



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

DISPOSICIÓN Nº

**0 8 2 9**

BUENOS AIRES **28** ENE 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-004385-13-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO DOSA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SPRYTINIB 20 - 50 - 70 - 100 / DASATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 20 mg - 50 mg - 70 mg - 100 mg, aprobada por Certificado Nº 56.468.

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 Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



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

DISPOSICIÓN N° 0829

Que a fojas 213 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada SPRYTINIB 20 - 50 - 70 - 100 / DASATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 20 mg - 50 mg - 70 mg - 100 mg, aprobada por Certificado N° 56.468 y Disposición N° 6845/11, propiedad de la firma LABORATORIO DOSA S.A., cuyos textos constan de fojas 69 a 149.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6845/11 los prospectos autorizados por las fojas 69 a 95, 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



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

DISPOSICIÓN N°

0829

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.468 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004385-13-4

DISPOSICIÓN N°

js

0829

Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



*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°...**0829**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.468 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO DOSA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SPRYTINIB 20 - 50 - 70 - 100 / DASATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 20 mg - 50 mg - 70 mg - 100 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6845/11.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-023454-10-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6845/11.-	Prospectos de fs. 69 a 149, corresponde desglosar de fs. 69 a 95.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO DOSA S.A., Titular del Certificado de



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

Autorización N° 56.468 en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
días **28 ENE 2014**, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-004385-13-4

DISPOSICIÓN N°

js

**0829**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



0829

### PROYECTO DE PROSPECTO

SPRYTINIB 20

Dasatinib 20mg

SPRYTINIB 50

Dasatinib 50mg

SPRYTINIB 70

Dasatinib 70mg

SPRYTINIB 100

Dasatinib 100mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Cada Comprimido recubierto de SPRYTINIB 20 contiene:

Dasatinib (Como monohidrato) 20mg

Excipientes: Celulosa Microcristalina pH 102; Lactosa Monohidrato; Lauril Sulfato de Sódio; Almidón Glicolato de Sódio; Povidona K-30; Croscarmelosa Sódica; Estearato de Magnesio; Opadry II White c.s.p.

Cada Comprimido recubierto de SPRYTINIB 50 contiene:

Dasatinib (Como monohidrato) 50mg

Excipientes: Celulosa Microcristalina pH 102; Lactosa Monohidrato; Lauril Sulfato de Sódio; Almidón Glicolato de Sódio; Povidona K-30; Croscarmelosa Sódica; Estearato de Magnesio; Opadry II White; Indigo Carmín (Azul N°2) c.s.p.

Cada Comprimido recubierto de SPRYTINIB 70 contiene:

Dasatinib (Como monohidrato) 70mg

Excipientes: Celulosa Microcristalina pH 102; Lactosa Monohidrato; Lauril Sulfato de Sódio; Almidón Glicolato de Sódio; Povidona K-30; Croscarmelosa Sódica; Estearato de Magnesio; Opadry II White; Amarillo de Quinolona c.s.p.

Laboratorio  S.A.

Maria Cecilia T...  
Farmacéutica...  
Directora Técnica

d

Cada Comprimido recubierto de SPRYTINIB 100 contiene:

0829



Dasatinib (Como monohidrato) 100mg

Excipientes: Celulosa Microcristalina pH 102; Lactosa Monohidrato; Lauril Sulfato de Sódio; Almidón Glicolato de Sódio; Povidona K-30; Croscaramelosa Sódica; Estearato de Magnesio; Opadry II White; c.s.p.

### Indicaciones terapêuticas

SPRYTINIB está indicado para el tratamiento de adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el Imatinib Mesilato.

SPRYTINIB está indicado para el tratamiento de adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) en fase crónica de diagnóstico reciente. La eficacia de SPRYCEL se basa en los índices de respuesta citogenética y respuesta molecular mayor. El ensayo se encuentra en curso y se requerirán datos adicionales para determinar el resultado a largo plazo.

SPRYTINIB está además indicado para el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfoide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

### Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con leucemia.

#### Posología

La dosis de inicio recomendada para LMC en fase crónica es de 100 mg de dasatinib una vez al día, administrada por vía oral.

La dosis de inicio recomendada para LMC en fase acelerada, crisis blástica mieloide o linfoide (fases avanzadas) o en LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) es de 140 mg una vez al día administrada por vía oral (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

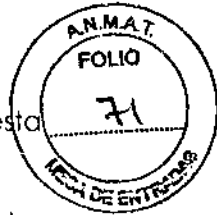
#### Duración del tratamiento

En ensayos clínicos, el tratamiento con DASATINIB se continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ya no se tolerara por el paciente. No se ha investigado el

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Cerzo  
Firma: 153  
Director Técnico

5



efecto de la interrupción del tratamiento después de conseguirse una respuesta citogenética completa (RCyC).

Para alcanzar la dosis recomendada, SPRYTINIB está disponible como comprimidos recubiertos de 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg. Se recomienda el incremento o la reducción de la dosis en base a la respuesta del paciente y a la tolerabilidad.


#### *Escalado de dosis*

En ensayos clínicos de pacientes adultos con LMC y LLA Ph+, se permitió un aumento gradual de la dosis a 140 mg una vez al día (LMC en fase crónica) o 180 mg una vez al día (LMC en fases avanzadas o LLA Ph+) en pacientes que no alcanzaron una respuesta hematológica o citogenética a las dosis recomendadas de inicio.

Ajustes de la dosis por reacciones adversas

#### *Mielosupresión*

En los ensayos 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.

  
Laboratorio DOSA S.A.  
María Cecilia Trizo  
FOLIO N° 13.153  
LABORATORIO TECNICO



**Tabla 1: Ajustes de la dosis por neutropenia y trombocitopenia**

<p>LMC en fase crónica (dosis inicial de 100 mg, una vez al día)</p>	<p>RAN &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l y/o plaquetas &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interrumpir el tratamiento hasta que RAN ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l y plaquetas ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Reanudar el tratamiento a la dosis inicial original si la recuperación ocurre en 7 días.</li> <li>3. Si las plaquetas &lt; 25 x 10<sup>9</sup>/l u ocurre recurrencia de RAN &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l durante &gt; 7 días, debe repetirse el paso 1 y reanudarse el tratamiento a una dosis reducida de 80 mg una vez al día para el segundo episodio. Para el tercer episodio, reducir adicionalmente la dosis de 50 mg una vez al día (para pacientes recientemente diagnosticados) o descontinuar el tratamiento (para pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo, incluyendo Imatinib)</li> </ol>
<p>LMC en fase acelerada. LMC en fase Blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 140 mg, una vez al día)</p>	<p>RAN &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l Plaquetas &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la Leucemia (aspiración o biopsia de médula)</li> <li>2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender el tratamiento hasta recuperación del RAN ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l y plaquetas ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l y reanudar a la dosis inicial original.</li> <li>3. Si hay recurrencia de citopenia, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento a una dosis reducida de 100mg una vez al día (segundo episodio) u 80mg una vez al día (tercer episodio).</li> <li>4. Si la citopenia está relacionada con la leucemia, valorar aumentar la dosis a 180 mg una vez al día.</li> </ol>

RAN: recuento absoluto de neutrófilos


 Laboratorios DORA S.A.

 M. Cecilia Terzo  
 Farmacéutica  
 Director Técnico

### *Reacciones adversas no hematológicas*

Si se desarrolla una reacción adversa grave no hematológica con dasatinib, el tratamiento debe interrumpirse hasta que se haya resuelto o mejorado el evento. A partir de ese momento se puede recomenzar el tratamiento de manera apropiada con una dosis reducida que depende de la gravedad inicial del evento.

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de DASATINIB en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles (ver Propiedades farmacodinámicas).

### *Pacientes de edad avanzada*

No se han observado diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes relacionadas con la edad en estos pacientes. No es necesaria ninguna recomendación de dosis específica en los pacientes de edad avanzada.

### *Insuficiencia hepática*

Los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada. Sin embargo, SPRYTINIB debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (Ver Secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas).

### *Insuficiencia renal*

No se han realizado ensayos clínicos con DASATINIB en pacientes con función renal reducida (en los ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con una concentración de creatinina sérica > 1,5 veces el límite superior del rango de normalidad). Como el aclaramiento renal de dasatinib y sus metabolitos representa < 4%, en pacientes con insuficiencia renal no se espera una disminución del aclaramiento corporal total.

### *Forma de administración*

SPRYTINIB debe ser administrado por vía oral.

Los comprimidos no deben aplastarse ni fraccionarse para minimizar el riesgo de exposición dérmica, deben tragarse enteros. Los comprimidos pueden tomarse con o sin comida y deben tomarse sistemáticamente o por la mañana o por la noche.

Laboratorio ROSA S.A.  
Mesa, Colombia  
Parque Industrial 1153  
Calle 153

d

## Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

## Advertencias y precauciones especiales de empleo

### *Interacciones clínicamente relevantes*

Dasatinib es un sustrato y un inhibidor del citocromo P450 (CYP) 3A4. Por tanto, existe la posibilidad de interacción con otros medicamentos administrados simultáneamente, que se metabolizan fundamentalmente por CYP3A4 o que modulan su actividad (Ver: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

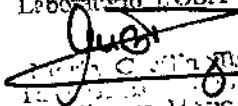
El uso concomitante de dasatinib y medicamentos que inhiban de forma potente el CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina) puede aumentar la exposición a dasatinib. Por tanto, no se recomienda la coadministración de inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que reciben dasatinib (ver: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

El uso concomitante de dasatinib con medicamentos inductores de CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o medicamentos a base de plantas que contienen *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a dasatinib, incrementando potencialmente el riesgo de fracaso terapéutico. Por lo tanto, en pacientes que reciben dasatinib, deberá optarse por la coadministración con medicamentos alternativos con menor capacidad de inducción de CYP3A4 (ver: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

El uso concomitante de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática del sustrato de CYP3A4. Por tanto, se debe garantizar precaución cuando se coadministre dasatinib con sustratos de CYP3A4 de margen terapéutico estrecho como astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridilo o alcaloides del cornezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina) (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

El uso concomitante de dasatinib y antagonistas de la histamina tipo 2 (H2) (p. ej., famotidina), o los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol) o hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio puede reducir la exposición a dasatinib. Por tanto, no se recomienda la utilización de los antagonistas-H2 o inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, pueden administrarse productos con hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio hasta 2 horas antes o 2 horas después de la administración de dasatinib (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Laboratorio FOSA S.A.

  
Juan Carlos  
Director Técnico

### Poblaciones especiales

Basado en los hallazgos de un estudio farmacocinético a dosis única, los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis de inicio recomendada (ver: Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas). Debido a las limitaciones de este estudio clínico, se recomienda precaución al administrar SPRYTINIB a pacientes con insuficiencia hepática (ver: Posología y forma de administración).

### Reacciones adversas importantes

#### *Mielosupresión*

El tratamiento con dasatinib se asocia a anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC en fases avanzadas o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica. Deberán realizarse hemogramas completos cada semana durante los 2 primeros meses, y posteriormente cada mes o con la frecuencia que le sea indicada clínicamente. En general, la mielosupresión fue reversible y normalmente se controló interrumpiendo temporalmente la administración de dasatinib o reduciendo la dosis (Ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Reacciones adversas).

En un ensayo de Fase III de optimización de la dosis en pacientes con LMC en fase crónica, se detectó mielosupresión grado 3 ó 4 con más frecuencia en los pacientes tratados con 70 mg dos veces al día que en los pacientes tratados con 100 mg una vez al día.

#### *Eventos relacionados con sangrado*

Además de usar trombocitopenia en sujetos humanos, Dasatinib generó disfunción plaquetaria in vitro. En todos los estudios clínicos ocurrieron hemorragias graves en el sistema nervioso central (SNC), incluso algunas fatales, en 1% de los pacientes que recibieron el tratamiento. Se presentó hemorragia gastrointestinal grave, incluso algunas fatales, en el 4% de los pacientes y generalmente requirieron interrumpir el tratamiento, y transfusiones. Otros casos de hemorragia grave ocurrieron en el 2% de los pacientes. La mayoría de los eventos de sangrado estuvieron asociados con trombocitopenia grave.

Se excluyó a los pacientes de participar en los estudios clínicos iniciales del tratamiento si tomaban medicamentos inhibidores de la función plaquetaria o anticoagulantes, aspirina y fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) con Dasatinib si el recuento de

Laboratorio ~~INSA S.A.~~  
~~Av. ...~~  
~~...~~  
Director Técnico

d

plaquetas fue de >50.000-75.000 por microlitro. Se debe tener precaución si los pacientes deben tomar medicamentos que inhiben la función plaquetaria o anticoagulantea.

#### Retención de líquido

Dasatinib se asocia con retención de líquidos. En todos los ensayos clínicos, se informó de una retención grado 3 ó 4 en el 10% de los pacientes, e incluyó derrames pleural y pericárdico grado 3 ó 4 en el 7% y el 1% de los pacientes respectivamente. En < 1% de los pacientes se notificó ascitis y edema generalizado grado 3 ó 4. En el 1% de los pacientes se presentó edema pulmonar grado 3 ó 4.

Los pacientes que desarrollen síntomas tales como disnea o tos seca que sugieran derrame pleural, deberán ser evaluados por radiografía de tórax. Los derrames pleurales graves pueden requerir toracocentesis y oxigenoterapia. La retención de líquidos se trató normalmente con medidas de apoyo que incluyeron la administración de diuréticos y tratamientos cortos con esteroides. A pesar de que el perfil de seguridad de DASATINIB en la población de edad avanzada fue similar al de la población joven, los pacientes con 65 años o más tienen mayor probabilidad de experimentar episodios de retención de líquidos y de disnea y deben ser monitorizados cuidadosamente. La retención de líquidos se notificó menos frecuentemente en pacientes tratados con una pauta posológica de una vez al día comparados con pautas de dos veces al día en dos ensayos de fase III de optimización de dosis (ver: Reacciones adversas).

#### Prolongación de QT

Los datos *in vitro* sugieren que dasatinib tiene capacidad de prolongar la repolarización cardíaca ventricular (intervalo QT) (ver Datos preclínicos sobre seguridad). En ensayos clínicos de fase II en 865 pacientes con leucemia, tratados con dasatinib, el cambio medio del intervalo QTc respecto a los valores basales, aplicando el método de Fridericia (QTcF) fue de 4-6 mseg, con un límite superior en el intervalo de confianza del 95% < 7 mseg (ver: Reacciones adversas). De los 2.182 pacientes que recibieron dasatinib en los ensayos clínicos, 14 (< 1%) pacientes presentaron prolongación QTc como una reacción adversa.

Veintiún pacientes (1%) tuvieron un QTcF > 500 mseg. Dasatinib debe administrarse con precaución en pacientes que tengan o puedan desarrollar prolongación del QTc. Esto incluye pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome congénito de QT largo, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que induzcan prolongación de QT y pacientes en tratamiento con dosis

Laboratorio TCSA S.A.  
M...  
Pan...  
Director Técnico

0829

A.N.M.A.T.

Refoliado N°

77



altas acumulativas de antraciclinas. La hipopotasemia o hipomagnesemia debe corregirse antes de la administración de dasatinib.

En los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes con enfermedades cardiovasculares importantes o no controladas.

### Lactosa

Este medicamento contiene lactosa monohidrato en la dosis diaria de todas las presentaciones. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.**

#### Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib.

Los estudios *in vitro* indican que dasatinib es un sustrato de CYP3A4. El uso simultáneo de dasatinib con medicamentos que pueden inhibir el CYP3A4 (p.ej.: ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina) puede aumentar la exposición a dasatinib. Por tanto, en pacientes que reciban dasatinib, no se recomienda la administración sistémica de inhibidores potentes de CYP3A4.

En base a los estudios *in vitro*, a concentraciones clínicamente relevantes, la unión de dasatinib a las proteínas plasmáticas es del 96% aproximadamente. No se han realizado estudios para evaluar la interacción de dasatinib con otros medicamentos que se unan a proteínas. Se desconoce el potencial de desplazamiento y su importancia clínica.

Principios activos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de dasatinib. Cuando se administró dasatinib durante 8 días por la tarde en combinación con 600 mg de rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, el AUC de dasatinib disminuyó en un 82%. Otros medicamentos que inducen la actividad de CYP3A4 (p.ej.: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o medicamentos a base de plantas que contengan *Hypericum perforatum*, también conocida como Hierba de San Juan) pueden también aumentar el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de dasatinib. Por lo tanto, no se recomienda el uso simultáneo de inductores potentes de CYP3A4 con dasatinib. En pacientes en los que estén indicados la rifampicina u otros inductores de CYP3A4, deben usarse medicamentos alternativos con menor potencial de inducción enzimática.

#### *Antagonistas de receptores histamina-2 e inhibidores de la bomba de protones*

Laboratorio POSA S.A.

Director Técnico

d



Es probable que la supresión a largo plazo de la secreción de ácido gástrico por antagonistas-H2 o inhibidores de la bomba de protones (p. ej., famotidina y omeprazol) reduzca la exposición a dasatinib.

En un ensayo de dosis única en sujetos sanos, la administración de famotidina 10 horas antes de una dosis única de DASATINIB redujo la exposición a dasatinib en un 61%. Debe valorarse el uso de antiácidos en lugar de los antagonistas-H2 o los inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciban tratamiento con SPRYTINIB (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### Antiácidos

Los datos preclínicos demuestran que la solubilidad de dasatinib es pH-dependiente. En sujetos sanos, el uso simultáneo de antiácidos con hidróxido de aluminio/magnesio y DASATINIB redujo el AUC de una dosis única de DASATINIB un 55% y la C<sub>máx</sub> un 58%. Sin embargo, cuando los antiácidos se administraron 2 horas antes de una dosis única de DASATINIB, no se observaron cambios relevantes en la concentración o la exposición a dasatinib. Así pues, los antiácidos deben administrarse hasta 2 horas antes o 2 horas después de Sprytinib (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).


Principios activos cuya concentración plasmática puede verse alterada por dasatinib .

El uso concomitante de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la exposición al sustrato de CYP3A4. En un ensayo en sujetos sanos, una dosis única de 100 mg de dasatinib aumentó el AUC y la C<sub>máx</sub> de la simvastatina, un sustrato conocido de CYP3A4 un 20% y 37% respectivamente. No puede excluirse que el efecto sea superior después de dosis múltiples de dasatinib. Por tanto, los sustratos de CYP3A4 con margen terapéutico estrecho (p. ej., astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides del cornezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina)) deben administrarse con precaución en pacientes que están recibiendo dasatinib (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

La información *in vitro* indica un riesgo potencial de interacción con sustratos CYP2C8, tales como glitazonas.

#### **Insuficiencia Cardíaca Congestiva, Disfunción Ventricular Izquierda e Infarto de Miocardio**

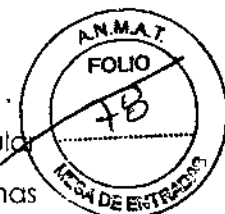
Se informaron reacciones adversas cardíacas en el 5,8% de 258 pacientes que iniciaron el tratamiento, incluyendo 1,6% de los pacientes con miocardiopatía, insuficiencia cardíaca

Laboratorio PISA S.A.  
  
Cecilia Tetzo  
Ez. 14.153  
Directivo

d

0829

A. B. N. A. J.  
Ent. No. 29



congestiva, disfunción diastólica, infarto de miocardio fatal y disfunción ventricular izquierda. Se debe monitorear a los pacientes para detectar los signos o síntomas consistentes con la disfunción cardíaca y deben recibir el tratamiento adecuado.

### **Hipertensión Pulmonar**

El tratamiento 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 un año después. Las manifestaciones incluyen disnea, fatiga, hipoxia y retención de líquidos. La PAH puede ser reversible tras la discontinuación del tratamiento. Evaluar al paciente para detectar signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente antes de iniciar el tratamiento y durante del mismo. Si se confirma PAH, se deberá discontinuar permanentemente el tratamiento.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de dasatinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver Datos preclínicos sobre seguridad). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

SPRYTINIB no debe utilizarse durante el embarazo.

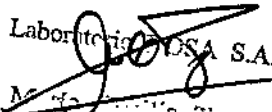
#### Lactancia

La información sobre la excreción de dasatinib en leche humana o animal es insuficiente/limitada. Los datos fisicoquímicos y los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles sobre dasatinib apuntan a su excreción en la leche materna y no puede excluirse el riesgo para el niño lactante. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con SPRYTINIB.

#### Fertilidad

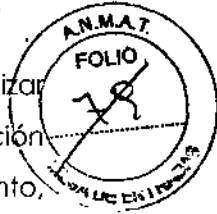
Se desconoce el efecto de dasatinib sobre los espermatozoides, por lo que tanto los hombres como las mujeres sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Laboratorio  S.A.  
Mesa de Entradas  
Dirección: Bogotá

d





No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes deben ser informados de que pueden sufrir alguna reacción adversa como mareos o visión borrosa durante el tratamiento con dasatinib. Por lo tanto, se les debe recomendar que cuando conduzcan un coche o manejen máquinas lo hagan con precaución.

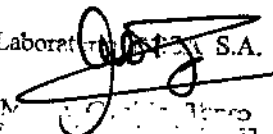
**Reacciones adversas**

La información detallada más abajo corresponde a la exposición a DASATINIB de 2.182 pacientes tratados en ensayos clínicos con un mínimo de 24 meses de seguimiento (con una dosis inicial de 100 mg una vez al día, 140 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día o 70 mg dos veces al día). De los 2.182 pacientes tratados, un 25% de los pacientes tenían 65 años o más, mientras que el 5% de los pacientes tenían 75 años o más. La mediana de la duración del tratamiento fue de 15 meses (rango de 0,03-36 meses).

La mayoría de los pacientes tratados con DASATINIB experimentaron alguna reacción adversa en algún momento. La mayoría de las reacciones fueron de grado leve a moderado. El tratamiento se interrumpió por reacciones adversas en el 15% de los pacientes con LMC en fase crónica, en el 16% con LMC en fase acelerada, en el 15% con LMC en crisis blástica mieloide, en el 8% con LMC en crisis blástica linfóide y en el 8% con LLA Ph+. En los ensayos de Fase III de optimización de la dosis en pacientes con LMC en fase crónica, la tasa de interrupción del tratamiento debido a las reacciones adversas fue menor en los pacientes tratados con 100 mg una vez al día que en aquellos tratados con 70 mg dos veces al día (10% y 16%, respectivamente); las tasas de interrupción y reducción de dosis también fueron menores en los pacientes tratados con 100 mg una vez al día que en aquellos tratados con 70 mg dos veces al día. También se notificaron interrupciones y reducciones de dosis menos frecuentes en pacientes con LMC en fases avanzadas y LLA Ph+ tratados con 140 mg una vez al día que en aquellos tratados con 70 mg dos veces al día.

La mayoría de los pacientes intolerantes a Imatinib con LMC en fase crónica toleraron el tratamiento con dasatinib. En ensayos clínicos en LMC fase crónica, 10 de los 215 pacientes con intolerancia a Imatinib presentaron la misma toxicidad no hematológica grado 3-4 con DASATINIB que tuvieron con Imatinib; 8 de los 10 pacientes se manejaron con reducción de dosis y fueron capaces de continuar el tratamiento con DASATINIB.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron retención de líquidos (incluyendo derrame pleural), diarrea, cefalea, náuseas, erupción cutánea, disnea, hemorragias, fatiga, dolor musculoesquelético, infección, vómitos, tos, dolor abdominal y

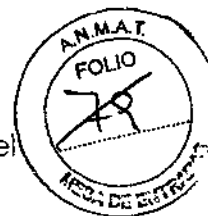
Laboratorio  S.A.  
M. ...  
P. ... 33  
L...

d

0829

A.N.M.A.T.

Relatório Nº 81



fiebre. En el 5% de los pacientes se detectó neutropenia febril relacionada con el tratamiento.

Reacciones adversas variadas como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y derrame pericárdico con o sin edema superficial pueden describirse colectivamente como "retención de líquidos". El uso de dasatinib se asocia con casos de retención de líquidos grado 3 ó 4 en el 10% de los pacientes. Se notificaron casos de derrame pleural y pericárdico grado 3 ó 4 en el 7% y 1% de los pacientes, respectivamente. La ascitis grado 3 ó 4 y el edema generalizado fueron notificados, en cada caso, en < 1%. En el 1% de los pacientes se notificó un edema pulmonar grado 3 ó 4. Los casos de retención de líquidos fueron tratados con medidas adecuadas de soporte que incluyeron la administración de diuréticos o tratamientos cortos con esteroides. A pesar de que el perfil de seguridad de DASATINIB en la población de edad avanzada fue similar al de la población joven, los pacientes con 65 años o más tienen mayor probabilidad de experimentar episodios de retención de líquidos y de disnea y deben ser monitorizados cuidadosamente (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Se han notificado acontecimientos hemorrágicos relacionados con el tratamiento en pacientes que tomaban DASATINIB, desde petequias y epistaxis a hemorragia digestiva y del SNC grado 3 ó 4 (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se produjeron hemorragias graves del SNC en < 1% de los pacientes. Ocho casos fueron mortales y 6 de ellos se asociaron con trombocitopenia grado 4 según los CTC. Se notificaron casos de hemorragia gastrointestinal grado 3 ó 4 en el 4% de los pacientes que generalmente requirieron interrupción del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 ó 4 en el 2% de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos hemorrágicos estuvieron típicamente asociados con trombocitopenia grado 3 ó 4. Adicionalmente, los estudios de función plaquetaria *in vivo* e *in Vitro* sugieren que el tratamiento con DASATINIB afecta de modo reversible a la activación de las plaquetas (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

El tratamiento con DASATINIB está asociado con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Su aparición es más frecuente en pacientes con LMC en fases avanzadas o con LLA Ph+ que en los pacientes con LMC en fase crónica (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

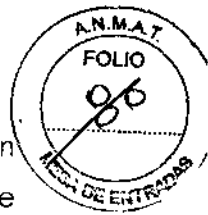
En los ensayos clínicos, se recomendó que el tratamiento con Imatinib fuese discontinuado al menos 7 días antes de empezar el tratamiento con SPRYTINIB.

Laboratório PGEA S.A.

M. de S. Paulo, 13.153

Alameda do Estado

d



Las siguientes reacciones adversas, excluyendo anomalías de laboratorio, se notificaron en pacientes tratados con DASATINIB durante los ensayos clínicos. Estas reacciones se presentan clasificadas por órganos y frecuencias.

Se definen las frecuencias como:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ );

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ );

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ );

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

0829

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

### **Reacciones adversa en ensayos clínicos**

#### **Infecciones e infestaciones**

*Muy frecuentes* infección (incluyendo bacteriana, vírica, fúngica, no específica)

*Frecuentes* sepsis (incluyendo las de resultado mortal), neumonía (incluyendo bacteriana, vírica y fúngica), infecciones/inflamación del tracto respiratorio superior, infección por virus de herpes, enterocolitis

#### **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)**

*Poco frecuentes* síndrome de lisis tumoral

#### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

*Frecuentes* neutropenia febril, pancitopenia

*Raras* aplasia pura de serie roja

#### **Trastornos del sistema inmunológico**

*Poco frecuentes* hipersensibilidad (incluyendo eritema nodoso)

#### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

*Frecuentes* anorexia, alteraciones del apetito, hiperuricemia

*Raras* hipoalbuminemia

#### **Trastornos psiquiátricos**

*Frecuentes* depresión, insomnio *Poco frecuentes* ansiedad, estado confusional, labilidad emocional, disminución de la libido

Laboratorio EUSA S.A.  
*[Signature]*  
Mesa de Control de Calidad  
Teléfono: 011 4153  
Calle 10 de Agosto

d

### **Trastornos del sistema nervioso**

*Muy frecuentes* dolor de cabeza

*Frecuentes* neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia.

*Poco frecuentes* hemorragia del SNCa, síncope, temblores, amnesia

*Raras* accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, convulsiones.

0829

### **Trastornos oculares**

*Frecuentes* alteraciones visuales (incluyendo visión distorsionada, visión borrosa, y agudeza visual reducida), ojo seco

*Poco frecuentes* conjuntivitis

### **Trastornos del oído y del laberinto**

*Frecuentes* tinnitus

*Poco frecuentes* vértigo

### **Trastornos cardíacos**

*Frecuentes* insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca, derrame pericárdico, arritmias (incluyendo taquicardia), palpitaciones

*Poco frecuentes* infarto de miocardio, QT prolongado en electrocardiograma, pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular), angina pectoris, cardiomegalia

*Raras* cor pulmonale, miocarditis, síndrome coronario agudo

### **Trastornos vasculares**

*Muy frecuentes* hemorragias

*Frecuentes* hipertensión, rubor

*Poco frecuentes* hipotensión, tromboflebitis

*Raras* livedo reticularis

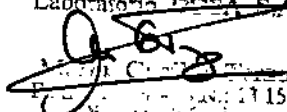
### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

*Muy frecuentes* derrame pleural, disnea, tos

*Frecuentes* edema pulmonar, hipertensión pulmonar, infiltración pulmonar, neumonitis

*Poco frecuentes* broncoespasmo, asma

*Raras* síndrome de distrés respiratorio agudo

Laboratorio DASA S.A.  
  
E-mail: info@dasas.com  
Dirección: Técnico

d

### **Trastornos gastrointestinales**

*Muy frecuentes* diarrea, vómitos, náusea, dolor abdominal

*Frecuentes* hemorragia gastrointestinal, colitis (incluyendo colitis neutropénica), gastritis, inflamación de la mucosa (incluyendo mucositis/estomatitis), dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, alteraciones de las mucosas orales *Poco frecuentes* pancreatitis, úlceras en el tracto gastrointestinal superior, esofagitis, ascitis, fisura anal, disfagia

### **Trastornos hepatobiliares**

*Poco frecuentes* hepatitis, colecistitis, colestasis

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

*Muy frecuentes* erupción cutánea

*Frecuentes* alopecia, dermatitis (incluyendo eczema), prurito, acné, sequedad de piel, urticaria, hiperhidrosis

*Poco frecuentes* dermatosis neutrofílica febril aguda, reacción de fotosensibilidad, trastorno de la pigmentación, paniculitis, úlceras en la piel, ampollas en la piel, alteraciones en las uñas, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

*Muy frecuentes* dolor musculoesquelético

*Frecuentes* artralgia, mialgia, inflamación muscular, debilidad muscular, rigidez musculoesquelética

*Poco frecuentes* rabdomiólisis

*Raras* tendinitis

### **Trastornos renales y urinarios**

*Poco frecuentes* insuficiencia renal, frecuencia urinaria, proteinuria

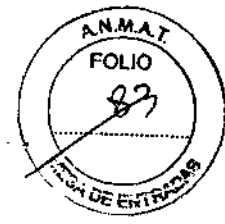
### **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

*Poco frecuentes* ginecomastia, menstruación irregular

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

d

0820  
Ref. 20085



Muy frecuentes retención de líquidos, fatiga, edema superficial, pirexia  
Frecuentes astenia, dolor, dolor torácico, edema generalizado, escalofríos  
Poco frecuentes malestar, intolerancia a la temperatura

**Exploraciones complementarias**

Frecuentes pérdida de peso, aumento de peso  
Poco frecuentes incremento de la creatin-fosfoquinasa en sangre

**Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos**

Frecuentes contusión

En el ensayo de Fase III de optimización de la dosis en pacientes con LMC en fase crónica (mediana de la duración del tratamiento de 23 meses), la incidencia de derrame pleural e insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca, fue menor en pacientes tratados con 100 mg de DASATINIB una vez al día que en aquellos tratados con 70 mg de DASATINIB dos veces al día. También se notificó mielosupresión con menor frecuencia en los que recibieron dosis de 100 mg una vez al día.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

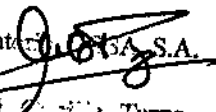
**Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores directos de la proteína quinasa, código ATC: L01XE06.

Dasatinib inhibe la actividad de la quinasa BCR-ABL y de las quinasas de la familia SRC junto con otras quinasas oncogénicas específicas incluyendo c-KIT, los receptores quinasa de las efrinas (EPH) y el receptor del PDGF-β. Dasatinib es un inhibidor potente, a concentraciones subnanomolares (0,6-0,8 nM), de la quinasa BCR-ABL. Se une no sólo a la conformación inactiva de la enzima BCRABL, sino también a la activa.

*In vitro*, dasatinib es activo en líneas celulares representativas de variantes de leucemia sensibles y resistentes a Imatinib. Los estudios preclínicos demuestran que dasatinib puede superar la resistencia a Imatinib resultante de la sobreexpresión de BCR-ABL, mutaciones del dominio de BCR-ABL quinasa, activación de las vías de señalización alternativas que afectan a las quinasas de la familia de SRC

(LYN, HCK) y la sobreexpresión del gen (*mdr*) de resistencia múltiple. Además, dasatinib inhibe las quinasas de la familia SRC a concentraciones subnanomolares.

Laboratorio  S.A.  
Calle 10 de Mayo, Terzo  
Fase 1, Edif. 153  
Luzern Técnico

J



*In vivo*, en experimentos independientes usando modelos murinos de LMC, dasatinib previno la progresión de la LMC crónica a fase blástica y prolongó la supervivencia de los ratones implantados con líneas celulares de LMC obtenidas de pacientes, en diversas localizaciones, incluido el sistema nervioso central.

A.N.M.A.T.

Registro N° 86

### Estudios Clínicos

#### LMC en fase Crónica, Recientemente Diagnosticada

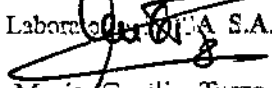
Se realizó un estudio abierto, multicéntricos, internacional, randomizado en pacientes adultos con LCM en fase crónica, recientemente diagnosticada. En total se randomizó a 519 pacientes para recibir Dasatinib 100mg una vez por día o Imatinib 400mg una vez por día. El criterio primario de valoración fue de 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 de 46 años en el grupo de Dasatinib y de 49 años en los grupos de Imatinib, con un 10% y un 11% de los pacientes con 65 años de edad o más. En ambos grupos había ligeramente más pacientes hombres que mujeres (59% frente a 41%). De todos los pacientes, 53% era de raza caucásica y 39% eran asiáticos. En el nivel basal, la distribución de los puntajes de Hasford fue similar en los grupos de tratamiento con Dasatinib e Imatinib (riesgo bajo: 33% y 34%; riesgo intermedio: 48% y 47%; riesgo alto: 19% y 19%, respectivamente).

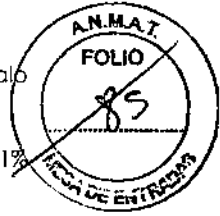
La duración promedio del tratamiento fue de 14 meses para Dasatinib y 14 meses para Imatinib. Con un mínimo de 12 meses de seguimiento, el 85% de los pacientes randomizados a Dasatinib y el 81% de los pacientes randomizados a Imatinib aún seguían en el estudio.

Los resultados de la eficacia se resumen en la tabla

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

  
 Laboratorio S.A.  
 María Cecilia Turzo  
 Farmacéutica S.A. 11.153  
 Director Técnico

d



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

b La respuesta molecular mayor (en cualquier momento) se definió como proporciones de BCR-ABL  $\leq 0,1\%$  por RQ-PCR en las muestras de sangre periférica normalizadas según la escala Internacional.

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

IC= intervalo de confianza.

A. N. M. A. T.

Retenido N° 85

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

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

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

La eficacia y la seguridad de Dasatinib 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 y 130 pacientes tenían LLA Ph+. En un estudio clínico en pacientes con LMC en fase crónica, la resistencia al Imatinib se definió como la falta de logro de una respuesta hematológica completa (complete hematologic response, CHR; después de 3 meses); respuesta citogenética mayor (Major cytogenetic response, MCyR después de 6 meses), o respuesta citogenética completa (complete cytogenetic response, CCyR después de 12 meses); o pérdida de una respuesta molecular (con aumento concurrente de  $\geq 10\%$  en las metafases Ph+), citogenética o hematológica previas. La intolerancia al Imatinib se definió como la incapacidad de tolerar 400mg o más de Imatinib por día o discontinuación del Imatinib por toxicidad.

Los resultados que se describen a continuación se basan en un mínimo de 2 años de seguimiento después del comienzo del tratamiento con Dasatinib 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, el 5% tenían 75 años de edad o más. La mayor parte de los pacientes tenían amplios antecedentes de la enfermedad y

Laboratorio POSA S.A.  
 Montevideo, Uruguay  
 Tel: +598 2 222 1122  
 Fax: +598 2 222 1123  
 E-mail: info@posa.com.uy





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 el 20% de los pacientes mostraba 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.

A.N.M.A.T.

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%, repuesta citogenética parcial) de las células hematopoyéticas Ph+. La variable primaria de análisis en la LMC en fase acelerada, mieloblástica, linfoblástica, y LLA Ph+ fue la respuesta hematológica mayor (major hematologic response, MaHR), definida como una respuesta hematológica completa (CHR) o la falta de evidencia de leucemia (no evidence of leukemia, NEL).

### **LMC en Fase Crónica**

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

Se logró eficacia en todos los grupos de tratamiento con Dasatinib con el régimen de tratamiento de una vez por día, lo que demostró una eficacia comparable (no inferioridad) con la del régimen diario de dos veces por día para el criterio primario de valoración de eficacia (diferencia en MCyR 1,9%; IC del 95% (-6,8% -10,6%)).

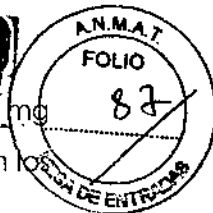
Los resultados de eficacia se presentan en la tabla adjunta para pacientes con LMC en fase crónica que recibieron la dosis inicial recomendada de 100mg una vez por día. Los resultados adicionales de eficacia en esta población de pacientes se describen debajo de la tabla. Los resultados para todos los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

Laboratorio DOSA S.A.

*[Signature]*  
 Director Técnico  
 No. 13.153

d

0.829



independientemente de la dosis ( con una dosis inicial de 100mg una vez por día, 140 mg una vez por día, 50mg dos veces por día o 70mg dos veces por día) coincidieron con los pacientes tratados con 100mg una vez por día.

<b>Eficacia de Dasatinib en LMC en fase Crónica Resistente o Intolerante a Imatinib</b>	
	<b>100 mg una vez por día (n=167)</b>
CHR <sup>a</sup> % (IC del 95%)	92% (86-95)
MCyR <sup>b</sup> % (IC del 95%)	63%(56-71)
CCyR % (IC del 95%)	50%(42-58)

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

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

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

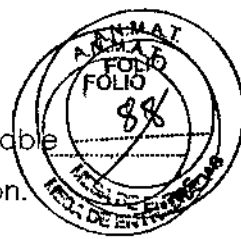
### **LMC en fase avanzada y LLA Ph+**

*Estudio de optimización de dosis:* Se realizó un estudio abierto randomizado en pacientes con LMC en fase avanzada (LMC en fase acelerada, LMC en fase mieloblástica o LMC en fase linfoblástica) para evaluar la seguridad y la eficacia de Dasatinib administrado una vez por día en comparación con Dasatinib administrado dos veces por día. El criterio primario de valoración fue la MaHR. Un total de 611 pacientes se randomizó ya sea para un grupo tratado con Dasatinib 140mg una vez por día o 70mg dos veces por día. La mediana de duración del tratamiento fue de aproximadamente 6 meses para ambos

LABORATORIO DASA S.A.

Maria Cecilia Trizzo  
Farmacéutica - C.I. 1.153  
DIRECTOR TÉCNICO

2



grupos de tratamiento. El régimen de una vez por día demostró una eficacia comparable (no inferioridad) al régimen de dos veces por día para el criterio primario de valoración.

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

En la tabla siguiente se presentan los índices de respuesta.

<b>Eficacia de Dasatinib en LMC en Fase Avanzada y en LLA Ph+ Resistente o intolerante a Imatinib</b>				
	<b>140mg una vez por día</b>			
	<b>Acelerada (n=158)</b>	<b>Mieloblástica (n=75)</b>	<b>Linfoblástica (n=33)</b>	<b>LLA Ph+ (n=40)</b>
<b>MaHR<sup>a</sup></b> (IC del 95%)	66% (59-74)	28% (18-40)	42% (26-61)	38% (23-54)
CHRa (IC95%)	47% (40-56)	17% (10-28)	21% (9-39)	33% (19-49)
NEL <sup>a</sup> (IC del 95%)	19% (13-26)	11% (5-20)	21% (9-39)	5% (1-17)
<b>MCyR<sup>b</sup></b> (IC del 95%)	39% (31-47)	28% (18-40)	52% (34-69)	70% (54-83)
CCyR <sup>a</sup> (IC del 95%)	32% (25-40)	17% (10-28)	39% (23-58)	50% (34-66)

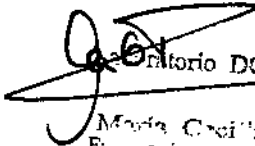
<sup>a</sup> Criterios de respuesta Hematológica (todas las respuestas confirmadas después de 4 semanas): Respuesta hematológica mayor: (MaHR)= respuesta hematológica completa (CHR)+ sin evidencia de leucemia (NEL).

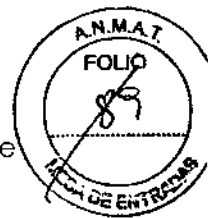
CHR: RBG $\leq$ LSN institucional, ANC  $\geq$  1.000/mm<sup>3</sup>, sin blastos ni promielocitos en la sangre periférica, blastos en la médula ósea  $\leq$ 5%,  $<$ 5% de mielocitos más metamielocitos en la sangre periférica, NEL: el mismo criterio que para CHR per ANC $\geq$ 500/ mm<sup>3</sup> y  $<$  1000mm<sup>3</sup> o plaquetas  $\geq$ 20.000/ mm<sup>3</sup> y  $\leq$ 100.000 /mm<sup>3</sup>

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

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

En el grupo de Dasatinib 140mg una vez por día, la mediana de tiempo hasta la MaHR fue de 1,9 meses para los pacientes con LMC en fase acelerada; 1,9 meses para los

  
 Laboratorio DOSA S.A.  
 María Cecilia Thompson  
 Febr 2010  
 Dirección Técnica



pacientes con LMC en fase mieloblástica y 1,8 meses para los pacientes con LMC en fase linfoblástica.

En pacientes con LMC en fase mieloblástica, la mediana de duración de MaHR fue de 8 meses y de 9 meses para el grupo de 140 mg una vez por día y el de 70mg dos veces por día, respectivamente. En los pacientes con LMC linfoblástica, la mediana de duración de la MaHR fue de 5 y 8 meses para los grupos de 140mg una vez por día y 70mg dos veces por día, respectivamente. En pacientes con LLA Ph+ que fueron tratados con Dasatinib 140 mg una vez por día, la mediana de duración de la MaHR fue de 4,6 meses. Las medianas de supervivencia sin progresión para los pacientes con LLA Ph+ tratados con Dasatinib 140mg una vez por día y 70 mg dos veces por día fueron de 4 y 3,5 meses respectivamente.

A.N.M.A.T.  
FOLIO 87  
Ref. N.º 91

### **Población pediátrica**

La seguridad y eficacia de dasatinib no ha sido estudiada todavía en pacientes pediátricos.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con DASATINIB en uno o más grupos de la población pediátrica en leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo (BCR-ABL translocación) y leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (BCR-ABL translocación) (ver sección Posología y forma de administración para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

### **Propiedades farmacocinéticas**

Se ha evaluado la farmacocinética de dasatinib en 229 sujetos sanos adultos y en 84 pacientes.

#### **Absorción**

Dasatinib se absorbe rápidamente en pacientes después de la administración oral, alcanzándose concentraciones máximas entre 0,5-3 horas. Después de la administración oral, el aumento de la exposición plasmática media (área bajo la curva, ABCt) es aproximadamente proporcional al incremento de la dosis en el rango de dosis de 25 mg a 120 mg dos veces al día. La media global de la semivida de eliminación terminal de dasatinib es, aproximadamente, de 5-6 horas en los pacientes.

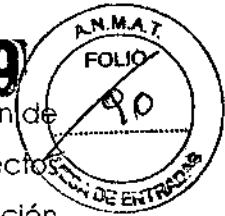
Los datos de sujetos sanos que recibieron una dosis única, de 100 mg de dasatinib 30 minutos después de una comida rica en grasas indicaron un aumento del 14% en el ABC

Laboratorio DOSA S.A.

*[Handwritten signature]*  
Mesa de Entradas  
13.153  
Luzmila Méndez

d

0829



medio de dasatinib. Una dieta pobre en grasas 30 minutos antes de la administración de dasatinib produjo un aumento del 21% en la media de AUC para dasatinib. Los efectos debidos a los alimentos no representan cambios clínicamente relevantes en la exposición al fármaco.

A.N.M.A.T.

Retulero N° 92

#### Distribución

En pacientes, dasatinib tiene un volumen de distribución aparente muy grande (2.505 l), lo que sugiere que el fármaco se distribuye ampliamente por el espacio extravascular. Basándose en los resultados de ensayos *in vitro* la unión a proteínas plasmáticas de dasatinib a las concentraciones clínicas relevantes es del 96%.

#### Biotransformación

Dasatinib se ampliamente metabolizado en los seres humanos por múltiples enzimas implicadas en la transformación de los metabolitos. En sujetos sanos que recibieron 100 mg de dasatinib marcado con [14C], la fracción de dasatinib inalterada representó el 29% de la radioactividad circulante en el plasma.

La concentración plasmática y la actividad medida *in vitro* indican que es poco probable que los metabolitos de dasatinib desempeñen un papel importante en la farmacología observada del producto.

El CYP3A4 es una enzima importante responsable del metabolismo de dasatinib.

#### Eliminación

La eliminación se produce predominantemente por las heces, principalmente como metabolitos.

Después de una dosis oral única de dasatinib marcado con [14C], aproximadamente el 89% de la dosis se eliminó en 10 días recuperándose un 4% y 85% de la radioactividad en orina y heces, respectivamente. La

fracción inalterada de dasatinib representó el 0,1% y el 19% de la dosis en orina y heces, respectivamente, mientras que el resto de la dosis se eliminó como metabolitos.

#### Insuficiencia hepática y renal

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dosis única de dasatinib se evaluó en 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada que recibieron una dosis de 50 mg y en 5 pacientes con insuficiencia hepática grave que recibieron una dosis de 20 mg y se compararon con voluntarios sanos que recibieron una dosis de 70 mg de

Laboratorio ~~INDIA~~ S.A.  
Avenida ~~...~~ Turco  
P.O. Box N° 11133  
Lima, Perú

✓

dasatinib. La media de la C max y del ABC de dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 47% y un 8% respectivamente en aquellos pacientes con insuficiencia hepática moderada comparados con aquellos que tienen una función hepática normal. En aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave, la media de la C max y del ABC de dasatinib ajustadas a una dosis de 70 mg, disminuyeron un 43% y un 28% respectivamente comparados con aquellos que tienen una función hepática normal (Ver Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

A. N. M. A. T.  
Referencia N° 93

Dasatinib y sus metabolitos se excretan mínimamente por vía renal.

### Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad preclínico de dasatinib fue valorado en una batería de estudios *in vitro* e *in vivo* en ratones, ratas, monos y conejos.

Las principales formas de toxicidad se presentaron en los sistemas gastrointestinal, hematopoyético y linfoide.

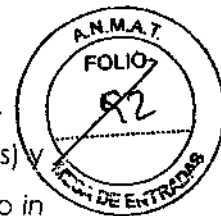
La toxicidad gastrointestinal fue dosis limitante en ratas y monos, siendo el intestino el órgano diana de forma consistente. En las ratas, descensos mínimos o leves en los parámetros eritrocitarios, se acompañaron de cambios en la médula ósea; en los monos se detectaron cambios similares pero con una incidencia menor. La toxicidad linfoide observada en ratas consistió en depleción linfoide de los ganglios linfáticos, el bazo y el timo, y disminución del peso de los órganos linfoides. Los cambios en los sistemas gastrointestinal, hematopoyético y linfoide fueron reversibles después de la interrupción del tratamiento.

Se observaron cambios renales en monos tratados hasta 9 meses y se limitaron a un aumento de la mineralización renal de fondo. Se observó hemorragia cutánea en un estudio de toxicidad aguda, de dosis única oral en monos, pero no se observó en estudios de dosis repetidas en monos o ratas. En ratas, dasatinib inhibió la agregación plaquetaria *in vitro* y prolongó el tiempo de hemorragia *in vivo*, pero no provocó hemorragias espontáneas.

La actividad *in vitro* de dasatinib en los ensayos hERG y fibras de Purkinje sugería un potencial de prolongación de la repolarización ventricular cardíaca (intervalo QT). Sin embargo, en un estudio *in vivo* de dosis únicas en monos conscientes monitorizados a distancia, no hubo cambios en el intervalo QT ni en la forma de la onda del ECG.

Laboratorio FOSA S.A.  
  
 Marzo  
 N°: 13.153  
 Oficina Técnico

6



Dasatinib no fue mutagénico en ensayos de células bacterianas *in vitro* (test de Ames) y no fue genotóxico en un estudio de micronúcleos de la rata *in vivo*. Fue clastogénico *in vitro* en la división de las células de ovario de hámster (COH) chino.

0829

Dasatinib no afectó a la fertilidad tanto de machos como de hembras en un estudio convencional de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, pero provocó letalidad embrionaria a niveles de dosis que se aproximan a la exposición clínica en humanos. Así mismo en estudios de desarrollo embriofetal, dasatinib provocó letalidad embrionaria asociada con disminución en el tamaño de las ratas recién nacidas y también alteraciones esqueléticas en el feto tanto en las ratas como en las conejas. Estos efectos aparecieron a dosis que no producían toxicidad materna e indica que dasatinib es un tóxico reproductivo selectivo desde la implantación hasta que se completa la organogénesis.

En ratones, dasatinib produjo inmunodepresión relacionada con la dosis y controlada eficazmente mediante reducción de la dosis y/o cambios en la pauta posológica. Dasatinib tuvo potencial fototóxico en un estudio de fototoxicidad de captación de rojo neutro *in vitro* en fibroblastos de ratón. Se consideró que dasatinib no era fototóxico *in vivo* después de una única administración por vía oral a ratones hembra sin pelo con un nivel de exposición de hasta 3 veces la exposición en humanos después de la administración de las dosis terapéuticas recomendadas (basadas en el área bajo la curva, AUC).

No se han realizado estudios de carcinogénesis con dasatinib.

### Sobredosis

La experiencia referente a la sobredosis de DASATINIB en los ensayos clínicos está limitada a casos aislados. Sobredosis de 280 mg por día durante una semana se notificaron en dos pacientes y ambos desarrollaron un descenso significativo en el recuento de plaquetas. Considerando que dasatinib se asocia con mielosupresión grado 3 ó 4 (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo), los pacientes que hayan tomado una dosis mayor de la recomendada deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de mielosupresión y ser tratados con la terapia de soporte adecuada.

Centros de toxicología:

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

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

Lab. Cito E.S.S.A. S.A.

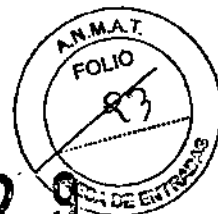
María Cecilia Terzo  
Farm. Clínica - I. N. 13.153  
Director Técnico

d

**Condiciones de conservación**

Conservar a temperatura menor a 30° C, en su envase original.

A.N.M.A.T.  
95  
Registro N°



0829

**Presentaciones.**

SPRYTINIB 20, caja conteniendo 60 comprimidos recubiertos. Envase Uso Hospitalario, conteniendo 500 comprimidos

SPRYTINIB 50, caja conteniendo 60 comprimidos recubiertos. Envase Uso Hospitalario, conteniendo 500 comprimidos

SPRYTINIB 70, caja conteniendo 60 comprimidos recubiertos. Envase Uso Hospitalario, conteniendo 500 comprimidos

SPRYTINIB 100, caja conteniendo 60 comprimidos recubiertos. Envase Uso Hospitalario, conteniendo 500 comprimidos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56468

**Fecha de última actualización: 06 de octubre 2011**

Elaborado en:

Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. – Girardot 1369 – (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.  
*María Cecilia Terzo*  
I.D. N° 113.153  
Farmacéutica

d