCEL puede provocar. Para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios, consulte a su médico.

¿Cómo debo conservar SPRYCEL?

- Conserve la tabletas/comprimidos de SPRYCEL (dasatinib) a temperatura ambiente no mayor a 30°C.
- Consulte a su médico o farmacéutico acerca de la forma adecuada de deshacerse 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.**

Información general sobre el uso seguro y efectivo de SPRYCEL

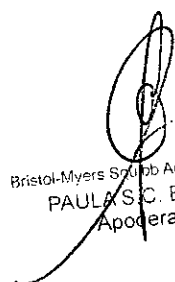
Los medicamentos a veces son recetados con fines distintos de los que figuran en un folleto de Información para el Paciente. No use SPRYCEL para una afección para la cual no se recetó. No les dé SPRYCEL a otras personas, incluso aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que podría hacerles daño. Puede pedirle a su médico o farmacéutico la información sobre SPRYCEL destinada a los profesionales médicos.

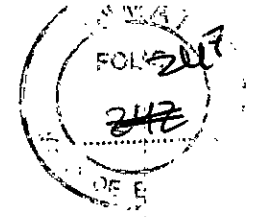
Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

¿Cuáles son los componentes de SPRYCEL?

Principio activo: dasatinib


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. EGITTO
Apoderada



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.

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

13537

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 53.316

Elaborado por:

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

Importado por: **BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.** - Av. del Libertador 77 / 101, piso 6º, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Teléfono: 0800 666 1179. Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica.

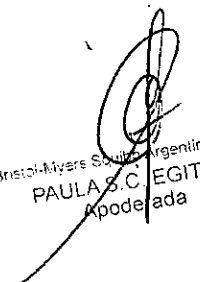
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Disp. N°

Fecha de última revisión:

5


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. EGITTO
Apoderada



13537

PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO

60 Tabletas/Comprimidos Recubiertos

SPRYCEL

DASATINIB 20 mg

Tabletas/Comprimidos recubiertos

Vía de Administración: Oral

20mg

No triture o corte las tabletas/comprimidos recubiertos.

Formula: Cada tableta/comprimido recubierto contiene 20 mg de dasatinib y excipientes c.s.p. 1 tableta/comprimido recubierto.

Posología, Contraindicaciones, Advertencias e Información Adicional: Ver inserto/prospecto/instructivo.

Almacenar las tabletas/comprimidos recubiertos a temperatura ambiente no mayor a 30°C. Venta bajo receta médica. Mantener este y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños.

ARGENTINA: Esp. Med. Aut. por el Ministerio de Salud, Cert. N° 53.316. Venta bajo receta archivada.

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile, Colombia y Perú.

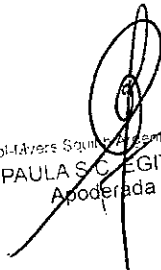
No utilizar si el sello interno de seguridad del envase está roto o falta.

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

Lote N°:

Fabr:

Exp:


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA SCIEGITTO
Apoderada



60 Tabletas/Comprimidos Recubiertos

SPRYCEL

DASATINIB 50 mg

Tabletas/Comprimidos recubiertos

Vía de Administración: Oral

50mg

No triture o corte las tabletas/comprimidos recubiertos.

Formula: Cada tableta/comprimido recubierto contiene 50 mg de dasatinib y excipientes c.s.p. 1 tableta/comprimido recubierto.

Posología, Contraindicaciones, Advertencias e Información Adicional: Ver inserto/prospecto/instructivo.

Almacenar las tabletas/comprimidos recubiertos a temperatura ambiente no mayor a 30°C. Venta bajo receta médica. Mantener este y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños.

ARGENTINA: Esp. Med. Aut. por el Ministerio de Salud, Cert. N° 53.316. Venta bajo receta archivada.

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile, Colombia y Perú.

No utilizar si el sello interno de seguridad del envase está roto o falta.

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

Lote N°:

Fabr:

Exp:


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA SCROGGITO
Apoderada

13537



60 Tabletas/Comprimidos Recubiertos

SPRYCEL

DASATINIB 70 mg

Tabletas/Comprimidos recubiertos

Vía de Administración: Oral

70mg

No triture o corte las tabletas/comprimidos recubiertos.

Formula: Cada tableta/comprimido recubierto contiene 70 mg de dasatinib y excipientes c.s.p. 1 tableta/comprimido recubierto.

Posología, Contraindicaciones, Advertencias e Información Adicional: Ver inserto/prospecto/instructivo.

Almacenar las tabletas/comprimidos recubiertos a temperatura ambiente no mayor a 30°C. Venta bajo receta médica. Mantener este y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños.

ARGENTINA: Esp. Med. Aut. por el Ministerio de Salud, Cert. N° 53.316. Venta bajo receta archivada.

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile, Colombia y Perú.

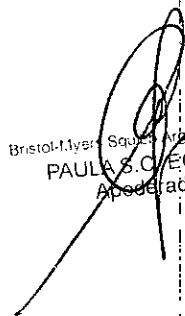
No utilizar si el sello interno de seguridad del envase está roto o falta.

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

Lote N°:

Fabr:

Exp:


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. C. EGITTO
Acreditada

13537

30 Tabletas/Comprimidos Recubiertos

SPRYCEL

DASATINIB 100 mg

Tabletas/Comprimidos recubiertos

Vía de Administración: Oral

100mg

No triture o corte las tabletas/comprimidos recubiertos.

Formula: Cada tableta/comprimido recubierto contiene 100 mg de dasatinib (como monohidrato); excipientes c.s.p. 1 tableta/comprimido recubierto.

Posología, Contraindicaciones, Advertencias e Información Adicional: Ver inserto/prospecto/instructivo.

Almacenar las tabletas/comprimidos recubiertos a temperatura ambiente no mayor a 30°C. Venta bajo receta médica. Mantener este y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños.

ARGENTINA: Esp. Med. Aut. por el Ministerio de Salud, Cert. N° 53.316. Venta bajo receta archivada.

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile, Colombia y Perú.

No utilizar si el sello interno de seguridad del envase está roto o falta.


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

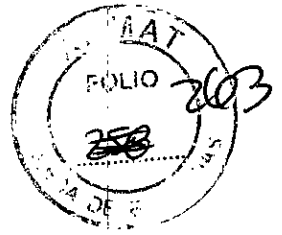
Lote N°:

Fabr:

Exp:

13537


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. EGITTO
Apoderada



PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO

793537

60 Tabletas/Comprimidos Recubiertos

SPRYCEL

DASATINIB 20 mg

Tabletas/Comprimidos recubiertos

Vía de Administración: Oral

20mg

No triture o corte las tabletas/comprimidos recubiertos.

Fórmula: Cada tableta/comprimido recubierto contiene: Dasatinib 20 mg, Excipientes: Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, Opadry blanco (hipromelosa, dióxido de titanio, polietilenglicol).

Almacenar las tabletas/comprimidos recubiertos a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

Posología, Contraindicaciones, Advertencias e Información Adicional: Ver inserto/prospecto/instructivo.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia.

Venta bajo receta médica. Mantener este y todos los medicamentos en su envase original y fuera del

alcance de los niños.

ARGENTINA: Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° 53.316. Venta bajo receta archivada. Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Consulte a su médico sobre los medicamentos que no deben ser administrados con SPRYCEL.

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica.

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile, Colombia y Perú.

No utilizar si los sellos de seguridad del estuche faltan o están rotos.

No utilizar si el sello interno de seguridad del envase está roto o falta.

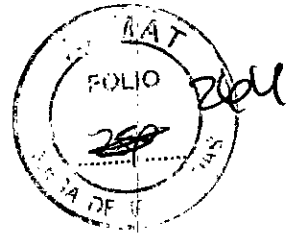
Fabricado por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 4601 Highway 62 East, Mt. Vernon, Indiana 47620 EEUU. Para: Bristol-Myers Squibb Company Princeton, New Jersey 08543 EEUU.

Lote:

Fabr.:

Exp.:

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. EGITTO
Apoderada



60 Tabletas/Comprimidos Recubiertos

SPRYCEL

DASATINIB 50 mg

Tabletas/Comprimidos recubiertos

Vía de Administración: Oral

50mg

No triture o corte las tabletas/comprimidos recubiertos.

Fórmula: Cada tableta/comprimido recubierto contiene: Dasatinib 50 mg, Excipientes: Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, Opadry blanco (hipromelosa, dióxido de titanio, polietilenglicol).

Almacenar las tabletas/comprimidos recubiertos a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

Posología, Contraindicaciones, Advertencias e Información Adicional: Ver inserto/prospecto/instructivo. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia.

Venta bajo receta médica. Mantener este y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños.

ARGENTINA: Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° 53.316. Venta bajo receta archivada. Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Consulte a su médico sobre los medicamentos que no deben ser administrados con SPRYCEL. Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica.

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile, Colombia y Perú.

No utilizar si los sellos de seguridad del estuche faltan o están rotos.

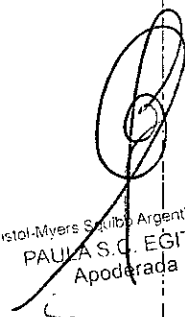
No utilizar si el sello interno de seguridad del envase está roto o falta.

Fabricado por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 4601 Highway 62 East, Mt. Vernon, Indiana 47620 EEUU. Para: Bristol-Myers Squibb Company Princeton, New Jersey 08543 EEUU.

Lote:

Fabr.:

Exp.:


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. EGITTO
Apoderada

60 Tabletas/Comprimidos Recubiertos

SPRYCEL

DASATINIB 70 mg

Tabletas/Comprimidos recubiertos

Vía de Administración: Oral

70mg

No triture o corte las tabletas/comprimidos recubiertos.

Fórmula: Cada tableta/comprimido recubierto contiene: Dasatinib 70 mg, Excipientes: Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, Opadry blanco (hipromelosa, dióxido de titanio, polietilenglicol).

Almacenar las tabletas/comprimidos recubiertos a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

Posología, Contraindicaciones, Advertencias e Información Adicional: Ver inserto/prospecto/instructivo.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia.

Venta bajo receta médica. Mantener este y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños.

ARGENTINA: Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° 53.316. Venta bajo receta archivada. Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Consulte a su médico sobre los medicamentos que no deben ser administrados con SPRYCEL. Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica.

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile, Colombia y Perú.

No utilizar si los sellos de seguridad del estuche faltan o están rotos.

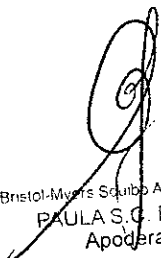
No utilizar si el sello interno de seguridad del envase está roto o falta.

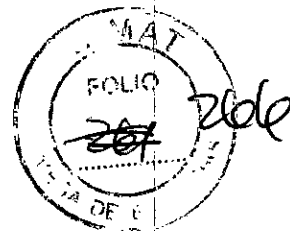
Fabricado por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 4601 Highway 62 East, Mt. Vernon, Indiana 47620 EEUU, Para: Bristol-Myers Squibb Company Princeton, New Jersey 08543 EEUU.

Lote:

Fabr.:

Exp.:


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. EGITTO
Apoderada



30 Tabletas/Comprimidos Recubiertos

SPRYCEL

DASATINIB 100 mg

Tabletas/Comprimidos recubiertos

Vía de Administración: Oral

100mg

No triture o corte las tabletas/comprimidos recubiertos.

Fórmula: Cada tableta/comprimido recubierto contiene: Dasatinib (como monohidrato) 100 mg;
Excipientes: Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, Opadry blanco (hipromelosa, dióxido de titanio, polietilenglicol).

Almacenar las tabletas/comprimidos recubiertos a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

Posología, Contraindicaciones, Advertencias e Información Adicional: Ver inserto/prospecto/instructivo.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia.

Venta bajo receta médica. Mantener este y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños.

ARGENTINA: Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° 53.316. Venta bajo receta archivada. Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Consulte a su médico sobre los medicamentos que no deben ser administrados con SPRYCEL. Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica.

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile, Colombia y Perú.

No utilizar si los sellos de seguridad del estuche faltan o están rotos.

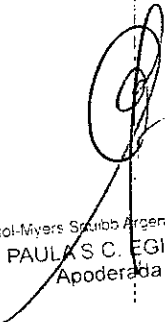
No utilizar si el sello interno de seguridad del envase está roto o falta.

Fabricado por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 4601 Highway 62 East, Mt. Vernon, Indiana 47620 EEUU. Para: Bristol-Myers Squibb Company Princeton, New Jersey 08543 EEUU.

Lote:

Fabr.:

Exp.:


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. C. EGITTO
Apoderada