



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN Nº **1013**

BUENOS AIRES, **17 FEB 2012**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019807-11-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FONTRAX / DASATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg - 50 mg - 70 mg - 100 mg; aprobada por Certificado Nº 55.922.

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.

5.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **1013**

Que a fojas 432 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada FONTRAX / DASATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg - 50 mg - 70 mg - 100 mg, aprobada por Certificado Nº 55.922 y Disposición Nº 7622/10, propiedad de la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., cuyos textos constan de fojas 302 a 339, 348 a 385 y 394 a 431, para los prospectos y de fojas 294 a 301, 340 a 347 y 386 a 393, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7622/10 los prospectos autorizados por las fojas 302 a 339 y los rótulos autorizados por las fojas 294 a 301, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **1013**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.922 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 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 y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

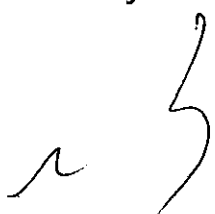
EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-019807-11-2

DISPOSICION Nº

js

1013


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





"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº....**1.0.1.3**.. a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 55.922 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 7622/10.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-018606-09-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición Nº 7622/10.-	Rótulos de fs. 294 a 301, 340 a 347 y 386 a 393, corresponde desglosar de fs. 294 a 301. Prospectos de fs. 302 a 339, 348 a 385 y 394 a 431, corresponde desglosar de fs. 302 a 339.-

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Titular del Certificado de
Autorización N° 55.922 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días
....., del mes de ...**17.FEB.2012**..

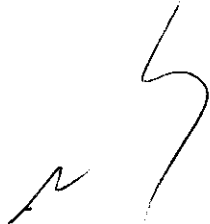
Expediente N° 1-0047-0000-019807-11-2

DISPOSICIÓN N°

js

1013


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



PROYECTO DE RÓTULO

FONTRAX
DASATINIB 20 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote

Vencimiento

Fórmula Cualicuantitativa

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Dasatinib monohidrato	20,74 mg
Crospovidona	4,50 mg
Cellactose 80	71,26 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,50 mg
Talco	2,00 mg
Estearil fumarato de sodio	1,00 mg
Total núcleo	100 mg
Hipromelosa 2910/5	1,29 mg
Polietilenglicol 8000	0,35 mg
Talco	0,85 mg
Dióxido de titanio	0,85 mg
Metilparabeno	0,02 mg
Lactosa micronizada	21,00 mg
Agua purificada	21,00 mg
Total cubierta	4,00 mg
Total comprimido recubierto	104,00 mg

Posología:

Ver prospecto adjunto

Conservación:

En su envase original, a temperatura ambiente inferior a 30° C.

Presentación:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Mariana C. Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N 15.581

1

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zni
Apoderada

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR
EL MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°

**LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Cap. Fed. (C1427CIU)
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos - Farmacéutico.**

“Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica”

Elaborado en:

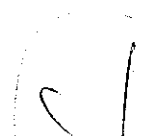
Laboratorios Donato, Zurlo y CIA S.R.L, Virgilio 844 Capital Federal.

Acondicionado en:

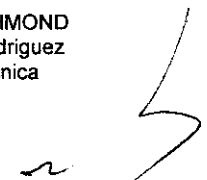
Laboratorios Argenpack S.A., Azcuénaga 3944 (ex-calle 8 n° 191) Villa Lynch,
San Martín, Provincia de Buenos Aires.

Acondicionador alternativo: Laboratorio Arcano S.A., Coronel Martiniano
Chilavert 1124, Capital Federal

Nota: Igual texto para la presentación de 60 comprimidos.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581



2



LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

1013

PROYECTO DE RÓTULO

FONTRAX
DASATINIB 50 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote

Vencimiento

Fórmula Cualicuantitativa

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

Dasatinib monohidrato	51,85 mg
Crospovidona	11,25 mg
Cellactose 80	178,15 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,25 mg
Talco	5,00 mg
Estearil fumarato de sodio	2,50 mg
Total núcleo	250,00 mg
Hipromelosa 2910/5	2,83 mg
Polietilenglicol 8000	0,77 mg
Talco	1,85 mg
Dióxido de titanio	1,85 mg
Metilparabeno	0,04 mg
Lactosa micronizada	1,40 mg
Agua purificada	47,00 mg
Total cubierta	8,75 mg
Total comprimido recubierto	258,75 mg

Posología:

Ver prospecto adjunto

Conservación:

En su envase original, a temperatura ambiente inferior a 30° C.

Presentación:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

3

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N.15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR
EL MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°

**LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Cap. Fed. (C1427CIU)
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos - Farmacéutico.**

“Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica”

Elaborado en:
Laboratorios Donato, Zurlo y CIA S.R.L, Virgilio 844 Capital Federal.

Acondicionados en:
Laboratorios Argenpack S.A., Azcuénaga 3944 (ex-calle 8 n° 191) Villa Lynch,
San Martín, Provincia de Buenos Aires.

Acondicionador alternativo: Laboratorio Arcano S.A., Coronel Martiniano
Chilavert 1124, Capital Federal

Nota: Igual texto para la presentación de 60 comprimidos.

9-0-13

PROYECTO DE RÓTULO

FONTRAX
DASATINIB 70 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote

Vencimiento

Fórmula Cualicuantitativa

Cada comprimido recubierto de 70 mg contiene:

Dasatinib monohidrato	72,59 mg
Crospovidona	15,75 mg
Cellactose 80	249,41 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,75 mg
Talco	7,00 mg
Estearil fumarato de sodio	3,50 mg
Total núcleo	350,00 mg
Hipromelosa 2910/5	3,40 mg
Polietilenglicol 8000	0,93 mg
Talco	2,22 mg
Dióxido de titanio	2,22 mg
Metilparabeno	0,05 mg
Lactosa micronizada	1,68 mg
Agua purificada	56,00 mg
Total cubierta	10,5 mg
Total comprimido recubierto	360,5 mg

Posología:

Ver prospecto adjunto

Conservación:

En su envase original, a temperatura ambiente inferior a 30° C.

Presentación:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

2013

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR
EL MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N° 55.922

**LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Cap. Fed. (C1427CIU)
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos - Farmacéutico.**


“Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica”

Elaborado en:
Laboratorio Eczane

Nota: Igual texto para la presentación de 60 comprimidos.


LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

6


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

17013

PROYECTO DE RÓTULO

FONTRAX
DASATINIB 100 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote

Vencimiento

Fórmula Cualicuantitativa

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

Dasatinib monohidrato	103,70 mg
Crospovidona	22,50 mg
Cellactose 80	356,30 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	2,50 mg
Talco	10,00 mg
Estearil fumarato de sodio	5,00 mg
Total núcleo	500,00 mg
Hipromelosa 2910/5	4,85 mg
Polietilenglicol 8000	1,33 mg
Talco	3,18 mg
Dióxido de titanio	3,18 mg
Metilparabeno	0,08 mg
Lactosa micronizada	2,40 mg
Agua purificada	80,00 mg
Total cubierta	15,00 mg
Total comprimido recubierto	515,00 mg

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

En su envase original, a temperatura ambiente inferior a 30° C.

Presentación:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

10 13

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR
EL MINISTERIO DE SALUD.**


CERTIFICADO N° 55.922

**LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Cap. Fed. (C1427CIU)
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos - Farmacéutico.**


“Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica”

Elaborado en:
Laboratorio Eczane

Nota: Igual texto para la presentación de 60 comprimidos.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

8


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



PROYECTO DE PROSPECTO

FONTRAX
DASATINIB 20, 50, 70, 100 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote

Vencimiento

Fórmula Cualicuantitativa

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Dasatinib monohidrato	20,74 mg
Crospovidona	4,50 mg
Cellactose 80	71,26 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,50 mg
Talco	2,00 mg
Estearil fumarato de sodio	1,00 mg
Total núcleo	100 mg
Hipromelosa 2910/5	1,29 mg
Polietilenglicol 8000	0,35 mg
Talco	0,85 mg
Dióxido de titanio	0,85 mg
Metilparabeno	0,02 mg
Lactosa micronizada	21,00 mg
Agua purificada	21,00 mg
Total cubierta	4,00 mg
Total comprimido recubierto	104 mg

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

Dasatinib monohidrato	51,85 mg
Crospovidona	11,25 mg
Cellactose 80	178,15 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,25 mg
Talco	5,00 mg
Estearil fumarato de sodio	2,50 mg



Laboratorios
RICHMOND

FONTRAX



11013

Total núcleo	250,00 mg
Hipromelosa 2910/5	2,83 mg
Polietilenglicol 8000	0,77 mg
Talco	1,85 mg
Dióxido de titanio	1,85 mg
Metilparabeno	0,04 mg
Lactosa micronizada	1,40 mg
Agua purificada	47,00 mg
Total cubierta	8,75 mg
Total comprimido recubierto	258,75 mg

Cada comprimido recubierto de 70 mg contiene:

Dasatinib monohidrato	72,59 mg
Crospovidona	15,75 mg
Cellactose 80	249,41 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,75 mg
Talco	7,00 mg
Estearil fumarato de sodio	3,50 mg
Total núcleo	350,00 mg
Hipromelosa 2910/5	3,40 mg
Polietilenglicol 8000	0,93 mg
Talco	2,22 mg
Dióxido de titanio	2,22 mg
Metilparabeno	0,05 mg
Lactosa micronizada	1,68 mg
Agua purificada	56,00 mg
Total cubierta	10,5 mg
Total comprimido recubierto	360,5 mg

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

Dasatinib monohidrato	103,70 mg
Crospovidona	22,50 mg
Cellactose 80	356,30 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	2,50 mg
Talco	10,00 mg
Estearil fumarato de sodio	5,00 mg
Total núcleo	500,00 mg
Hipromelosa 2910/5	4,85 mg
Polietilenglicol 8000	1,33 mg
Talco	3,18 mg
Dióxido de titanio	3,18 mg

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 16.581

10

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

Metilparabeno	0,08 mg
Lactosa micronizada	2,40 mg
Agua purificada	80,00 mg
Total cubierta	15,00 mg
Total comprimido recubierto	515,00 mg

ACCION TERAPEUTICA

Es un agente antineoplásico inhibidor de la proteínquinasa.
Código ATC: L01XE06

INDICACIONES

Dasatinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con: leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de diagnóstico reciente, cromosoma Filadelfia positivo (Ph+).

Dasatinib 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 mesilato de imatinib.

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCION FARMACOLOGICA

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.

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.

Ensayos clínicos

En el ensayo clínico fase I, se observaron respuestas hematológicas y citogenéticas en todas las fases de LMC y en LLA Ph+ en los primeros 84 pacientes tratados y seguidos hasta 27 meses. Las respuestas fueron duraderas en todas las fases de la LMC y en la LLA Ph+.

Un total de 2.182 pacientes fueron evaluados en ensayos clínicos, de los cuales el 25% eran ≥ 65 años y el 5% eran ≥ 75 años. No se han estudiado todavía la seguridad y la eficacia de dasatinib en pacientes pediátricos.

Ensayos clínicos Fase II en la LMC:

Se han realizado cuatro ensayos clínicos de fase II con un único grupo de estudio, no controlados y abiertos para determinar la seguridad y la eficacia de dasatinib en pacientes con LMC en fase crónica, acelerada o blástica mieloide, que eran resistentes o intolerantes a imatinib. Un ensayo aleatorizado no comparativo se realizó con pacientes que se encontraban en la fase crónica y habían fracasado a un tratamiento inicial con 400 ó 600 mg de imatinib. La dosis inicial de dasatinib fue de 70 mg dos veces al día. Se permitieron modificaciones de la dosis para mejorar la actividad o para el manejo de la toxicidad (*Ver Posología/Dosificación-Modo de administración*).

Dos ensayos aleatorizados, abiertos Fase III, se realizaron para evaluar la eficacia de dasatinib administrado una vez al día comparado con dasatinib administrado dos veces al día. Además se realizó un ensayo de Fase III, comparativo abierto, aleatorizado en pacientes adultos con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente.

La eficacia de dasatinib se basa en las tasas de respuesta hematológica y citogenética.

La duración de la respuesta y las tasas estimadas de supervivencia aportan una evidencia adicional del beneficio clínico de dasatinib.

Un total de 2.440 pacientes fueron evaluados en los ensayos clínicos: de estos, un 23% fueron ≥ 65 años de edad y un 5% fueron ≥ 75 años de edad.

LMC en fase crónica de diagnóstico reciente

Se realizó un ensayo clínico internacional, abierto, multicéntrico, aleatorizado y comparativo de Fase III, en pacientes adultos con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con 100 mg de Dasatinib, una vez al día o 400 mg de imatinib una vez al día. El objetivo primario fue la tasa de Respuesta Citogenética Completa confirmada (RCyCc) a 12 meses. Objetivos secundarios incluyeron tiempo en RCyCc (medida de la durabilidad de la respuesta), tiempo hasta RCyCc, tasa de Respuesta Molecular Mayor (RMM), tiempo hasta la RMM, supervivencia libre de progresión (PFS) y supervivencia global (OS). Otros resultados relevantes de eficacia incluyeron RCyC y tasas de Respuesta Molecular Completa (RMC).

Un total de 519 pacientes fueron aleatorizados para un grupo de tratamiento: 259 al grupo de Dasatinib y 260 al grupo de imatinib. Las características basales estuvieron bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento con respecto a la edad (mediana de edad de 46 años para el grupo de Dasatinib y de 49 años para el grupo de imatinib con un 10% y un 11% de pacientes de 65 años de edad o mayores, respectivamente), género (un 44% de mujeres y un 37%, respectivamente) y raza (caucasiana 51% y 55%; asiática 42% y 37%, respectivamente). En el estado basal, la distribución del Índice de Hasford fue similar en los grupos de tratamiento con Dasatinib y en el de 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, un 85% de pacientes aleatorizados al grupo de Dasatinib y un 81% de pacientes aleatorizados al grupo de imatinib estaban todavía recibiendo tratamiento de primera línea. La interrupción debido a progresión de la enfermedad se produjo en un 3% de los pacientes tratados con Dasatinib y un 5% de los pacientes tratados con imatinib.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 1. Una estadísticamente significativa mayor proporción de pacientes en el grupo de Dasatinib alcanzó una RCyCc comparada con los pacientes del grupo de imatinib dentro de los primeros 12 meses de tratamiento. La eficacia de Dasatinib se consideró demostrada a través de los diferentes subgrupos, incluyendo, edad, género, e Índice de Hasford basal.

Tabla 1 – Resultados de eficacia en pacientes recientemente diagnosticados de LMC en fase crónica (datos de 12 meses)

	Dasatinib n= 259	Imatinib n= 260	Valor p
Response rate (95% CI)			
Respuesta citogenética dentro de 12 meses			
RCyCc ^a	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1–71,9)	p< 0,007*
RCyC ^b	85,3% (80,4–89,4)	73,5% (67,7–78,7)	–
Respuesta Molecular Mayor^c	52,1% (45,9–58,3)	33,8% (28,1–39,9)	p< 0,00003*
Tasa Hazard (99.99% CI)			
Tiempo hasta RCyCc		1,55 (1,0–2,3)	p< 0,0001*
Tiempo hasta RMM 2.01		(1,2–3,4)	p< 0,0001*
Durabilidad de la RCyCc		0,7 (0,4–1,4)	p< 0,035

^a Respuesta Citogenética Completa confirmada (RCyCc) se define como respuesta obtenida en dos ocasiones consecutivas (como mínimo, separadas por 28 días).

^b Respuesta Citogenética Completa (RCyC) se basa en una única evaluación citogenética de la médula ósea.

^c Respuesta Molecular Mayor (en cualquier momento) se definió como tasas de BCR-ABL \leq 0.1% por RQ-PCR en muestras de sangre periférica estandarizadas en una escala internacional.

*Ajustado por Índice de Hasford y significación estadística indicada a un nivel nominal predefinido de significación.

IC = intervalo de confianza

La mediana de tiempo hasta RCyC fue de 3,1 meses en el grupo de Dasatinib, y 5,6 meses en el grupo de imatinib en pacientes con una RCyC confirmada. La mediana de tiempo hasta RMM fue de 6.3 meses en el grupo de Dasatinib, y 9,2 meses en el grupo de imatinib en pacientes con RMM. Las tasas de RCyCc en los grupos de tratamiento con Dasatinib e imatinib, respectivamente, en 3 meses de tratamiento (54% y 30%), 6 meses (70% y 56%) y 9 meses (75% y 63%) fueron consistentes con el objetivo primario. Las tasas de RMM en los grupos de tratamiento con Dasatinib e imatinib, respectivamente en 3 meses de tratamiento (8% y 0,4%), 6 meses (27% y 8%), 9 meses (39% y 18%) y 12 meses (46% y 28%) también fueron consistentes con el objetivo primario. La tasa de RMC (p. ej. al menos, reducción de log 4,5 desde el valor basal estandarizado de ratio BCR-ABL < 0,0032%) en cualquier momento fue un 8,5% frente a 4,2% en los grupos de tratamiento con Dasatinib e imatinib respectivamente.

La progresión se definió como un incremento de glóbulos blancos sanguíneos a pesar de un manejo terapéutico adecuado, pérdida de RHC, RCy parcial, o

1013

RCyC, progresión a fase acelerada, fase blástica, o muerte. La tasa estimada de PFS a 12 meses fue del 96,4% (IC: 94,1%-98,7%) y 96,7% (IC: 94,4%-99,0%) para los grupos de tratamiento con dasatinib e imatinib, respectivamente. La transformación a la fase acelerada o blástica ocurrió con menos frecuencia en los pacientes tratados con dasatinib (n= 5; 1,9%) que en los pacientes tratados con imatinib (n= 9; 3,5%). Las tasas de supervivencia estimadas a 12 meses para los sujetos tratados con dasatinib e imatinib fueron 97,2% (IC: 95,2%-99,3%) y 98,8% (IC: 97,4-100%), respectivamente.

LMC en Fase Crónica- resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib

Se han realizado dos ensayos clínicos en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib; el objetivo primario de eficacia en estos ensayos fue la Respuesta Citogenética Mayor (RCyM)

1- Se realizó un ensayo multicéntrico abierto, aleatorizado, no-comparativo en pacientes que habían fallado a un tratamiento inicial con 400 ó 600 mg de imatinib. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir tratamiento con dasatinib (70 mg dos veces al día) o imatinib (400 mg dos veces al día).

Se permitieron cambios al grupo de tratamiento alternativo si los pacientes mostraban pruebas de progresión de la enfermedad o intolerancia que no pudiese controlarse mediante modificación de la dosis. La variable primaria fue RCyM a 12 semanas. Se dispone de resultados de 150 pacientes: 101 asignados aleatoriamente a tratamiento con dasatinib y 49 a imatinib (todos resistentes a imatinib).

La mediana de tiempo desde el diagnóstico a la randomización fue de 64 meses en el grupo de dasatinib y 52 meses en el grupo de imatinib. Todos los pacientes habían sido pretratados con diversas líneas terapéuticas. El 93% de la población global de pacientes había alcanzado una respuesta hematológica completa (RHC) previa con imatinib. El 28% y el 29% de los pacientes aleatorizados a dasatinib e imatinib, respectivamente, se habían alcanzado una RCyM previa con imatinib.

La mediana de la duración del tratamiento fue de 23 meses para dasatinib (con un 44% de los pacientes tratados durante > 24 meses hasta la fecha) y 3 meses para imatinib (con 10% de pacientes tratados durante > 24 meses hasta la fecha). El 93% de los pacientes del grupo de dasatinib y el 82% de los pacientes del grupo de imatinib, alcanzaron una RHC antes de cambiar de grupo de tratamiento.

A los 3 meses, se obtuvo una RCyM con mayor frecuencia en el grupo tratado con dasatinib (36%) que en el grupo tratado con imatinib (29%). Es destacable que en el 22% de los pacientes se comunicó respuesta citogenética completa (RCyC) en el grupo tratado con dasatinib, mientras que sólo se alcanzó RCyC en el 8% del grupo tratado con imatinib. Con un tratamiento más largo y seguimiento (mediana de 24 meses) RCyM se alcanzó en un 53% de los pacientes tratados con dasatinib (RCyC en un 44%) y en un 33% de pacientes

10731

tratados con imatinib (RCyC en un 18%) antes de cambiar de grupo de tratamiento. Entre los pacientes que habían recibido 400 mg antes de entrar en el ensayo, RCyM se alcanzó en un 61% de pacientes en el grupo de dasatinib y un 50% en el grupo de imatinib.

Basado en los estimados de Kaplan-Meier, la proporción de pacientes que mantuvieron RCyM durante 1 año fue del 92% (IC del 95% [85%-100%]) para dasatinib (RCyC 97%, IC del 95% [92%-100%]) y un 74% (IC del 95% [49%-100%]) para imatinib (RCyC100%). La proporción de pacientes que mantuvieron RCyM durante 18 meses fue del 90% (IC del 95% [82%-98%]) para dasatinib RCyC del 94%, (IC del 95% [87%-100%]) y 74% (IC del 95% [49%-100%]) para imatinib (RCyC100%).

Basado en los estimados de Kaplan-Meier, la proporción de pacientes que tuvieron supervivencia libre de progresión (SLP) durante 1 año fue del 91% (IC del 95%: [85%-97%]) para dasatinib y un 73% (IC del 95%: [54%-91%]) para imatinib. La proporción de pacientes que tuvieron SLP a los 2 años fue del 86% (IC del 95% [78%-93%]) para dasatinib y 65% (IC del 95%: [43%-87%]) para imatinib.

Un total de un 43% de los pacientes tratados con dasatinib y un 82% de los tratados con imatinib presentaron fracaso del tratamiento, definido como progresión de la enfermedad o cambio al otro tratamiento (falta de respuesta, intolerancia al medicamento en estudio, etc.).

La tasa de respuesta molecular mayor (definida como ratio de transcritos BCR-ABL/ control $\leq 0,1\%$ por RQ-PCR en muestras de sangre periférica) antes del cambio fue del 29% para dasatinib y un 12% para imatinib.

2- Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes intolerantes o resistentes a imatinib (p.ej. pacientes que experimentaron una toxicidad significativa durante el tratamiento con imatinib que impedía la continuación del mismo).

Un total de 387 pacientes recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (288 resistentes y 99 intolerantes). La mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 61 meses. La mayoría de los pacientes (53%) habían recibido tratamiento previo con imatinib durante más de 3 años. La mayoría de los pacientes resistentes (72%) habían recibido > 600 mg de imatinib.

Además del imatinib, el 35% de los pacientes habían recibido previamente quimioterapia citostática, 65% habían recibido tratamiento con interferón y 10% un trasplante de células madre. Un 38% de los pacientes tenían mutaciones basales conocidas relacionadas con la resistencia a imatinib. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 24 meses con un 51% de los pacientes tratados > 24 meses hasta la fecha. En la Tabla 2 se presentan los



Laboratorios
RICHMOND

FONTRAX



0013

resultados de eficacia. RCyM se alcanzó en un 55% de los pacientes resistentes a imatinib y en un 82% de los pacientes intolerantes a imatinib. Con un mínimo de 24 meses de seguimiento, 21 de 240 pacientes que alcanzaron una RCyM tuvieron progresión y la mediana de duración de la RCyM no fue alcanzada.

Basado en los estimados de Kaplan-Meier, un 95% (IC del 95%: [92%-98%]) de los pacientes mantuvieron RCyM durante 1 año y el 88% (IC del 95%: [83%-93%]) mantuvieron RCyM durante 2 años. La proporción de pacientes que mantuvieron RCyC durante 1 año fue del 97% (IC del 95%: [94%-99%]) y durante 2 años fue del 90% (IC del 95%: [86%-95%]). El 42% de los pacientes resistentes a imatinib con RCyM no anterior a imatinib (n= 188) alcanzó una RCyM con dasatinib.

Hubo 45 mutaciones BCR-ABL diferentes en un 38% de los pacientes incluidos en este ensayo. La respuesta hematológica completa o RCyM se alcanzó en pacientes que portan una gran variedad de mutaciones BCR-ABL asociadas con la resistencia a imatinib excepto T315I. Las tasas de RCyM a los dos años fueron similares a aquellos pacientes que tenían una mutación basal BCR-ABL, mutación Ploop, o que no tenían mutación (63%, 61% y 62% respectivamente). Entre los pacientes resistentes a imatinib, la tasa estimada de SLP fue del 88% (IC del 95%: [84%-92%]) a 1 año y un 75% (IC del 95% [69%-81%]) a los 2 años. Entre los pacientes intolerantes a imatinib, la tasa estimada de SLP fue del 98% (IC del 95% [95%-100%]) a 1 año y del 94% (IC del 95% [88%-99%]) a los 2 años.

La tasa de respuesta molecular mayor a 24 meses fue del 45% (35% para pacientes resistentes a imatinib y un 74% para pacientes intolerantes a imatinib).

LMC en Fase Acelerada

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes intolerantes o resistentes a imatinib. Un total de 174 pacientes recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (161 resistentes y 13 intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 82 meses. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 14 meses con un 31% de los pacientes tratados durante > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (evaluada en 41 pacientes con una RCyC) fue del 46% a los 24 meses. En la Tabla 6 se presentan los resultados de eficacia adicional.

LMC en Crisis Blástica Mieloide

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes intolerantes o resistentes a imatinib. Un total de 109 pacientes recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (99 resistentes y 10 intolerantes a imatinib).

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

17

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 48 meses. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 3,5 meses con un 12% de los pacientes tratados > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (evaluada en 19 pacientes con una RCyC) fue del 68% a los 24 meses. En la Tabla 2 se presentan los resultados de eficacia adicional.

LMC en Crisis Blástica Linfoide y LLA Ph+

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico, en pacientes con LMC en crisis blástica linfoide o LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con imatinib. Un total de 48 pacientes con LMC blástica linfoide recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (42 resistentes y 6 intolerantes a imatinib). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 28 meses. La mediana de duración del tratamiento con dasatinib fue de 3 meses con un 2% de pacientes tratados durante > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (en todos los 22 pacientes tratados con una RCyC) fue del 50% a los 24 meses. Además, 46 pacientes con LLA Ph+ recibieron dasatinib 70 mg dos veces al día (44 resistentes y 2 intolerantes a imatinib). La mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 18 meses. La mediana de la duración del tratamiento con dasatinib fue de 3 meses con un 7% de los pacientes tratados > 24 meses hasta la fecha. La tasa de respuesta molecular mayor (en todos los 25 pacientes tratados con una RCyC) fue del 52% a los 24 meses. En la Tabla 2 se presentan los resultados de eficacia.

Además se puede destacar que las respuestas hematológicas mayores (RHM) fueron alcanzadas rápidamente (la mayoría dentro de los 35 días desde la primera administración de dasatinib en los pacientes con LMC en crisis blástica linfoide y dentro de los 55 días en los pacientes con LLA Ph+).

Tabla 2 - Eficacia de Dasatinib en ensayos clínicos fase II de brazo único ^a

	Crónica (n= 387)	Acelerada (n= 174)	Blástica Mieloide (n= 109)	Blástica Linfoide (n= 48)	Ph+ ALL (n= 46)
Tasa de respuesta hematológica ^b (%)					
RHMa (95% CI)	n/a	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
RHC (95% CI)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Duración de MaHR (%; estimados Kaplan-Meier)					



Laboratorios
RICHMOND

FONTRAX

1073



1 año	N/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 años	N/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Respuesta citogenética^c (%)					
RCyM (IC 95%)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57%(41-71)
RCyC (IC 95%)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Supervivencia (%; estimados Kaplan-Meier)					
Libre de Progression					
1 año	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 años	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Global					
1 año	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 años	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Los datos descritos en esta tabla son de ensayos en los que se ha utilizado una dosis inicial de 70 mg dos veces al día.

^a Números en negrita son los resultados de las variables primarias.

^b Criterios de respuesta hematológica (todas las respuestas confirmadas después de 4 semanas): Respuesta hematológica mayor (RHMa)= respuesta hematológica completa (RHC) + no evidencia de leucemia (NEL).

RHC (LCM crónica: glóbulos blancos ≤ institucional LSN, plaquetas < 450.000/mm³, no hay blastos ni promielocitos en sangre periférica, < 5% mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basófilos en sangre periférica < 20%, y no implicación extramedularmente.

RHC (LCM/Ph+ ALL avanzada): glóbulos blancos ≤ institucional LSN, ANC ≥ 1.000/mm³, plaquetas ≥ 100.000/mm³, ni blastos ni promielocitos en sangre periférica, blastos en médula ósea ≤ 5%, < 5% mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basófilos en sangre periférica < 20%, y no implicación extramedularmente.

NEL: mismo criterio que para RHC pero ANC ≥ 500/mm³ y < 1.000/mm³, o plaquetas ≥ 20.000/mm³ y ≤ 100.000/mm³.

^c Criterios de respuesta citogenética completa (0% Ph+ metafases) o parcial (> 0%-35%). RCyM (0%-35%) combinan ambas respuesta completa y parcial.

n/a = no aplicable, IC = intervalo de confianza, LSN = límite superior del rango normal..

El resultado de los pacientes sometidos a trasplantes de médula ósea, después del tratamiento con dasatinib no ha sido evaluado completamente.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N 15.581

19

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

Ensayos clínicos Fase III en pacientes con LMC en fase crónica o acelerada o crisis blástica mieloide y LLA Ph+ que fueron resistentes o intolerantes a imatinib

Dos ensayos abiertos, aleatorizados, se han llevado a cabo para evaluar la eficacia de dasatinib administrado una vez al día comparado con dasatinib administrado dos veces al día. Los resultados descritos abajo se basan en un mínimo de 24 meses de seguimiento después del comienzo del tratamiento con dasatinib.

1.- En el ensayo de LMC en fase crónica, la variable principal de eficacia fue la RCyM de los pacientes resistentes a imatinib. La variable de eficacia secundaria fue la tasa de RCyM alcanzada según la dosis diaria total en los pacientes resistentes a imatinib. Otras variables secundarias de eficacia incluyeron la duración de la RCyM, la SLP (supervivencia libre de progresión) y la supervivencia global. Un total de 670 pacientes, de los que 497 eran resistentes a imatinib, fueron aleatorizados a dasatinib 100 mg una vez al día, 140 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día y 70 mg dos veces al día. La mediana de duración del tratamiento fue de 22 meses (rango < 1-31 meses). La eficacia fue patente en todas las ramas del tratamiento con dasatinib siendo la eficacia comparable (no-inferior) con la toma una vez al día frente a la toma dos veces al día en términos de la variable principal de eficacia (diferencia en tasa de RCyM de 1,9%; IC 95% [-6,8%-10,6%]). En cuanto a la variable secundaria de eficacia de este ensayo se demostró una eficacia comparable (no-inferioridad) entre la dosis de 100 mg/día y la de 140 mg/día (diferencia en RCyM -0,2%; IC del 95% [-8,9%- 8,5%]). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3 - Eficacia de dasatinib en el ensayo de optimización de dosis de Fase III en LMC en fase crónica

	100 mg una vez al día n = 167	50 mg dos veces al día ^a n = 168	140 mg una vez al día ^a n = 167	70 mg dos veces al día ^a n = 168
Todos los pacientes	n = 167	n = 168	n = 167	n = 168
Pacientes resistentes a Imatinib	n = 124	n = 124	n = 123	n = 126
Tasas de respuesta hematológica^b (%) (95% IC)				
RHC	92% (86-95)	92% (87-96)	87% (81-92)	88% (82-93)
Respuesta citogenética^c (%) (95% IC)				
RCyM				
Todos los pacientes	63% (56-71)	61% (54-69)	63% (55-70)	61% (54-69)
Pacientes resistentes Imatinib	59% (50-68)	56% (47-65)	58% (49-67)	57% (48-66)
RCyC				
Todos los pacientes	50% (42-58)	50% (42-58)	50% (42-58)	54% (46-61)
Pacientes resistentes Imatinib	44% (35-53)	42% (33-52)	42% (33-52)	48% (39-57)

Respuesta Molecular Mayor^d (%) (95% IC)				
Todos los pacientes	69% (58-79)	70% (59-80)	72% (60-82)	66% (54-76)
Pacientes resistentes Imatinib	72% (58-83)	69% (54-81)	63% (48-76)	64% (50-76)
Supervivencia (%) [95% IC]; Estimados Kaplan-Meier)				
Libre de progresión				
1 año				
Todos los pacientes	90% (86-95)	86% (81-92)	88% (82-93)	87% (82-93)
Pacientes resistentes Imatinib	88% (82-94)	84% (77-91)	86% (80-93)	85% (78-91)
2 Años				
Todos los pacientes	80% (73-87)	76% (68-83)	75% (67-82)	76% (68-83)
Pacientes resistentes Imatinib	77% (68-85)	73% (64-82)	68% (59-78)	72% (63-81)
Supervivencia global				
1 año				
Todos los pacientes	96% (93-99)	96% (93-99)	96% (93-99)	94% (90-98)
Pacientes resistentes Imatinib	94% (90-98)	95% (91-99)	97% (93-100)	92% (87-97)
2 años				
Todos los pacientes	91% (86-96)	90% (86-95)	94% (90-97)	88% (82-93)
Pacientes resistentes Imatinib	89% (84-95)	89% (83-94)	94% (89-98)	84% (78-91)

^a No es una dosis inicial recomendada de Dasatinib para LMC en fase avanzada y LLA Ph+

^b Criterios de respuesta hematológica (todas las respuestas confirmadas después de 4 semanas):

RHC (respuesta hematológica completa) (LMC crónica): Recuento de glóbulos blancos \leq institucional, LSN, plaquetas $< 450.000/mm^3$, no blastos o promielocitos en sangre periférica $< 5\%$ mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basofilos en sangre periférica $< 20\%$, y no infiltración extramedular.

^c Criterios de Respuesta Citogenética: completa (0% Ph+ metafases) o parcial ($> 0\%$ -35%). RCyM (0%-35%) que combina tanto respuesta completa como parcial.

^d Criterios de Respuesta Molecular Mayor: definida como BCR-ABL/control transcripciones $\leq 0,1\%$ por RQ-PCR en muestras de sangre periférica. La Respuesta Molecular se evaluó en un subgrupo de pacientes evaluados que tuvieron una RCyC.

Basados en los estimados de Kaplan-Meier, la proporción de pacientes tratados con dasatinib 100 mg una vez al día que mantuvieron una RCyM durante 18 meses fue del 93% (IC del 95%: [88%-98%]) y del 88% (IC del 95%: [81%-95%]) para pacientes tratados con dasatinib 70 mg dos veces al día.

La eficacia también se evaluó en pacientes que eran intolerantes a imatinib. En esta población de pacientes que recibieron 100 mg una vez al día, RCyM se alcanzó en un 77%, RCyC en un 67%, y respuesta molecular mayor en un 64%. Basados en los estimados de Kaplan-Meier, todos los pacientes intolerantes a imatinib (100%) mantuvieron una RCyM durante 1 año y un 92% (IC del 95% [80%- 100%]) mantuvieron una RCyM durante 18 meses. La tasa estimada de SLP en esta población fue del 97% (IC del 95% [92%-100%]) a 1 año y un 87% (IC del 95% [76%-99%]) a 2 años. La tasa estimada de

1013

supervivencia global fue del 100% a 1 año y del 95% (IC del 95% [88%-100%]) a 2 años.

2.- En un ensayo en fases avanzadas de la LMC y LLA Ph+, la variable principal fue RHM. Un total de 611 se aleatorizaron a dasatinib 140 mg/día o 70 mg dos veces al día. La mediana de duración del tratamiento fue aproximadamente de 6 meses (rango 0,03-31 meses).

La pauta posológica con "una vez al día" demostró una eficacia comparable (no-inferioridad) a la obtenida con "dos veces al día" respecto a la variable principal (diferencia en RHM 0,8%; IC 95% [- 7,1% - 8,7%]). Las tasas de respuesta se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4 - Eficacia de dasatinib en Ensayos de Fase III de Optimización de Dosis: Fase Avanzada de LMC y LLA Ph+

	140 mg una vez al día				70 mg dos veces al día ^a			
	Acelerada (n= 158)	Blástica Mieloide (n= 75)	Bástica Linfoide (n= 33)	Ph+ALL (n= 40)	Acelerada (n= 159)	Blástica Mieloide (n= 74)	Bástica Linfoide (n= 28)	LLA Ph++ (n= 44)
RHMa ^b (95% IC)	66% (59-74)	28% (18-40)	42% (26-61)	38% (23-54)	68% (60-75)	28% (19-40)	32% (16-52)	32% (19-48)
RHC ^b (95% IC)	47% (40-56)	17% (10-28)	21% (9-39)	33% (19-49)	52% (44-60)	18% (10-28)	14% (4-33)	25% (13-40)
NEL ^b (95% IC)	19% (13-26)	11% (5-20)	21% (9-39)	5% (1-17)	16% (11-23)	11% (5-20)	18% (6-37)	7% (1-19)
RCyM ^c (95% IC)	39% (31-47)	28% (18-40)	52% (34-69)	70% (54-83)	43% (35-51)	30% (20-42)	46% (28-66)	52% (37-68)
RCyC (95% IC)	32% (25-40)	17% (10-28)	39% (23-58)	50% (34-66)	33% (26-41)	23% (14-34)	43% (25-63)	39% (24-55)

^a No es una dosis inicial recomendada de Dasatinib para LMC en fase avanzada y LLA Ph+

^b Criterios de Respuesta Hematológica (todas las respuestas confirmadas después de 4 semanas):

Respuesta Hematológica Mayor

(RHMa) = respuesta hematológica completa (RHC) + no evidencia de leucemia (NEL).

RHC: Recuento de glóbulos blancos \leq LSN institucional, ANC \geq 1.000/mm³, plaquetas \geq 100.000/mm³, sin blastos o promielocitos en sangre periférica, blastos de médula ósea \leq 5%, < 5% mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basófilos en sangre periférica < 20%, y no infiltración extramedular.

NEL: mismo criterio como para RHC pero ANC \geq 500/mm³, y < 1.000/mm³, o plaquetas \geq 20.000/mm³ y \leq 100.000/mm³.

^c RCyM combina ambas respuestas completa (0% Ph+ metafase) y parcial (> 0%-35%).

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

La mediana de la duración de la RHMa en pacientes con fase acelerada de LMC no se alcanzó para ningún grupo; la mediana de la SLP fue de 25 y 26 meses para el grupo de 140 mg una vez al día y para el de 70 mg dos veces al día respectivamente; y la mediana de la supervivencia global no se alcanzó



Laboratorios
RICHMOND

FONTRAX



1013

para el grupo de 140 mg una vez al día y fue de 31 meses para el grupo de 70 mg dos veces al día.

En pacientes con crisis blástica mieloide de LCM, la mediana de la duración de RHMa fue de 8 y 9 meses para el grupo de 140 mg una vez al día y para el de 70 mg dos veces al día respectivamente; la mediana de la SLP fue de 4 meses para ambos grupos; y la mediana de la supervivencia global fue de 8 meses en ambos grupos. En pacientes con crisis blástica linfóide de LCM, la mediana de la duración de RHMa fue de 5 y 8 meses para el grupo de 140 mg una vez al día y para el de 70 mg dos veces al día respectivamente; la mediana de la SLP fue de 5 meses para ambos grupos; y la mediana de la supervivencia global fue de 11 y 9 meses respectivamente.

En pacientes con LLA Ph+, la mediana de la duración de la RHMa fue de 5 y 12 meses para el grupo de 140 mg una vez al día y para el de 70 mg dos veces al día respectivamente; la mediana de la SLP fue de 4 y 3 meses, respectivamente, y la mediana de la supervivencia global fue de 7 y 9 meses, respectivamente.

Población pediátrica

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

Farmacocinética

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, AUC_T) 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 AUC 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.

-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%.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 18.581

23

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

FONTRAX



970-1-7

-*Metabolismo*: Dasatinib se metaboliza ampliamente 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 ^{14}C la fracción de dasatinib inalterada representó el 29% de la radiactividad 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 ^{14}C , 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 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 dasatinib. La media de la $C_{\text{máx}}$ y del AUC 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 $C_{\text{máx}}$ y del AUC 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/Dosificación-Modo de administración y Advertencias*).

Dasatinib y sus metabolitos se excretan mínimamente por vía renal.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Marijana C. Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N 15.581

24

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

FONTRAX



10131

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 140 mg una vez al día administrados por vía oral (*Ver Advertencias*).

Los comprimidos no deben aplastarse ni fraccionarse, deben tragarse enteros. Dasatinib puede tomarse con o sin alimentos y debe tomarse por la mañana o por la noche.

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

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, la mielosupresión requirió una reducción de la dosis o la interrupción temporal o permanente del tratamiento en estudio. Se realizaron transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos en los pacientes que lo requirieron. Se administraron factores de crecimiento hematopoyéticos en los pacientes con mielosupresión resistente. Las directrices para los ajustes de la dosis se resumen en la *Tabla 5*.

Tabla 5 - 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* < 0,5 x 10⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10⁹ /l</p>	<p>1) Suspender el tratamiento hasta recuperación de RAN ≥ 1,0 x 10⁹ /l y plaquetas ≥ 50 x 10⁹ /l</p> <p>2) Reanudar el tratamiento a la dosis inicial original.</p> <p>3) Si las plaquetas < 25 x 10⁹ /l y/o un nuevo descenso del RAN < 0,5 x 10⁹ /l durante > 7 días, debe repetirse el paso 1 y</p>
--	--	--

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

25

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

1013

		reanudarse el tratamiento a una dosis reducida de 80 mg una vez al día (segundo episodio). Para el tercer episodio, reducir dosis de modo adicional hasta 50 mg una vez al día (para pacientes recientemente diagnosticadas) o interrumpir el tratamiento (para pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento previo incluyendo imatinib)
LMC en fase acelerada y crisis blástica y LLA Ph+(dosis inicial de 140 mg, una vez al día)	RAN* < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 10 x 10 ⁹ /l	<p>1) Descartar que la citopenia esté relacionada con la enfermedad (aspirado y/o biopsia medular).</p> <p>2) Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender el tratamiento hasta recuperación del RAN ≥ 1,0 x 10⁹ /l y plaquetas ≥ 20 x 10⁹ /l y reanudar a la dosis inicial original.</p> <p>3) Ante un nuevo episodio de citopenia, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento a una dosis reducida de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg una vez al día (tercer episodio).</p> <p>4) Si la citopenia está relacionada con la leucemia, valorar aumentar la dosis a 180 mg una vez al día.</p>

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

Reacciones adversas no hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica, moderada, grado 2, con dasatinib, se interrumpirá el tratamiento hasta que el acontecimiento se haya resuelto o hasta que haya retornado al nivel basal.

Continuar con la misma dosis si es la primera vez que ocurre y reducir la dosis si es un acontecimiento recurrente. Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica grave, grado 3 ó 4, con dasatinib, el tratamiento debe interrumpirse hasta que el acontecimiento se haya resuelto. Posteriormente, si es conveniente, el tratamiento puede reanudarse, a una dosis reducida, dependiendo de la gravedad inicial del acontecimiento. Para pacientes con LMC en fase crónica que hayan recibido 100 mg una vez al día, se recomienda una reducción de dosis hasta 80 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional desde 80 mg una vez al día hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario. Para pacientes con fase avanzada de LMC o LLA cromosoma



Laboratorios
RICHMOND

FONTRAX



Filadelfia positivo (Ph+) que hayan recibido 140 mg una vez al día, se recomienda una reducción de dosis hasta 100 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario.

Derrame pleural

Si se diagnóstica un derrame pleural, interrumpir el tratamiento con dasatinib hasta que el paciente sea asintomático o haya retornado a su estado basal. Si el episodio no mejora dentro de aproximadamente una semana, considerar un tratamiento con diuréticos o corticosteroides o ambos al mismo tiempo. Una vez resuelto el primer episodio, considerar la reintroducción de dasatinib al mismo nivel de dosis. Tras la resolución de un episodio posterior, reintroducir dasatinib con un nivel de dosis reducido. Una vez resuelto un episodio grave (grado 3 ó 4), el tratamiento puede continuarse como proceda a un nivel de dosis reducido dependiendo de la gravedad inicial del acontecimiento.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía, la seguridad y eficacia de Dasatinib en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

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, Dasatinib debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos clínicos con Dasatinib en pacientes con función renal reducida (el estudio en pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, excluyó a los pacientes con una concentración de creatinina en suero > 3 veces el límite superior del rango normal, y ensayos en pacientes con LMC en fase crónica con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib excluyó a pacientes con una concentración de creatinina sérica > 1,5 veces el límite superior del rango normal). 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

Dasatinib 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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

27

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

10 13

tomarse con o sin comida y deben tomarse sistemáticamente o por la mañana o por la noche.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad demostrada al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

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) pueden 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 simultáneo de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática del sustrato de CYP3A4. Por tanto, es obligado prestar especial atención a la coadministración de 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 Precauciones-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



Laboratorios
RICHMOND

FONTRAX

0013



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*).

Poblaciones especiales

En base a 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/Dosificación-Modo de administración y Características farmacológicas*). Debido a las limitaciones de este estudio clínico, se recomienda precaución al administrar dasatinib a pacientes con insuficiencia hepática (*Ver Posología/Dosificación-Modo 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 Posología/Dosificación-Modo de administración 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.

Sangrado

En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, 1 paciente (<1%) que recibió dasatinib comparado con 2 pacientes (1%9 que recibieron imatinib tuvieron hemorragia grado 3 ó 4. En ensayos clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, se produjeron se produjeron hemorragias graves en el sistema nervioso central (SNC) en < 1% de los pacientes. Ocho casos fueron mortales y 6 de ellos se asociaron, según los Criterios de Toxicidad Común (CTC), a una trombocitopenia grado 4. Se produjo hemorragia gastrointestinal grado 3 ó 4 en el 4% de los pacientes con resistencia al tratamiento previo con imatinib y generalmente requirieron interrupción del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 ó 4 en el 2% de los pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib. La mayoría de los sangrados relacionados fueron típicamente asociados con trombocitopenia grado 3 ó 4 (*Ver Reacciones adversas*). Adicionalmente, los estudios de

29

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N.15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

función plaquetaria *in vivo* e *in vitro* sugieren que el tratamiento con dasatinib afecta de modo reversible a la activación de plaquetas.

En los ensayos clínicos iniciales de dasatinib se excluyó a aquellos pacientes que tomaban medicamentos antiagregantes o anticoagulantes. En ensayos posteriores, se permitió el uso de anticoagulantes, ácido acetilsalicílico y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) junto con dasatinib si el recuento de plaquetas era $> 50.000-75.000/mm^3$. Hay que tener precaución si los pacientes utilizan antiagregantes o anticoagulantes.

Retención de líquidos

Dasatinib se asocia con retención de líquidos. En el ensayo fase III en pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, se notificó retención de líquidos grado 3 ó 4 en 2 pacientes (1%) en cada uno de los grupos de tratamiento con dasatinib e imatinib. En ensayos clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, se notificó retención hídrica grado 3 ó 4 en el 10% de los pacientes, incluyendo derrames pleural y pericárdico grado 3 ó 4 en el 7% y el 1% de los pacientes respectivamente. En estos ensayos, se notificó ascitis y edema generalizado grado 3 ó 4 en $<1\%$ de los pacientes y edema pulmonar grado 3 ó 4 en el 1% de los pacientes.

Los pacientes que desarrollen síntomas tales como disnea o tos seca que sugieran derrame pleural, deberán ser evaluados por radiografía de torác. 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 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). En 258 pacientes tratados con dasatinib y 258 pacientes tratados con imatinib en el ensayo fase III en pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, se notificó en 1 paciente ($<1\%$) en cada grupo una prolongación QTc como una reacción adversa. La mediana de cambio en el QTcF desde el nivel basal fue de 3,0 mseg en los pacientes tratados con dasatinib comparados con los 8,2 mseg en los pacientes tratados con imatinib. Un paciente ($<1\%$) en cada grupo experimentó un QTcF > 500 mseg. En 865 pacientes con leucemia, tratados con dasatinib, el cambio medio del intervalo QTc respecto a los valores

0013

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.

De los 2.182 pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, que recibieron dasatinib en los ensayos clínicos, 14 (<1%) pacientes presentaron prolongación QTc como una reacción adversa. Veintiún de estos pacientes (1%) tuvieron un QTc > 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 altas acumulativas de antraciclinas. La hipopotasemia o hipomagnesemia debe corregirse antes de la administración de dasatinib.

Reacciones adversas cardíacas

Dasatinib fue estudiado en un ensayo aleatorizado de 519 pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, que incluía pacientes con enfermedad cardíaca previa. Se notificaron reacciones adversas cardíacas, tipo insuficiencia cardíaca congestiva / insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio mortal en pacientes que estaban tomando dasatinib. Los acontecimientos adversos cardíacos fueron más frecuentes en pacientes con factores de riesgo o con historial de enfermedad cardíaca. Los pacientes con factores de riesgo (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes) o con historial de enfermedad cardíaca (p.ej. intervención coronaria percutánea previa, enfermedad arterial coronaria documentada) deben ser monitorizados cuidadosamente para los signos y síntomas consistentes con insuficiencia cardíaca como dolor torácico, dificultad para respirar y diaforesis.

Si aparecen estos signos o síntomas clínicos, se aconseja al médico interrumpir la administración de dasatinib. Después de su resolución, debe realizarse una evaluación funcional antes de continuar el tratamiento con dasatinib. Dasatinib puede reintroducirse a la dosis original si los acontecimientos adversos fueron leves/moderados (\leq grado 2) y reintroducirse a una dosis reducida si los acontecimientos fueron graves (\geq grado 3). Los pacientes que continúan el tratamiento deben ser monitorizados periódicamente.

Hipertensión arterial pulmonar

Dasatinib puede incrementar el riesgo de hipertensión arterial pulmonar que puede ocurrir en cualquier momento desde el inicio, incluso luego de más de un año de tratamiento. Las manifestaciones incluyen disnea, fatiga, hipoxia y retención de fluidos. La hipertensión arterial pulmonar puede ser reversible cuando se discontinúa dasatinib. Se debe evaluar pacientes para signos y síntomas de enfermedad cardiovascular subyacente previo a la administración con dasatinib y durante el tratamiento. Si se confirma la hipertensión arterial pulmonar, dasatinib debe discontinuarse permanentemente.

31

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

PRECAUCIONES

Interacciones 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 la 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: 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%. En un ensayo de 14 sujetos sanos, la administración de una dosis única de 100 mg de dasatinib 22 horas después de una dosis de 40 mg de omeperazol durante 4 días, en el estado de equilibrio, redujo el AUC de dasatinib en un 43% y la $C_{máx}$ en un 42%. 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 dasatinib (*Ver Advertencias*).

-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_{máx} 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 dasatinib (*Ver Advertencias*).

-Principios activos cuya concentración plasmática puede verse alterada por dasatinib: El uso simultáneo 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_{máx} 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*).

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

Toxicidad, carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

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 linfóide.

La toxicidad digestiva fue limitante de la dosis 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 linfóide observada en ratas y consistió en depleción linfóide 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 linfóide 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 sangrado de la cutícula *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.

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 chino.

Dasatinib no afectó 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. Asimismo, en estudios de desarrollo embrionario fetal, dasatinib provocó letalidad fetal asociada con disminución en el tamaño de las ratas recién nacidas y alteraciones esqueléticas en el feto tanto en las ratas como en las conejas gestantes. Estos efectos se produjeron tanto en ratas como en conejas 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, la inmunodepresión inducida por dasatinib se relacionó con la dosis y se controló 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 fotofónico *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.

Empleo en embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de dasatinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver *Precauciones- Toxicidad, carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad*). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Dasatinib no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente debe ser informada del posible riesgo para el feto.

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.

Empleo en 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 secreción en la leche materna y no puede descartarse el riesgo para el niño lactante. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con dasatinib.

Empleo en pediatría

No está recomendado el uso de dasatinib en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (*Ver Características farmacológicas/Propiedades, Acción farmacológica*).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La información detallada más abajo corresponde a la exposición a dasatinib de 2.440 pacientes tratados en ensayos clínicos incluyendo 258 pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente con un mínimo de 12 meses de seguimiento (dosis inicial de 100 mg una vez al día) y 2.182 pacientes con LMC o LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a imatinib 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). La mediana de la duración del tratamiento en esta población de pacientes fue de 15 meses (rango de 0,03-36 meses).

De los 2.440 pacientes tratados, el 23% tenían ≥ 65 años, mientras que el 5% eran ≥ 75 años.

En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, la mediana de duración del tratamiento fue 14 meses (rango 0,03-24 meses) para Dasatinib y 14 meses (rango de 0,3-26 meses) para imatinib; la mediana de la dosis diaria media fue 99 mg y 400 mg respectivamente.

La mayoría de los pacientes tratados con Dasatinib experimentaron reacciones adversas en algún momento. La mayoría de las reacciones fueron de grado leve a moderado.

En el ensayo Fase III, en pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, el tratamiento se interrumpió por reacciones adversas en el 5% de los pacientes tratados con Dasatinib y en el 4% de los pacientes tratados con imatinib. Entre los pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, las tasas de interrupción por reacciones adversas fueron del 15% en LMC en fase crónica, 16% en fase acelerada, 15% en crisis blástica mielóide, 8% con crisis blástica linfóide y en el 8% con LLA Ph+. En el ensayo Fase III de optimización de 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 fueron capaces de tolerar 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 en pacientes tratados con Dasatinib con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente fueron retención de líquidos (incluyendo derrame pleural) (19%), diarrea (17%), cefalea (12%), erupción cutánea (11%), dolor músculo esquelético (11%), náuseas (8%), fatiga (8%), mialgia (6%), vómitos (5%) e inflamación muscular (4%). Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en pacientes en tratamiento con Dasatinib con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib fueron retención de líquidos (incluyendo derrame pleural), diarrea, cefalea, náuseas, erupción cutánea, disnea, hemorragias, fatiga, dolor músculo esquelético, infección, vómitos, tos, dolor abdominal y fiebre. Neutropenia febril relacionada con el tratamiento se notificó en un 5% de los pacientes tratados con Dasatinib con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib.

En ensayos clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, se recomendó que el tratamiento con imatinib fuese discontinuado al menos 7 días antes de empezar el tratamiento con Dasatinib.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas, excluyendo anomalías de laboratorio, se notificaron en pacientes tratados con Dasatinib, en ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización (Tabla 6). 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 $< 1/1.000$); *no conocida* (no puede estimarse de los datos postcomercialización disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 6 - Resumen de Reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
<i>Muy frecuentes</i>	Infección (incluyendo bacteriana, vírica, fúngica, no específica)
<i>Frecuentes</i>	neumonía (incluyendo bacteriana, vírica y fúngica), infecciones / inflamación del tracto respiratorio superior, infección viral herpética, enterocolitis
<i>Poco frecuentes</i>	Sepsis (incluyendo las de resultado mortal),
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	
<i>Poco frecuentes</i>	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>Frecuentes</i>	Neutropenia febril, pancitopenia
<i>Raras</i>	Aplasia pura de serie roja
Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Poco frecuentes</i>	Hipersensibilidad (incluyendo eritema nodoso)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>Frecuentes</i>	Anorexia, alteraciones del apetito, hiperuricemia
<i>Poco frecuentes</i>	Hiperuricemia, hipoalbuminemia
Trastornos psiquiátricos	
<i>Frecuentes</i>	Depresión, insomnio
<i>Poco frecuentes</i>	Ansiedad, estado confusional, labilidad emocional, disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes</i>	Dolor de cabeza
<i>Frecuentes</i>	Neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, disgeusia, somnolencia
<i>Poco frecuentes</i>	Hemorragia SNC ^a , síncope, temblores, amnesia
<i>Raras</i>	Accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, convulsiones, neuritis óptica
Trastornos oculares	
<i>Frecuentes</i>	Alteraciones visuales (incluyendo visión distorsionada, visión borrosa, y agudeza visual reducida), ojo seco
<i>Poco frecuentes</i>	Conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	
<i>Frecuentes</i>	Tinnitus
<i>Poco frecuentes</i>	Vértigo
Trastornos cardíacos	
<i>Frecuentes</i>	Insuficiencia cardíaca congestiva / insuficiencia cardíaca ^b , derrame pericárdico, arritmias (incluyendo taquicardia), palpitaciones
<i>Poco frecuentes</i>	Infarto de miocardio (incluyendo desenlace mortal), QT prolongado en electrocardiograma, pericarditis, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular), angina pectoris, cardiomegalia

Raras	Cor pulmonale, miocarditis, síndrome coronario agudo
No conocida	Fibrilación auricular, flutter auricular
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Hemorragia ^c
Frecuentes	Hipertensión, rubor
Poco frecuentes	Hipotensión, tromboflebitis
Raras	Livedo reticularis
No conocida	Trombosis/embolismo (incluyendo embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Derrame pleural, disnea
Frecuentes	Tos, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, infiltración pulmonar, neumonitis
Poco frecuentes	Brocoespasmo, asma
Raras	Síndrome de distrés respiratorio agudo
No conocida	Enfermedad intersticial pulmonar
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
Raras	Gastroenteropatía con pérdida de proteínas
No conocida	Hemorragia gastrointestinal mortal
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	Hepatitis, colestasis, colecistitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Rash cutáneo ^d
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,
Poco frecuentes	Rigidez musculoesquelética, rabdomiólisis
Raras	Tendinitis



Laboratorios
RICHMOND

FONTRAX



10131

Trastornos renales y urinarios	
<i>Poco frecuentes</i>	Insuficiencia renal, frecuencia urinaria, proteinuria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
<i>Poco frecuentes</i>	Ginecomastia, menstruación irregular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	
<i>Muy frecuentes</i>	Retención de líquidos, fatiga, edema superficial ^e , pirexia
<i>Frecuentes</i>	Astenia, dolor, dolor torácico, edema generalizado, escalofríos
<i>Poco frecuentes</i>	Malestar, intolerancia a la temperatura
Exploraciones complementarias	
<i>Frecuentes</i>	Pérdida de peso, aumento de peso
<i>Poco frecuentes</i>	Incremento de la creatin-fosfoquinasa en sangre
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
<i>Frecuentes</i>	Contusión

^a Incluye hematoma cerebral, hemorragia cerebral, hematoma extradural, hemorragia intracraneal, derrame cerebral, hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural y hemorragia subdural.

^b Incluye insuficiencia ventricular, fallo cardíaco, fallo cardíaco congestivo, cardiomiopatía, cardiomiopatía congestiva, insuficiencia diastólica, descenso de la fracción de eyección y fallo ventricular.

^c Excluye sangrado gastrointestinal, y sangrado del sistema nervioso central (SNC); estas reacciones adversas se han informado según la clasificación por órganos y sistemas dentro de trastornos gastrointestinales y dentro de trastornos del sistema nervioso respectivamente.

^d Incluye erupción medicamentosa, eritema, eritema multiforme, eritrosis, erupción cutánea exfoliativa, erupción micótica, eritema generalizado, erupción genital, exantema maculoso, milio, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapulosa, erupción papulosa, erupción pruriginosa, erupción pustular, erupción vesicular, exfoliación cutánea, irritación de la piel y urticaria vesicular.

^e Incluye tumefacción auricular, edema conjuntival, edema ocular, tumefacción ocular, edema palpebral, edema facial, edema gestacional, edema labial, edema localizado, edema macular, edema genital, edema bucal, edema periférico, edema orbitario, edema peneano, edema periorbitario, edema con fovea, edema escrotal, tumefacción facial y edema lingual.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Mielosupresión

El tratamiento con Dasatinib se asocia con 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.

Sangrado

Se han notificado hemorragias relacionadas con el tratamiento en pacientes que tomaban Dasatinib, desde petequias y epistaxis a hemorragia digestiva y

90731

del SNC grado 3 ó 4. En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, 1 paciente (< 1%) que recibía Dasatinib tuvo hemorragia grado 3. En ensayos clínicos en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, 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 con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib y generalmente requirieron interrupción del tratamiento y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias grado 3 ó 4 en el 2% de los pacientes con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo con imatinib. La mayoría de los acontecimientos hemorrágicos en estos pacientes 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.

Retención de líquidos

Reacciones adversas variadas como derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y derrame pericárdico con o sin edema superficial pueden describirse colectivamente como "retención de líquidos". En un ensayo con pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, se notificó derrame pleural grado 1 y 2 en 26 pacientes (10%) de los que recibieron Dasatinib. La mediana de tiempo para que se produjese fue de 28 semanas (rango de 4-88 semanas). La mediana de duración del derrame pleural fue de 50 días (rango de 5-585 días). Esta reacción fue generalmente reversible y se manejó interrumpiendo el tratamiento con Dasatinib y utilizando diuréticos u otras medidas de soporte. Entre los pacientes tratados con dasatinib con derrame pleural, un 73% tuvieron que interrumpir su dosis durante una mediana de 15 días (6-56 días). El treinta y uno por ciento tuvo reducción de dosis. Adicionalmente, un 46% recibieron diuréticos concomitantes (duración mediana de 64 días) y un 27% recibieron esteroides concomitantes (duración mediana de 29 días). Un único paciente sufrió una toracocentesis terapéutica. Con un manejo médico adecuado, 23 pacientes (88% de los cuales con derrame pleural) fueron capaces de continuar el tratamiento con Dasatinib y su eficacia no estuvo afectada (92% alcanzó una respuesta citogenética completa). Otras reacciones adversas con retención de líquidos notificadas en pacientes que están tomando Dasatinib fueron edema superficial localizado (9%) y edema generalizado (2%). También se notificaron en < 2% de los pacientes insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca, derrames pericárdicos, hipertensión pulmonar y edema pulmonar.

El uso de Dasatinib se asocia con casos de retención de líquidos grado 3 ó 4 en el 10% de los pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib. 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 pautas cortas de esteroides.

Prolongación QT

En el ensayo Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, un paciente ($< 1\%$) de los pacientes tratados con Dasatinib y un paciente ($< 1\%$) de los pacientes tratados con imatinib tuvieron un QTcF > 500 mseg.

En 5 estudios Fase II, en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib, se obtuvieron repetidamente ECGs en condiciones basales y a tiempos preespecificados durante el tratamiento de 865 pacientes que recibieron 70 mg de Dasatinib dos veces al día. Estos ECGs fueron valorados de forma centralizada. El intervalo QT se corrigió por la frecuencia cardíaca mediante el método Fridericia. Para todos los valores post-administración recogidos durante el día 8, el cambio medio respecto a los valores basales del intervalo QTcF estuvo entre 4-6 mseg, con un límite superior en el intervalo de confianza del $95\% < 7$ mseg. De los 2.182 pacientes que recibieron Dasatinib en los ensayos clínicos, en 14 ($< 1\%$) pacientes se notificó como reacción adversa la prolongación QTc informado como una reacción adversa. Veintiún pacientes (1%) presentaron un QTcF > 500 mseg.

Reacciones adversas cardíacas

Los pacientes con factores de riesgo o con historial de enfermedad cardíaca deben ser monitorizados cuidadosamente para los signos y síntomas consistentes con insuficiencia cardíaca y deberán ser evaluados y tratados adecuadamente.

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 (Tabla 7a). También se notificó mielosupresión con menor frecuencia en los que recibieron dosis de 100 mg una vez al día (*ver Anormalidades en Pruebas de Laboratorio a continuación*).



9013

Tabla 7 a - Reacciones Adversas comunicadas en el ensayo Fase III de optimización de dosis: LMC Fase Crónica

Reacción adversa	100 mg una vez al día n = 165		140 mg una vez al día ^a n = 163		50 mg dos veces al día ^a N = 167		70 mg dos veces al día ^a n = 167	
	Todos los Grados	Grados 3 / 4	Todos los Grados	Grados 3 / 4	Todos los Grados	Grados 3 / 4	Todos los Grados	Grados 3 / 4
	Porcentaje (%) de Pacientes							
Diarrea	27	2	30	4	31	2	27	4
Retención de líquidos	34	4	40	7	37	5	40	10
Edema superficial	18	0	17	1	19	0	19	1
Derrame pleural	18	2	26	5	24	4	24	5
Edema generalizado	3	0	5	0	0	0	2	0
Insuficiencia cardíaca congestiva/ Insuficiencia cardíaca ^b	0	0	4	1	1	1	5	3
Derrame pericárdico	2	1	6	2	5	2	2	1
Edema pulmonar	0	0	0	0	1	1	3	1
Hipertensión pulmonar	0	0	1	0	1	0	1	1
Hemorragia	11	1	14	1	10	4	16	2
Hemorragia gastrointestinal	2	1	2	0	5	3	4	2

^a No es una dosis inicial de dasatinib para fase crónica de LMC.

^b incluye insuficiencia ventricular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, cardiomiopatía congestiva, disfunción diastólica, descenso de la fracción de eyección y fracaso ventricular.

En el ensayo de Fase III de optimización de dosis en pacientes con LMC en fases avanzadas y LLA Ph+, (mediana de la duración del tratamiento de 14 meses para LMC en fase acelerada, 3 meses para LMC en crisis mieloide blástica, 4 meses para LMC en crisis linfóide blástica y 3 meses para LLA Ph+), la retención de líquidos (derrame pleural y derrame pericárdico) se notificó menos frecuentemente en pacientes tratados con 140 mg de dasatinib una vez al día que en aquellos tratados con 70 mg dos veces al día (Tabla 7b).



Tabla 7b - Reacciones Adversas comunicadas en el ensayo Fase III de optimización de dosis: LMC en Fases Avanzadas y LLA Ph+

Reacción adversa	140 mg una vez al día n = 304		70 mg dos veces al día ^a n = 305	
	Todos los Grados	Grados 3 / 4	Todos los Grados	Grados 3 / 4
	Porcentaje (%) de Pacientes			
Diarrea	28	3	29	4
Retención de líquidos	33	7	43	11
Edema superficial	15	<1	19	1
Derrame pleural	20	6	34	7
Edema generalizado	2	0	3	1
Insuficiencia cardíaca congestiva/insuficiencia cardíaca	1	0	2	1
Derrame pericárdico	2	1	6	2
Edema pulmonar	1	1	3	1
Ascitis	0	0	1	0
Hipertensión pulmonar	0	0	1	0
Hemorragia				
Hemorragia gastrointestinal	8	6	12	6

^a No es una dosis inicial recomendada de dasatinib para LMC en fase avanzada y LLA pH*.

^b Incluye insuficiencia ventricular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, cardiomiopatía congestiva, disfunción diastólica, descenso de la fracción de eyección y fracaso ventricular.

Anormalidades en pruebas de laboratorio

Hematología

En el ensayo Fase III en pacientes con LCM en fase crónica de diagnóstico reciente, se notificaron las siguientes anomalías en las pruebas de laboratorio grado 3 ó 4 en pacientes que estaban tomando

Dasatinib: neutropenia (21%), trombocitopenia (19%), y anemia (10%).

En pacientes tratados con Dasatinib con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente que experimentaron mielosupresión grado 3 ó 4, generalmente se produjo recuperación después de una breve interrupción de la dosis y/o reducción, y la interrupción permanente del tratamiento se produjo en el 1,6% de los pacientes.

En pacientes con LMC, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo con imatinib, las citopenias (trombocitopenia, neutropenia y anemia) fueron un hallazgo consistente. Sin embargo, su aparición fue claramente dependiente del estadio de la enfermedad. La frecuencia de anomalías hematológicas grados 3 y 4 se presentan en la Tabla 8.

10931

Tabla 8- Alteraciones hematológicas de laboratorio grados 3 y 4 en ensayos clínicos según los criterios comunes de toxicidad (CTC) en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib

	Fase crónica (n= 1.150)	Fase acelerada (n= 502)	Crisis blástica mieloide (n= 280)	Crisis blástica linfoide y LLA Ph+ (n= 250)
	Porcentaje (%) de pacientes			
Parámetros Hematológicos				
Neutropenia	47	69	80	79
Trombocitopenia	41	72	82	78
Anemia	19	55	75	46

CTC grados: neutropenia (grado 3 $\geq 0,5-1,0 \times 10^9 /l$), grado 4 $< 0,5 \times 10^9 /l$) trombocitopenia (grado 3 $\geq 10-50 \times 10^9 /l$, grado 4 $< 10 \times 10^9 /l$) anemia (hemoglobina grado 3 $\geq 65-80 g/l$, grado 4 $< 65 g/l$).

En el ensayo de Fase III de optimización de la dosis, en los pacientes con LMC en fase crónica la frecuencia de neutropenia, trombocitopenia y anemia fue más baja con las dosis de 100 mg de dasatinib una vez al día que en el grupo tratado con la dosis de 70 mg de dasatinib dos veces al día.

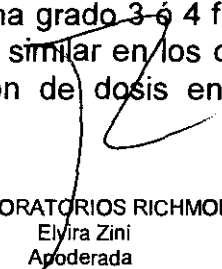
En los pacientes que desarrollaron una mielosupresión grado 3 ó 4, la recuperación se lograba habitualmente después de interrupciones del tratamiento breves y/o reducciones en la dosis. El tratamiento se interrumpió de forma permanente en el 5% de los pacientes. La mayoría de los pacientes continuó con el tratamiento sin nuevas evidencias de mielosupresión.

Bioquímica:

En un ensayo en LMC en fase crónica de diagnóstico reciente, se notificó hipofosfatemia grado 3 ó 4 en un 4% de los pacientes tratados con Dasatinib, y una elevación de las transaminasas grado 3 ó 4, elevación de creatinina y de bilirrubina se notificaron en $< 1\%$ de los pacientes. No hubo interrupción en el tratamiento con Dasatinib debido a estos parámetros bioquímicos de laboratorio.

Se comunicaron elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 en $< 1\%$ de los pacientes con LMC en fase crónica, (resistente o intolerante a imatinib), pero se notificaron elevaciones con frecuencias más elevadas del 1 al 7% de los pacientes con fases avanzadas de LMC y LLA Ph+.

Habitualmente se controlaron mediante reducción de la dosis o interrupción del tratamiento. En el ensayo Fase III de optimización de la dosis, estudio en fase crónica de LMC, elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 fueron notificadas en $\leq 1\%$ de los pacientes con incidencia baja similar en los cuatro grupos tratados. En el ensayo Fase III de optimización de dosis en fase

7013

avanzada de LMC y LLA Ph+ elevaciones de transaminasas o bilirrubina grado 3 ó 4 se notificaron en el 1% al 4% de los pacientes de los grupos tratados.

Aproximadamente un 5% de los pacientes tratados con Dasatinib, que tenían niveles basales normales de calcio, experimentaron hipocalcemia transitoria grado 3 ó 4 en algún momento del ensayo. En general, no se asoció la disminución de calcio con síntomas clínicos. Los pacientes que desarrollaron hipocalcemia grado 3 ó 4 con frecuencia se recuperaban con la administración de suplementos orales. En pacientes con todas las fases de LMC se comunicaron casos de hipofosfatemia, hipocalcemia e hipopotasemia grado 3 ó 4 pero se detectó un incremento de la frecuencia en los pacientes con LMC en crisis blástica mieloide o crisis blástica linfóide y LLA Ph+. Aumentos de la creatinina grado 3 ó 4 se notificaron en < 1% de los pacientes con LMC en fase crónica con un aumento de la frecuencia del 1 al 4% en los pacientes con LMC en fase avanzada.

Otras poblaciones especiales

Mientras el perfil de seguridad de Dasatinib en la población de edad avanzada fue similar al de la población joven, los pacientes con 65 años de edad y mayores tienen mayor probabilidad de experimentar retención de fluidos y disnea, por lo que deben monitorizarse cuidadosamente

SOBREDOSIFICACIÓN

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 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría R. Gutiérrez. Tel: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas. Tel: (011) 4658-7777/4654-6648

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

En su envase original, a temperatura ambiente inferior a 30° C.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR
EL MINISTERIO DE SALUD**


CERTIFICADO N° 55.922

**LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Cap. Fed. (C1427CIU)
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos - Farmacéutico.**

“Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica”

Elaborado en:
Laboratorio Eczane

Fecha de última revisión:/...../.....


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

46


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada