



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-121396832-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-121396832-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

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

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., propietaria de la

Especialidad Medicinal denominada SPRYCEL / DASATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DASATINIB 20 mg – 50 mg – 70 mg – 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-08083623-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-08083720-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.316, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2023-121396832-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria
Date: 2024.02.01 18:25:27 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.01 18:25:29 -03:00

Prospecto

SPRYCEL® DASATINIB

Comprimidos Recubiertos

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Inhibidor de quinasa.

INDICACIONES Y USO

SPRYCEL está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con

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

SPRYCEL (dasatinib) está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos de 1 año de edad o más con:

- LMC Ph+ en fase crónica.

IF-2023-125433204-APN-DGA#ANMAT

- LLA Ph+ recientemente diagnosticada en combinación con quimioterapia.

POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Posología/Dosis de SPRYCEL en Pacientes Adultos

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

Posología/dosis de SPRYCEL en Pacientes Pediátricos con LMC o LLA Ph+

La dosis inicial recomendada para pacientes pediátricos se basa en el peso corporal como se muestra en la Tabla 1. La dosis recomendada debe administrarse por vía oral una vez al día con o sin alimentos. Volver a calcular la dosis cada 3 meses en función de los cambios en el peso corporal, o más a menudo si es necesario.

No partir, triturar ni masticar los comprimidos recubiertos. Tragar los comprimidos recubiertos enteros. Existen consideraciones de administración adicionales para pacientes pediátricos que tienen dificultad para tragar comprimidos recubiertos enteros [*véase Uso en Poblaciones Específicas y Farmacología Clínica*].

Tabla 1: Dosis de SPRYCEL en Pacientes Pediátricos^a

Peso corporal (kg) ^b	Dosis diaria (mg)
10 a menos de 20	40 mg
20 a menos de 30	60 mg
30 a menos de 45	70 mg
Por lo menos 45	100 mg

^a Para pacientes pediátricos con LLA Ph+, comenzar la terapia con SPRYCEL el día 15 de la quimioterapia de inducción, o antes, cuando se confirme el diagnóstico, y continuar durante 2 años.

^b No se recomienda la formulación en comprimidos recubiertos en pacientes que pesen menos de 10 kg.

Remítase a la Sub-Sección Incremento Gradual de la Dosis en Adultos con LMC y LLA Ph+ y en pacientes pediátricos con LMC para obtener recomendaciones sobre la escalación de dosis en adultos con LMC y LLA Ph+, y en pacientes pediátricos con LMC.

Modificación de la Dosis

Inductores potentes de CYP3A4

Evitar el uso de inductores concomitantes potentes de CYP3A4 y hierba de San Juan (St. John's Wort). En caso de que se deba coadministrar un inductor potente de CYP3A4, considerar un aumento de la dosis de SPRYCEL. Si se aumenta la dosis de SPRYCEL, monitorizar cuidadosamente al paciente para detectar toxicidad [*véase Interacciones Farmacológicas*].

Inhibidores potentes de CYP3A4

Evitar el uso de inhibidores concomitantes potentes de CYP3A4 y jugo de pomelo. Se recomienda, si es posible, la selección de una medicación concomitante alternativa con un potencial nulo o mínimo de inhibición de enzimas. Si se debe administrar SPRYCEL con un inhibidor de CYP3A4 potente, considerar una disminución de la dosis hasta:

- 40 mg diarios para pacientes que toman SPRYCEL 140 mg por día.
- 20 mg diarios para pacientes que toman SPRYCEL 100 mg por día.
- 20 mg diarios para pacientes que toman SPRYCEL 70 mg por día.

Para los pacientes que toman SPRYCEL 60 mg o 40 mg por día, considerar interrumpir SPRYCEL hasta que se discontinúe el inhibidor. Dejar pasar un período de reposo farmacológico de aproximadamente 1 semana luego de la interrupción del inhibidor antes de reiniciar SPRYCEL.

Se espera que estas reducciones de dosis de SPRYCEL ajusten el área bajo la curva (Area Under Curve, AUC) al intervalo observado sin inhibidores del CYP3A4; no obstante, no se dispone de datos clínicos sobre estos ajustes de dosis en pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4. Si no se tolera SPRYCEL después de la disminución de la dosis, discontinuar el inhibidor potente de CYP3A4 o bien interrumpir SPRYCEL hasta que se discontinúe el inhibidor. Cuando se interrumpa el inhibidor, dejar pasar un período de reposo farmacológico de aproximadamente 1 semana antes de aumentar la dosis de SPRYCEL [*véase Interacciones Farmacológicas*].

Incremento Gradual de la Dosis en Adultos con LMC y LLA Ph+ y en Pacientes Pediátricos con LMC

Para pacientes adultos con LMC y LLA Ph+, considerar un incremento gradual de la dosis a 140 mg una vez al día (LMC en fase crónica) o 180 mg una vez al día (LMC en fase avanzada y LLA Ph+) en pacientes que no habían alcanzado una respuesta hematológica o

citogenética a la dosis inicial recomendada. Para pacientes pediátricos con LMC, considerar una escalación de dosis a 120 mg una vez por día (véase la Tabla 2 a continuación). No se recomienda escalación de dosis para pacientes pediátricos con LLA Ph+, donde SPRYCEL se administra en combinación con quimioterapia.

Incrementar gradualmente la dosis de SPRYCEL según se muestra en la Tabla 2 en pacientes pediátricos con LMC en fase crónica que no alcancen una respuesta hematológica o citogenética con la dosis inicial recomendada.

Tabla 2: Incremento Gradual de la Dosis para LMC Pediátrica

Formulación	Dosis (dosis máxima por día)	
	Dosis inicial	Incremento gradual
Comprimidos recubiertos	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Ajuste de la Dosis para Reacciones Adversas

Mielosupresión

En los estudios clínicos, se controló la mielosupresión mediante la interrupción o reducción de la dosis o la discontinuación de la terapia del estudio. Se ha usado el factor de crecimiento hematopoyético en pacientes con mielosupresión resistente. Las normas para las modificaciones de la dosis en pacientes adultos y pediátricos están resumidas en las Tablas 3 y 4, respectivamente.

Tabla 3: Ajustes de la Dosis para Neutropenia y Trombocitopenia en Adultos

LMC en Fase Crónica (dosis inicial de 100 mg una vez al día)	RAN* $<0,5 \times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Interrumpir SPRYCEL hasta que RAN $\geq 1,0 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$. 2. Reanudar el tratamiento con SPRYCEL a la dosis inicial original si la recuperación ocurre en ≤ 7 días. 3. Si las plaquetas son $<25 \times 10^9/L$ u ocurre recurrencia de RAN $<0,5 \times 10^9/L$ durante >7 días, repetir el Paso 1 y reanudar el
	o Plaquetas $<50 \times 10^9/L$	

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

*RAN: Recuento absoluto de neutrófilos.

Tabla 4: Ajustes de la Dosis para Neutropenia y Trombocitopenia en Pacientes Pediátricos con LMC Ph+

		Dosis (dosis máxima por día)		
		Dosis inicial original	Primer nivel de reducción de dosis	Segundo nivel de reducción de dosis
1. Si la citopenia persiste durante más de 3 semanas, verificar si está relacionada con leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia).	Comprimidos recubiertos	40 mg	20 mg	**
2. Si la citopenia no está relacionada con leucemia, interrumpir SPRYCEL hasta que RAN* $\geq 1,0 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$, y reiniciar el tratamiento en la dosis inicial original o a una dosis reducida.		60 mg	40 mg	20 mg
		70 mg	60 mg	50 mg
		100 mg	80 mg	70 mg
3. Si la citopenia recurre, repetir aspirado de médula ósea/biopsia y reiniciar SPRYCEL a una dosis reducida.				

* RAN: Recuento absoluto de neutrófilos.

** Menor dosis no disponible en comprimidos recubiertos.

Para los pacientes pediátricos con LMC en fase crónica, si la neutropenia o trombocitopenia de Grado ≥ 3 se repite durante la respuesta hematológica completa (CHR), interrumpir el tratamiento con SPRYCEL y reiniciarlo a una dosis reducida. Implementar reducciones de

dosis temporales para grados intermedios de citopenia y respuesta de la enfermedad, según sea necesario.

Para pacientes pediátricos con LLA Ph+, si la neutropenia y/o trombocitopenia causa una demora de la siguiente serie de tratamiento de más de 14 días, interrumpir SPRYCEL y reiniciarlo en el mismo nivel de dosis una vez que se inicia la siguiente serie de tratamiento. Si la neutropenia y/o trombocitopenia persiste y la siguiente serie de tratamiento se retrasa otros 7 días, realizar una evaluación de médula ósea para determinar la celularidad y el porcentaje de blastos. Si la celularidad de la médula ósea es <10%, interrumpir el tratamiento con SPRYCEL hasta que el ANC sea >500/ μ L ($0.5 \times 10^9/L$), momento en el cual se puede reiniciar el tratamiento en la dosis completa. Si la celularidad de la médula ósea es >10%, se puede considerar reiniciar el tratamiento con SPRYCEL.

Reacciones Adversas No Hematológicas

Para adultos con LMC Ph+ y LLA, y pacientes pediátricos con LMC Ph+, si se desarrolla una reacción adversa grave no hematológica con el uso de SPRYCEL, se debe suspender el tratamiento hasta que se haya resuelto o mejorado la reacción adversa. A partir de ese momento, se puede recomenzar el tratamiento de la manera apropiada con una dosis reducida que depende de la gravedad y la recurrencia[*véase Advertencias y Precauciones*].

Para pacientes pediátricos con LLA Ph+, interrumpir el tratamiento en caso de reacciones adversas no hematológicas de Grado ≥ 3 a excepción de anomalías en las pruebas de la función hepática, y reiniciarlo en una dosis reducida cuando el evento se resuelva a grado ≤ 1 . En caso de elevación de bilirrubina directa más de 5 veces el límite superior del rango normal (ULN) institucional, interrumpir el tratamiento hasta la mejora al nivel basal o a grado ≤ 1 . En caso de elevación de AST/ALT más de 15 veces el ULN institucional, interrumpir el tratamiento hasta la mejora al nivel basal o a grado <1. Para anomalías recurrentes de la función hepática como se mencionó antes, reducir la dosis si dicha reacción adversa recurre tras reiniciar SPRYCEL. Las recomendaciones sobre reducción de dosis se describen en la Tabla 5.

Tabla 5: Ajustes de Dosis para Toxicidades No Hematológicas en Pacientes Pediátricos

Dosis (dosis máxima por día)			
1. Si se produce una toxicidad no hematológica de Grado 2,	Dosis inicial original	Reducción de un nivel de dosis	Reducción de dos niveles de dosis

Tabla 5: Ajustes de Dosis para Toxicidades No Hematológicas en Pacientes Pediátricos

	Dosis (dosis máxima por día)			
considerar interrumpir SPRYCEL si no se registra mejora a pesar de la terapia sintomática; una vez alcanzada la recuperación a grado ≤ 1 , reiniciar el tratamiento en la dosis inicial original. Reiniciar SPRYCEL en una dosis reducida para eventos recurrentes.	Comprimidos recubiertos	40 mg	20 mg	**
		60 mg	40 mg	20 mg
		70 mg	60 mg	50 mg
		100 mg	80 mg	70 mg
2. Si se produce una toxicidad no hematológica de Grado 3, interrumpir SPRYCEL hasta la recuperación a grado ≤ 1 y luego reiniciarlo a una dosis reducida.				
3. En caso de bilirrubina directa >5 ULN o AST/ALT >15 ULN, interrumpir SPRYCEL hasta la recuperación a grado ≤ 1 y luego reiniciar SPRYCEL en la dosis inicial original. Reiniciar SPRYCEL en una dosis reducida en caso de hepatotoxicidad recurrente.				

**Menor dosis en comprimidos recubiertos no disponible.

Duración del Tratamiento

En los estudios clínicos, el tratamiento con SPRYCEL en pacientes adultos y pediátricos con LMC en fase crónica continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no lo toleró. No se ha establecido el efecto de la interrupción del tratamiento en el resultado de la enfermedad a largo plazo después del logro de una respuesta citogenética

(que incluye la respuesta citogenética completa [CCyR]) o una respuesta molecular mayor (MMR y MR4.5).

En los estudios clínicos, el tratamiento con SPRYCEL en pacientes pediátricos con LLA Ph+ se administró durante un período máximo de 2 años [véase *Posología/Dosis y Administración y Estudios Clínicos*].

SPRYCEL es un producto peligroso. Siga los procedimientos especiales de manipulación y eliminación que corresponda.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mielosupresión

El tratamiento con SPRYCEL está asociado a trombocitopenia, neutropenia y anemia graves (Criterios de Toxicidad Común para Eventos Adversos (CTCAE) del NIC Grado 3 ó 4), que se producen más temprano y con mayor frecuencia en pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica [véase *Reacciones Adversas*].

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

En pacientes pediátricos con LLA Ph+ tratados con SPRYCEL en combinación con quimioterapia, realizar hemogramas completos antes del inicio de cada serie de quimioterapia y según esté indicado clínicamente. Durante las series de consolidación de la quimioterapia, realizar hemogramas completos cada 2 días hasta la recuperación.

La mielosupresión generalmente es reversible y habitualmente se maneja suspendiendo SPRYCEL temporalmente y/o reduciendo la dosis [véase *Posología/Dosis y Administración*].

Eventos Relacionados con Sangrado

SPRYCEL puede causar sangrado grave y mortal. En todos los estudios clínicos de LMC o LLA Ph+, ocurrieron hemorragias de Grado ≥ 3 en el sistema nervioso central (SNC), incluso algunas fatales, en $<1\%$ de los pacientes que recibieron SPRYCEL. La incidencia de hemorragia de Grado 3/4 fue del 5,8% de los pacientes adultos y generalmente requirió la interrupción del tratamiento y transfusiones. La incidencia de hemorragia de Grado 5 fue del 0,4% de los pacientes adultos. El sitio de hemorragia más frecuente fue el tracto gastrointestinal [véase *Reacciones Adversas*]. La mayoría de los eventos de sangrado en los estudios clínicos estuvieron asociados con trombocitopenia grave. Además de causar trombocitopenia en pacientes humanos, dasatinib causó disfunción plaquetaria *in vitro*.

Los medicamentos concomitantes que inhiben la función plaquetaria o los anticoagulantes pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

Retención de Líquido

SPRYCEL puede causar retención de líquido [véase *Reacciones Adversas*]. Luego de 5 años de seguimiento en el estudio randomizado de LMC en fase crónica recientemente diagnosticada en adultos (n=258), se informó retención de líquidos de Grado 3 o 4 en el 5% de los pacientes, incluido un 3% de pacientes con derrame pleural de Grado 3 o 4. En pacientes adultos con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada o resistentes o intolerantes al imatinib, se produjo retención de líquidos de Grado 3 o 4 en el 6% de los pacientes tratados con SPRYCEL en la dosis recomendada (n=548). En pacientes adultos con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ tratados con SPRYCEL en la dosis recomendada (n=304), se reportó retención de líquidos de Grado 3 o 4 en el 8% de los pacientes, incluyendo derrame pleural de Grado 3 o 4 reportada en el 7% de los pacientes. En pacientes pediátricos con LMC en fase crónica, se reportaron casos de retención de líquidos de Grado 1 o 2 en el 10,3% de los pacientes.

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

Toxicidad Cardiovascular

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

Hipertensión Arterial Pulmonar

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

Prolongación del Intervalo QT

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

Reacciones Dermatológicas Severas

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

Síndrome de Lisis Tumoral

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

Toxicidad Embrio-Fetal

Sobre la base de los limitados datos en humanos, SPRYCEL puede ocasionar daño al feto al ser administrado a una mujer embarazada. Se han informado efectos farmacológicos adversos de SPRYCEL, que incluyen hidropesía fetal, leucopenia fetal y trombocitopenia fetal, con la exposición materna a SPRYCEL. Aconsejar a las mujeres en edad fértil y a los hombres cuya pareja sea una mujer en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con SPRYCEL y durante 30 días luego de la última dosis [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

Efectos Sobre el Crecimiento y el Desarrollo en Pacientes Pediátricos

En los ensayos pediátricos de SPRYCEL en LMC en fase crónica después de al menos 2 años de tratamiento, se informaron reacciones adversas asociadas con el crecimiento y desarrollo óseo en 5 pacientes (5,2%), una de las cuales fue de intensidad severa (retardo del crecimiento de Grado 3). Estos 5 casos incluyeron casos de fusión retrasada de las epífisis, osteopenia, retraso del crecimiento y ginecomastia [véase *Reacciones Adversas* y *Uso en Poblaciones Específicas*]. De estos 5 casos, 1 caso de osteopenia y 1 caso de ginecomastia se resolvieron durante el tratamiento.

Monitorear el crecimiento y el desarrollo óseo en pacientes pediátricos.

Hepatotoxicidad

SPRYCEL puede causar hepatotoxicidad según se mide por elevaciones de bilirrubina, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y fosfatasa alcalina [véase *Reacciones Adversas*]. Monitoree las transaminasas en condición basal y mensualmente, o según esté indicado clínicamente durante el tratamiento. Reduzca la dosis, suspenda o discontinúe permanentemente SPRYCEL según la gravedad [véase *Posología/Dosis y Administración*]. Cuando se administra SPRYCEL en combinación con quimioterapia, se ha observado toxicidad hepática en forma de elevación de las

transaminasas e hiperbilirrubinemia. Monitoree la función hepática cuando se usa SPRYCEL en combinación con quimioterapia.

REACCIONES ADVERSAS

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

- Mielosupresión [*véase Posología/Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones*].
- Eventos relacionados con sangrado [*véase Advertencias y Precauciones*].
- Retención de líquidos [*véase Advertencias y Precauciones*].
- Toxicidad cardiovascular [*véase Advertencias y Precauciones*].
- Hipertensión arterial pulmonar [*véase Advertencias y Precauciones*].
- Prolongación del intervalo QT [*véase Advertencias y Precauciones*].
- Reacciones dermatológicas severas [*véase Advertencias y Precauciones*].
- Síndrome de lisis tumoral [*véase Advertencias y Precauciones*].
- Efectos sobre el crecimiento y el desarrollo en pacientes pediátricos [*véase Advertencias y Precauciones*].
- Hepatotxicidad [*véase Advertencias y Precauciones*].

Experiencia en Ensayos Clínicos

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

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a SPRYCEL administrado como monoterapia en todas las dosis evaluadas en estudios clínicos (n=2809) que incluyeron 324 pacientes adultos con LMC en fase crónica, recientemente diagnosticada, 2388 pacientes adultos con LMC en fase crónica o avanzada o LLA Ph+, con resistencia o intolerancia a imatinib, y 97 pacientes pediátricos con LMC en fase crónica. La mediana de la duración del tratamiento en un total de 2712 pacientes adultos fue de 19,2 meses (rango 0 a 93,2 meses). En un ensayo randomizado realizado en pacientes con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada, la mediana de la duración del tratamiento fue de

aproximadamente 60 meses. La mediana de la duración del tratamiento en 1618 pacientes adultos con LMC en fase crónica fue de 29 meses (rango 0 a 92,9 meses).

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

En dos ensayos no randomizados realizados en 97 pacientes pediátricos con LMC en fase crónica (51 pacientes con diagnóstico reciente y 46 pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento previo con imatinib), la mediana de la duración de la terapia fue de 51,1 meses (rango 1,9 a 99,6 meses).

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

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

Entre los 97 pacientes pediátricos, se reportaron reacciones adversas relacionadas con el fármaco que condujeron a la discontinuación en 1 paciente (1%).

Las reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes adultos, y otras reacciones adversas de interés, en un ensayo randomizado de pacientes con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada con una mediana de seguimiento de aproximadamente 60 meses se presentan en la Tabla 6.

Las reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes adultos tratados con la dosis recomendada de 100 mg una vez por día (n=165), y otras reacciones adversas de interés, en un ensayo randomizado con optimización de dosis de pacientes con LMC en fase crónica resistentes o intolerantes a la terapia previa con imatinib con una mediana de seguimiento de aproximadamente 84 meses se presentan en la Tabla 8.

Las reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes pediátricos con una mediana de seguimiento de aproximadamente 51,1 meses se presentan en la Tabla 11.

Se reportaron reacciones adversas serias (SAR) relacionadas con el fármaco en el 16,7% de los pacientes adultos en el ensayo randomizado de pacientes con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada. Las reacciones adversas serias reportadas en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyeron derrame pleural (5%).

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

Se reportaron SAR relacionadas con el fármaco en el 14,4% de los pacientes pediátricos.

Leucemia Mieloide Crónica (LMC)

Las reacciones adversas (excepto las anormalidades de laboratorio) que se informaron en al menos un 10% de los pacientes adultos se muestran en la Tabla 6 para pacientes con LMC en fase crónica recientemente diagnosticados y en las Tablas 8 y 10 para pacientes con LMC con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib.

Tabla 6: Reacciones Adversas Informadas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Adultos con LMC en Fase Crónica, Recientemente Diagnosticada (seguimiento mínimo de 60 meses)

Reacción adversa	Todos los grados		Grados 3/4	
	SPRYCEL (n=258)	Imatinib (n=258)	SPRYCEL (n=258)	Imatinib (n=258)
	Porcentaje (%) de pacientes			
Retención de líquido	38	45	5	1
Derrame pleural	28	1	3	0
Edema superficial localizado	14	38	0	<1
Hipertensión pulmonar	5	<1	1	0
Edema generalizado	4	7	0	0
Derrame pericárdico	4	1	1	0
Insuficiencia cardíaca congestiva/ disfunción cardíaca ^a	2	1	<1	<1
Edema pulmonar	1	0	0	0
Diarrea	22	23	1	1
Dolor musculoesquelético	14	17	0	<1
Erupción ^b	14	18	0	2
Cefalea	14	11	0	0
Dolor abdominal	11	8	0	1

Tabla 6: Reacciones Adversas Informadas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Adultos con LMC en Fase Crónica, Recientemente Diagnosticada (seguimiento mínimo de 60 meses)

Reacción adversa	Todos los grados		Grados 3/4	
	SPRYCEL (n=258)	Imatinib (n=258)	SPRYCEL (n=258)	Imatinib (n=258)
	Porcentaje (%) de pacientes			
Fatiga	11	12	<1	0
Náuseas	10	25	0	0
Mialgia	7	12	0	0
Artralgia	7	10	0	<1
Hemorragia ^c	8	8	1	1
Sangrado gastrointestinal	2	2	1	0
Otro sangrado ^d	6	6	0	<1
Hemorragia del SNC	<1	<1	0	<1
Vómitos	5	12	0	0
Espasmos musculares	5	21	0	<1

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

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

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

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

En la Tabla 7 se muestra una comparación de los índices acumulativos de reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con un seguimiento mínimo de 1 y 5 años en un ensayo randomizado de pacientes con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica tratados con SPRYCEL.

Tabla 7: Reacciones Adversas Informadas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Adultos con LMC en Fase Crónica, Recientemente Diagnosticada, en la Rama Tratada con SPRYCEL (n=258)

reacción adversa	Seguimiento mínimo de 1 año		Seguimiento mínimo de 5 años	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
	Porcentaje (%) de pacientes			

Tabla 7: Reacciones Adversas Informadas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Adultos con LMC en Fase Crónica, Recientemente Diagnosticada, en la Rama Tratada con SPRYCEL (n=258)

Retención de líquido	19	1	38	5
Derrame pleural	10	0	28	3
Edema superficial localizado	9	0	14	0
Hipertensión pulmonar	1	0	5	1
Edema generalizado	2	0	4	0
Derrame pericárdico	1	<1	4	1
Insuficiencia cardíaca congestiva/ disfunción cardíaca ^a	2	<1	2	<1
Edema pulmonar	<1	0	1	0
Diarrea	17	<1	22	1
Dolor musculoesquelético	11	0	14	0
Erupción ^b	11	0	14	0
Cefalea	12	0	14	0
Dolor abdominal	7	0	11	0
Fatiga	8	<1	11	<1
Náuseas	8	0	10	0

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

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

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

Tabla 8: Reacciones Adversas Informadas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Adultos con LMC en Fase Crónica con Resistencia o Intolerancia a Tratamiento Previo con Imatinib (seguimiento mínimo de 84 meses)

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

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

En la Tabla 9 se muestran los índices acumulativos de reacciones adversas seleccionadas que se reportaron en el tiempo en pacientes tratados con la dosis inicial recomendada de 100 mg una vez por día en un ensayo randomizado con optimización de dosis de pacientes resistentes o intolerantes a imatinib que presentaban LMC en fase crónica.

Tabla 9: Reacciones Adversas Seleccionadas Informadas en Ensayo con Optimización de Dosis en Adultos (Pacientes con LMC en Fase Crónica con Resistencia o Intolerancia a Imatinib)^a

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

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

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

	140 mg una vez al día					
	Acelerada (n=157)		Mieloblástica (n=74)		Linfoblástica (n=33)	
	Todos los Grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4
Reacción adversa	Porcentaje (%) de Pacientes					

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

	140 mg una vez al día					
	Acelerada (n=157)		Mieloblástica (n=74)		Linfoblástica (n=33)	
	Todos los Grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4
Retención de líquidos	35	8	34	7	21	6
Edema superficial localizado	18	1	14	0	3	0
Derrame pleural	21	7	20	7	21	6
Edema generalizado	1	0	3	0	0	0
Derrame pericárdico	3	1	0	0	0	0
Insuficiencia cardíaca congestiva/ disfunción cardíaca ^a	0	0	4	0	0	0
Edema pulmonar	1	0	4	3	0	0
Cefaleas	27	1	18	1	15	3
Diarrea	31	3	20	5	18	0
Fatiga	19	2	20	1	9	3
Disnea	20	3	15	3	3	3
Dolor musculoesquelético	11	0	8	1	0	0
Náuseas	19	1	23	1	21	3
Erupción cutánea ^b	15	0	16	1	21	0
Artralgia	10	0	5	1	0	0
Infección (incluida bacteriana, viral, fúngica y no específica)	10	6	14	7	9	0
Hemorragia	26	8	19	9	24	9
Hemorragia gastrointestinal	8	6	9	7	9	3
Hemorragia en el sistema nervioso central	1	1	0	0	3	3
Vómitos	11	1	12	0	15	0
Pirexia	11	2	18	3	6	0

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

	140 mg una vez al día					
	Acelerada (n=157)		Mieloblástica (n=74)		Linfoblástica (n=33)	
	Todos los Grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4
Neutropenia febril	4	4	12	12	12	12

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

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

Tabla 11: Reacciones Adversas Informadas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Pediátricos con LMC en Fase Crónica Tratados con Dasatinib (n=97)

Reacción adversa	Todos los Grados	Grados 3/4
	Porcentaje (%) de Pacientes	
Cefalea	28	3
Náuseas	20	0
Diarrea	21	0
Erupción cutánea	19	0
Vómitos	13	0
Dolor en extremidades	19	1
Dolor abdominal	16	0
Fatiga	10	0
Artralgia	10	1

Se reportaron reacciones adversas asociadas con el crecimiento y desarrollo óseo en 5 (5,2%) de los pacientes pediátricos con LMC en fase crónica [véase *Advertencias y Precauciones*].

Anormalidades de Laboratorio

Las notificaciones de mielosupresión fueron comunes a todas las poblaciones de pacientes. La frecuencia de neutropenia, trombocitopenia y anemia de Grado 3 ó 4 fue mayor en los pacientes con LMC en fase avanzada que en los pacientes con LMC en fase crónica (Tablas

12 y 13). Se informó mielosupresión en pacientes con valores de laboratorio iniciales normales como así también en pacientes con anormalidades preexistentes de laboratorio.

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

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

Las anormalidades de laboratorio informadas en pacientes adultos con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada se muestran en la Tabla 12. No hubo discontinuaciones del tratamiento con SPRYCEL en esta población de pacientes debido a los parámetros bioquímicos de laboratorio.

Tabla 12: Anormalidades de Laboratorio Grados 3/4 Según los CTC en Pacientes Adultos con LMC en Fase Crónica Recientemente Diagnosticada (seguimiento mínimo de 60 meses)

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

Tabla 12: Anormalidades de Laboratorio Grados 3/4 Según los CTC en Pacientes Adultos con LMC en Fase Crónica Recientemente Diagnosticada (seguimiento mínimo de 60 meses)

	SPRYCEL (n=258)	Imatinib (n=258)
Porcentaje (%) de pacientes		
(ALT)		
Transaminasa glutámica oxaloacética sérica elevada (serum glutamic oxaloacetic transaminase, SGOT) (AST)	<1	1
Bilirrubina elevada	1	0
Creatinina elevada	1	1

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

Las anormalidades de laboratorio informadas en pacientes con LMC con resistencia o intolerancia a imatinib que recibieron las dosis iniciales recomendadas de SPRYCEL se muestran clasificadas por fase de la enfermedad en la Tabla 13.

Tabla 13: Alteraciones de Laboratorio Grados 3/4 Según los CTC en Estudios Clínicos de LMC en Adultos; Resistencia o Intolerancia a Tratamiento Previo con Imatinib

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

Tabla 13: Alteraciones de Laboratorio Grados 3/4 Según los CTC en Estudios Clínicos de LMC en Adultos; Resistencia o Intolerancia a Tratamiento Previo con Imatinib

	LMC en Fase Crónica 100 mg una vez al día	LMC en Fase Avanzada 140 mg una vez al día		
	(n=165)	Fase Acelerada (n=157)	Fase Mieloblástica (n=74)	Fase Linfoblástica (n=33)
Transaminasa glutámica oxaloacética sérica elevada (AST)	<1	0	4	3
Bilirrubina elevada	<1	1	3	6
Creatinina elevada	0	2	8	0

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

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

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

En los estudios pediátricos realizados en LMC, las tasas de anormalidades de laboratorio fueron consistentes con el perfil conocido para los parámetros de laboratorio en adultos.

Leucemia Linfoblástica Aguda de Cromosoma Filadelfia Positivo (LLA Ph+) en Adultos

Un total de 135 pacientes adultos con LLA Ph+ fueron tratados con SPRYCEL en estudios clínicos. La mediana de la duración de tratamiento fue de 3 meses (intervalo: 0,03–31 meses). El perfil de seguridad de los pacientes con LLA Ph+ fue similar al de los pacientes con LMC en fase linfoblástica. Las reacciones adversas informadas con más frecuencia incluyeron eventos de retención de líquidos, tales como el derrame pleural (24%) y el edema superficial (19%), y trastornos gastrointestinales tales como diarrea (31%), náuseas (24%) y vómitos (16%). También se informaron con frecuencia hemorragia (19%), pirexia (17%), erupción cutánea (16%) y disnea (16%). Las reacciones adversas serias informadas en $\geq 5\%$

de los pacientes incluyeron derrame pleural (11%), hemorragia gastrointestinal (7%), neutropenia febril (6%) e infección (5%).

Leucemia Linfoblástica Aguda con Cromosoma Filadelfia Positivo (LLA Ph+) en Pacientes Pediátricos

La seguridad de SPRYCEL administrado de manera continua en combinación con quimioterapia con múltiples agentes se determinó en un estudio multicohortes de 81 pacientes pediátricos con LLA Ph+ recientemente diagnosticada [véase Estudios Clínicos]. La mediana de la duración de la terapia fue de 24 meses (rango de 2 a 27 meses).

Se produjeron reacciones adversas fatales en 3 pacientes (4%), todas las cuales se debieron a infecciones. Ocho (10%) pacientes experimentaron reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento, incluidas septicemia fúngica, hepatotoxicidad en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped, trombocitopenia, infección por CMV, neumonía, náuseas, enteritis e hipersensibilidad al fármaco.

Las reacciones adversas serias más comunes (con una incidencia $\geq 10\%$) fueron pirexia, neutropenia febril, mucositis, diarrea, septicemia, hipotensión, infecciones (bacterianas, virales y fúngicas), hipersensibilidad, vómitos, insuficiencia renal, dolor abdominal y dolor musculoesquelético.

La incidencia de reacciones adversas comunes (incidencia $\geq 20\%$) durante el estudio se muestran en la Tabla 14:

Tabla 14: Reacciones Adversas Reportadas en $\geq 20\%$ de los Pacientes Pediátricos con LLA Ph+ Tratados con SPRYCEL en Combinación con Quimioterapia, CA180372 (N=81)

Reacción adversa	Porcentaje (%) de Pacientes	
	Todos los Grados	Grado 3/4
Mucositis	93	60
Neutropenia febril	86	86
Pirexia	85	17
Diarrea	84	31

Tabla 14: Reacciones Adversas Reportadas en $\geq 20\%$ de los Pacientes Pediátricos con LLA Ph+ Tratados con SPRYCEL en Combinación con Quimioterapia, CA180372 (N=81)

Náuseas	84	11
Vómitos	83	17
Dolor musculoesquelético	83	25
Dolor abdominal	78	17
Tos	78	1
Cefalea	77	15
Erupción dérmica	68	7
Fatiga	59	3
Constipación	57	1
Arritmia	47	12
Hipertensión	47	10
Edema	47	6
Infección viral	40	12
Hipotensión	40	26
Disminución del apetito	38	22
Hipersensibilidad	36	20
Infección del tracto respiratorio superior	36	10
Disnea	35	10
Epistaxis	31	6
Neuropatía periférica	31	7

Tabla 14: Reacciones Adversas Reportadas en $\geq 20\%$ de los Pacientes Pediátricos con LLA Ph+ Tratados con SPRYCEL en Combinación con Quimioterapia, CA180372 (N=81)

Septicemia (excluyendo fúngica)	n/a	31
Estado de consciencia alterado	30	4
Infección fúngica	30	11
Neumonía (excluyendo fúngica)	28	25
Prurito	28	-
Infección por <i>Clostridium</i> (excluyendo septicemia)	25	14
Infección del tracto urinario	24	14
Bacteriemia (excluyendo fúngica)	22	20
Eritema	22	6
Escalofríos	21	-
Derrame pleural	21	9
Sinusitis	21	10
Deshidratación	20	9
Insuficiencia renal	20	9
Deterioro visual	20	-

La incidencia de reacciones adversas comunes atribuidas a SPRYCEL por el investigador (reportadas con una frecuencia de $\geq 10\%$, de todos los grados y de Grado 3/4, respectivamente) durante el estudio (N=81), incluyeron neutropenia febril (23%, 23%),

náuseas (21%, 4%), vómitos (19%, 4%), mucositis (17%, 6%), dolor musculoesquelético (17%, 2%), dolor abdominal (16%, 5%), diarrea (16%, 7%), erupción dérmica (15%, 0%), fatiga (12%, 0%), pirexia (12%, 6%) y cefalea (12%, 5%).

Las anormalidades de laboratorio de Grado 3/4 CTCAE en pacientes pediátricos con LLA Ph+ tratados con SPRYCEL en combinación con quimioterapia se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15: Anormalidades de Laboratorio de Grado 3/4 CTCAE en $\geq 10\%$ de los Pacientes Pediátricos con LLA Ph+ Tratados con SPRYCEL en Combinación con Quimioterapia, CA180372 (N=81)

	Porcentaje (%) de Pacientes
Parámetros Hematológicos	
Neutropenia	96
Trombocitopenia	88
Anemia	82
Parámetros Bioquímicos	
Elevación de SGPT (ALT)	47
Hipopotasemia	40
Elevación de SGOT (AST)	26
Hipocalcemia	19
Hiponatremia	19
Elevación de bilirrubina	11
Hipofosfatemia	11

La graduación de las toxicidades es según CTCAE versión 4.

Datos Combinados Adicionales de los Ensayos Clínicos

Se informaron las siguientes reacciones adversas adicionales en pacientes adultos y pediátricos (n=2809) de los estudios clínicos de SPRYCEL en LMC y en pacientes adultos en estudios clínicos en LLA Ph+ con una frecuencia de $\geq 10\%$, $1\% < 10\%$, $0,1\% < 1\%$, o $< 0,1\%$. Estas reacciones adversas están incluidas sobre la base de la relevancia clínica.

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

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

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

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

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

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: $1\% < 10\%$ – debilidad muscular, rigidez musculoesquelética; $0,1\% < 1\%$ – rabdomiólisis, tendinitis, inflamación muscular, osteonecrosis, artritis; $< 0,1\%$ – fusión retrasada de las epífisis (reportada en el $1\% < 10\%$

en los estudios pediátricos), retardo del crecimiento (reportado en el 1%–<10% en los estudios pediátricos).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Experiencia Posterior a la Comercialización

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

Infecciones: reactivación del virus de la hepatitis B

Trastornos cardíacos: fibrilación auricular/aleteo auricular

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumopatía intersticial

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

Trastornos renales y urinarios: síndrome nefrótico

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: microangiopatía trombótica

Trastornos hepatobiliares: hepatotoxicidad

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Efecto de Otros Fármacos Sobre Dasatinib

Inhibidores Potentes de CYP3A4

La administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A puede aumentar las concentraciones de dasatinib [véase *Farmacología Clínica*]. Las mayores concentraciones de dasatinib pueden aumentar el riesgo de toxicidad. Evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4. Si no se puede evitar la administración concomitante de un inhibidor potente de CYP3A4, considerar una reducción de la dosis de SPRYCEL [véase *Posología/Dosis y Administración*].

Inductores Potentes de CYP3A4

La administración concomitante de SPRYCEL con inductores potentes de CYP3A puede disminuir las concentraciones de dasatinib [véase *Farmacología Clínica*]. Las menores

concentraciones de dasatinib pueden reducir la eficacia. Considerar medicamentos alternativos con menos potencial de inducción enzimática. Si no se puede evitar la administración concomitante de un inductor potente de CYP3A4, considerar un aumento de la dosis de SPRYCEL.

Agentes Reductores del Ácido Gástrico

La administración concomitante de SPRYCEL con un agente reductor del ácido gástrico puede disminuir las concentraciones de dasatinib. Las menores concentraciones de dasatinib pueden reducir la eficacia.

No administrar antagonistas H₂ ni inhibidores de la bomba de protones junto con SPRYCEL. Considerar el uso de antiácidos en lugar de antagonistas H₂ o inhibidores de la bomba de protones. Administrar el antiácido al menos 2 horas antes o 2 horas después de la dosis de SPRYCEL. Evitar la administración simultánea de SPRYCEL con antiácidos.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Síntesis del Riesgo

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

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

Consideraciones Clínicas

Reacciones Adversas Fetales/Neonatales

Se ha reportado transferencia transplacentaria de dasatinib. Dasatinib ha sido medido en plasma fetal y líquido amniótico en concentraciones comparables con aquellas en el plasma

materno. Se ha reportado hidropesía fetal, leucopenia fetal y trombocitopenia fetal con la exposición materna a dasatinib. Estos efectos farmacológicos adversos en el feto son similares a las reacciones adversas observadas en pacientes adultos, y pueden causar daño fetal o muerte neonatal [véase *Advertencias y Precauciones*].

Datos

Datos en Humanos

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

Datos en Animales

En estudios no clínicos, se observó toxicidad embriofetal en ratas y conejos tratados con concentraciones plasmáticas menores a las observadas en humanos tratados con dosis terapéuticas de dasatinib. Se observó muerte fetal en ratas. Tanto en ratas como en conejos, las dosis más bajas de dasatinib evaluadas (ratas: 2,5 mg/kg/día [15 mg/m²/día] y conejos: 0,5 mg/kg/día [6 mg/m²/día]) provocaron toxicidades embriofetales. Estas dosis produjeron un AUC materno de 105 ng•hr/mL y 44 ng•hr/ mL (0,1 veces el AUC humano) en ratas y conejos, respectivamente. Las toxicidades embriofetales incluyeron malformaciones esqueléticas en varios lugares (omóplato, húmero, fémur, radio, costillas y clavícula), reducción de la osificación (en el esternón, el tórax, en las vértebras lumbares y sacras, las falanges de las patas delanteras, la pelvis y el hioides), edema y microhepatía. En un estudio de desarrollo pre- y post-natal realizado en ratas, la administración de dasatinib desde el día de gestación (GD) 16 hasta el día de lactancia (LD) 20, del GD 21 al LD 20, o del LD 4 al LD 20 causó una extensa mortalidad de la cría a exposiciones maternas por debajo de las exposiciones en pacientes tratados con dasatinib en la dosis recomendada en la etiqueta.

Lactancia

Síntesis del Riesgo

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

Mujeres y Hombres en Edad Fértil

SPRYCEL puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas [*véase Uso en Poblaciones Específicas*].

Anticoncepción

Aconsejar a las mujeres en edad fértil y a los hombres cuya pareja sea una mujer en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con SPRYCEL y durante 30 días luego de la última dosis.

Infertilidad

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

Uso Pediátrico

LMC Ph+ en fase crónica

La seguridad y la efectividad de SPRYCEL como monoterapia se han demostrado en pacientes pediátricos con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica [*véase Estudios Clínicos*]. No hay datos en niños menores de 1 año de edad. Se reportaron reacciones adversas asociadas con el crecimiento y desarrollo óseo en 5 (5.2%) de los pacientes [*véase Advertencias y Precauciones*].

LLA Ph+

La seguridad y la efectividad de SPRYCEL en combinación con quimioterapia se han demostrado en pacientes pediátricos de 1 año y más con diagnóstico reciente de LLA Ph+. El uso de SPRYCEL en pacientes pediátricos está respaldado por evidencia de un estudio pediátrico. No hay datos en niños menores de 1 año de edad. Se informó un caso de osteopenia de Grado 1.

El perfil de seguridad de SPRYCEL en pacientes pediátricos fue comparable con el reportado en estudios de pacientes adultos [*véase Reacciones Adversas y Estudios Clínicos*].

Monitorear el crecimiento y desarrollo óseo en pacientes pediátricos [*véase Advertencias y Precauciones*].

Pacientes pediátricos con dificultad para tragar comprimidos recubiertos

Cinco pacientes con LLA Ph+ de 2 a 10 años de edad recibieron al menos una dosis de SPRYCEL comprimidos recubiertos dispersados en jugo en el estudio CA180372. La exposición a los comprimidos recubiertos dispersados fue un 36% menor en comparación

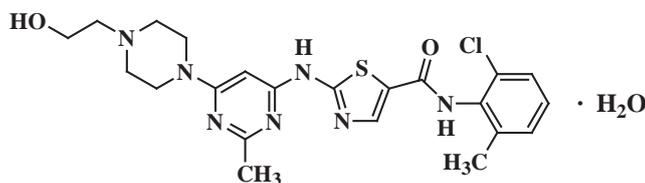
con los comprimidos recubiertos intactos en pacientes pediátricos [véase *Farmacología Clínica*]. Debido a la limitada información clínica disponible, se desconoce si los comprimidos recubiertos dispersados de SPRYCEL alteran significativamente la seguridad y/o eficacia de SPRYCEL.

Uso Geriátrico

De los 2712 pacientes que participaron de los estudios clínicos con SPRYCEL, 617 (23%) tenían 65 años de edad o más, y 123 (5%) tenían 75 años de edad o más. No se observaron diferencias en la Respuesta Citogenética Completa confirmada (cCCyR) y la MMR entre los pacientes de mayor y menor edad. Aunque el perfil de seguridad de SPRYCEL en la población geriátrica fue similar al de la población más joven, los pacientes de 65 años o más tienen mayor probabilidad de experimentar las reacciones adversas comúnmente reportadas de fatiga, derrame pleural, diarrea, disnea, tos, hemorragia gastrointestinal inferior y alteración del apetito, y son más proclives a experimentar las reacciones adversas reportadas con menor frecuencia de distensión abdominal, mareos, derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edema pulmonar y descenso de peso, y deben ser monitoreados de cerca.

DESCRIPCIÓN

SPRYCEL (dasatinib) es un inhibidor de quinasa. El nombre químico de dasatinib es monohidrato de N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolecarboxamida. La fórmula molecular es $C_{22}H_{26}ClN_7O_2S \cdot H_2O$, que corresponde a un peso de la fórmula de 506,02 (monohidrato). La base libre anhidra tiene un peso molecular de 488,01. Dasatinib tiene la siguiente estructura química:



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

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de Acción

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

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

Farmacodinámica

Electrofisiología Cardíaca

De 2440 pacientes tratados con SPRYCEL en todas las dosis evaluadas en los ensayos clínicos, 16 pacientes (<1%) presentaron una prolongación del intervalo QTc como reacción adversa. Veintidós pacientes (1%) experimentaron un QTcF >500 ms. En 865 pacientes con leucemia tratados con SPRYCEL 70 mg BID en cinco estudios de Fase 2, los cambios medios máximos en el QTcF (IC del límite superior del 90%) desde la condición basal oscilaron entre 7 ms y 13,4 ms.

Un análisis de los datos de cinco estudios de Fase 2 en pacientes (70 mg BID) y un estudio de Fase 1 en individuos sanos (dosis única de 100 mg) sugiere que hay un aumento máximo de 3 a 6 milisegundos en el intervalo QTc corregido por Fridericia desde la condición basal en pacientes que reciben dosis terapéuticas de dasatinib, con intervalos de confianza del 95% superiores asociados <10 mseg.

Farmacocinética

La farmacocinética de dasatinib muestra aumentos proporcionales a la dosis en el área bajo la curva (*Area Under Curve*, AUC) y características de eliminación lineal en el rango de dosis de 15 mg/día (0,15 veces la menor dosis recomendada aprobada) a 240 mg/día (1,7 veces la mayor dosis recomendada aprobada).

A 100 mg QD, la concentración máxima en estado estacionario ($C_{m\acute{a}x}$) es 82,2 ng/ mL (CV% 69%), el área bajo la curva de concentración plasmática del medicamento en función del

tiempo (AUC) es 397 ng/ mL*hr (CV% 55%). El clearance de dasatinib no varía en el tiempo. Cuando se administraron comprimidos recubiertos dispersados en jugo a individuos sanos adultos, la relación media geométrica ajustada fue de 0,97 (IC del 90%: 0,85, 1,10) para $C_{m\acute{a}x}$ y de 0,84 (IC del 90%: 0,78, 0,91) para AUC en comparación con los comprimidos recubiertos intactos.

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de dasatinib se observan entre 0,5 horas y 6 horas ($T_{m\acute{a}x}$) después de la administración oral.

Efecto de la Comida

Una comida rica en grasas aumentó el AUC media de dasatinib después de una dosis única de 100 mg en un 14%. El contenido calórico total de la comida rica en grasas fue de 985 kcal. Las calorías derivadas de la grasa, los carbohidratos y las proteínas fueron del 52%, 34% y 14% para la comida rica en grasas.

Distribución

El volumen de distribución aparente es 2505 L (CV% 93%).

La unión de dasatinib a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue de aproximadamente el 96%, y la de su metabolito activo fue del 93%, independientemente de la concentración en el rango de 100 ng/ mL a 500 ng/ mL.

Dasatinib es un sustrato de P-gp *in vitro*.

Eliminación

La vida media terminal promedio de dasatinib es de 3 horas a 5 horas. El clearance oral aparente medio es de 363,8 L/h (CV% 81,3%).

Metabolismo

En los seres humanos, dasatinib es metabolizado principalmente por CYP3A4. Ésta es la enzima primaria responsable de la formación del metabolito activo. Las enzimas uridina difosfato-glucuronosiltransferasa (UGT) y monooxigenasa 3 (FMO-3) que contiene flavina también participan de la formación de los metabolitos de dasatinib.

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

Excreción

La eliminación se produce principalmente por la materia fecal. Después de una dosis radiomarcada única de dasatinib oral, el 4% de la radiactividad administrada se recuperó en la orina y el 85% en la materia fecal dentro de los 10 días. El dasatinib sin alteraciones representó el 0,1% de la dosis administrada en la orina y el 19% de la dosis administrada en la materia fecal, y el resto de la dosis consistió en metabolitos.

Poblaciones Específicas

La edad (de 15 a 86 años), el sexo y la insuficiencia renal (clearance de creatinina de 21,6 mL/min a 342,3 mL/min según la estimación por Cockcroft Gault) no tienen ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de dasatinib.

Pacientes Pediátricos

La farmacocinética de dasatinib se evaluó en 43 pacientes pediátricos con leucemia o tumores sólidos en dosis orales que variaron de 60 mg/m² a 120 mg/m² una vez al día, tomado con o sin alimentos. La farmacocinética mostró una proporcionalidad respecto de la dosis con un aumento de la exposición relacionado con la dosis. La media de T_{máx} se observó entre 0,5 y 6 horas, y la vida media promedio fue de 2 a 5 horas. La media geométrica (CV%) del clearance normalizado en función del peso corporal en estos 43 pacientes pediátricos es de 5,98 (41,5%) L/h/kg. En pacientes pediátricos con un régimen posológico de 60 mg/m², las concentraciones plasmáticas promedio en estado estacionario por media geométrica (CV%) simuladas por modelo de dasatinib fueron 14,7 (64,6%) ng/ mL (para 2 a <6 años), 16,3 (97,5%) ng/ mL (para 6 a <12 años) y 18,2 (67,7%) ng/ mL (para mayores de 12 años) [véase *Posología/Dosis y Administración*]. El clearance y el volumen de distribución de dasatinib cambian con el peso corporal en los pacientes pediátricos. Dasatinib no se ha estudiado en pacientes de menos de 1 año de edad.

La biodisponibilidad de los comprimidos recubiertos dispersados en pacientes pediátricos se estimó un 36% menor que la de los comprimidos recubiertos intactos.

Pacientes con Insuficiencia Hepática

En comparación con los individuos con una función hepática normal, los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) tuvieron disminuciones en la C_{máx} media del 47% y el AUC media del 8%. Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) tuvieron disminuciones en la C_{máx} media del 43% y el AUC media del 28% en comparación con los individuos con función hepática normal.

Estudios de Interacción Farmacológica

Enzimas del Citocromo P450

La administración concomitante de ketoconazol (inhibidor potente de CYP3A4) dos veces al día aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ media de dasatinib en 4 veces y el AUC media de dasatinib en 5 veces después de una dosis oral única de 20 mg.

La administración concomitante de rifampicina (inductor potente de CYP3A4) una vez al día disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ media de dasatinib en un 81% y el AUC media de dasatinib en un 82%.

Dasatinib es un inhibidor de CYP3A4 dependiente del tiempo. Dasatinib no inhibe CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1. Dasatinib no induce las enzimas CYP.

Agentes Reductores del Ácido Gástrico

La administración de 30 mL de hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio 2 horas antes de una dosis única de SPRYCEL no se asoció con ningún cambio relevante en el AUC media de dasatinib; sin embargo, la $C_{m\acute{a}x}$ media de dasatinib se incrementó en un 26%.

La administración simultánea de 30 mL de hidróxido de aluminio / hidróxido de magnesio con una dosis única de SPRYCEL se asoció con una reducción del 55% en el AUC media de dasatinib y una reducción del 58% en la $C_{m\acute{a}x}$ media de dasatinib.

La administración de una dosis única de SPRYCEL 10 horas después de famotidina (antagonista de H_2) redujo el AUC media de dasatinib en un 61% y la $C_{m\acute{a}x}$ media de dasatinib en un 63%.

La administración de una dosis única de 100 mg de SPRYCEL 22 horas después de una dosis de 40 mg de omeprazol (inhibidor de la bomba de protones) en estado estacionario redujo el AUC media de dasatinib en un 43% y la $C_{m\acute{a}x}$ media de dasatinib en un 42%.

Transportadores

Dasatinib no es un inhibidor de P-gp *in vitro*.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

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

células escamosas en útero y cuello del útero en las hembras que recibieron la dosis alta, y adenoma de próstata en los machos que recibieron la dosis baja.

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

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

LMC en Fase Crónica, Recientemente Diagnosticada en Adultos

El DASISION (estudio de dasatinib versus imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica no tratados anteriormente) fue un estudio abierto, multicéntrico, internacional, randomizado en pacientes adultos con LMC en fase crónica, recientemente diagnosticada. En total se randomizó a 519 pacientes para recibir SPRYCEL 100 mg una vez por día o imatinib 400 mg una vez por día. En este ensayo se incluyeron pacientes con antecedentes de patologías cardíacas, excepto aquellos que habían sufrido infarto de miocardio dentro de los últimos 6 meses, insuficiencia cardíaca congestiva dentro de los últimos 3 meses, arritmias significativas o prolongación del intervalo QTc. El criterio primario de valoración fue la tasa de respuesta citogenética completa confirmada (confirmed complete cytogenetic response, CCyR) a los 12 meses. La CCyR confirmada se definió como una CCyR observada en dos ocasiones consecutivas (con un intervalo de al menos 28 días).

La mediana de la edad fue 46 años en el grupo de SPRYCEL y 49 años en los grupos de imatinib, con un 10% y un 11% de los pacientes con 65 años de edad o más, respectivamente. En ambos grupos había ligeramente más pacientes hombres que mujeres (59% frente a 41%). De todos los pacientes, 53% eran de raza caucásica y 39% eran asiáticos. En el nivel basal, la distribución de los puntajes de Hasford fue similar en los grupos de tratamiento con SPRYCEL e imatinib (riesgo bajo: 33% y 34%; riesgo intermedio: 48% y 47%; riesgo alto: 19% y 19%, respectivamente). Con un mínimo de 12 meses de seguimiento, el 85% de los pacientes randomizados a SPRYCEL y el 81% de los pacientes randomizados a imatinib aún seguían en el estudio.

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

Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 16.

Tabla 16: Resultados de Eficacia en un Estudio Randomizado de LMC en Fase Crónica Recientemente Diagnosticada

	SPRYCEL (n=259)	Imatinib (n=260)
CCyR Confirmada^a		
Dentro de los 12 meses (IC del 95%)	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1–71,9)
Valor P	0,007*	
Respuesta Molecular Mayor^b		
12 meses (IC del 95%)	52,1% (45,9–58,3)	33,8% (28,1–39,9)
Valor P	<0,0001	
60 meses (IC del 95%)	65,4% (59,3–71,3)	50% (43,8–56,8) **

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

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

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

IC = intervalo de confianza.

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

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

meses de seguimiento fue de 9,3 meses en 198 pacientes que respondieron a SPRYCEL y de 15,0 meses en 167 pacientes que respondieron a imatinib.

Al cabo de 60 meses, en el grupo de dasatinib, 8 pacientes (3%) tuvieron progresión a la fase acelerada o una crisis blástica, mientras que en el grupo de imatinib, 15 pacientes (6%) tuvieron progresión a la fase acelerada o a una crisis blástica.

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

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

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

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

LMC o LLA Ph+ Resistente o Intolerante a Imatinib en Adultos

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

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

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

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

LMC en Fase Crónica

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

Se logró eficacia en todos los grupos de tratamiento con SPRYCEL con el régimen de tratamiento de una vez por día, lo que demostró una eficacia comparable (no inferioridad)

con la del régimen diario de dos veces por día para el criterio primario de valoración de eficacia (diferencia en MCyR 1,9%; IC del 95% [-6,8%–10,6%]); sin embargo, el régimen de 100 mg una vez por día demostró mayor seguridad y tolerabilidad.

Los resultados de eficacia se presentan en las Tablas 17 y 18 para pacientes adultos con LMC en fase crónica que recibieron la dosis inicial recomendada de 100 mg una vez por día.

Tabla 17: Eficacia de SPRYCEL en Pacientes Adultos con LMC en Fase Crónica Resistente o Intolerante a Imatinib (seguimiento mínimo de 24 meses)

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

^a CHR (respuesta confirmada después de 4 semanas): RGB (recuento de glóbulos blancos) \leq LSN (límite superior del rango normal) institucional, plaquetas $<450,000/\text{mm}^3$, sin blastos o promielocitos en la sangre periférica, $<5\%$ de mielocitos más metamielocitos en la sangre periférica, basófilos en la sangre periférica $<20\%$, y sin afección extramedular.

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

Tabla 18: MMR a Largo Plazo de SPRYCEL en el Ensayo de Optimización de Dosis: Pacientes Adultos con LMC en Fase Crónica Resistente o Intolerante a Imatinib^a

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

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

^b Criterios de respuesta molecular mayor: Definida como transcriptos BCR-ABL/control $\leq 0,1\%$ por RQ-PCR en muestras de sangre periférica.

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

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

LMC en Fase Avanzada y LLA Ph+

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

En la Tabla 19 se presentan los índices de respuesta para los pacientes del grupo de 140 mg una vez por día.

Tabla 19: Eficacia de SPRYCEL en LMC en Fase Avanzada y en LLA Ph+ Resistente o Intolerante a Imatinib (resultados de 2 años)

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

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

CHR: RGB \leq LSN institucional, ANC $\geq 1000/\text{mm}^3$, plaquetas $\geq 100,000/\text{mm}^3$, sin blastos ni promielocitos en la sangre periférica, blastos en la médula ósea $\leq 5\%$, $< 5\%$ de mielocitos más metamielocitos en la sangre periférica, basófilos en la sangre periférica $< 20\%$, y sin afección extramedular.

NEL: el mismo criterio que para CHR pero ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ y $< 1000/\text{mm}^3$, o plaquetas $\geq 20,000/\text{mm}^3$ y $\leq 100,000/\text{mm}^3$.

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

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

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

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

LMC en Pacientes Pediátricos

La eficacia de SPRYCEL en pacientes pediátricos se evaluó en dos estudios pediátricos de 97 pacientes con LMC en fase crónica. Entre los 97 pacientes con LMC de fase crónica tratados en los dos estudios pediátricos – un ensayo abierto, no randomizado, de rango de dosis y un ensayo abierto, no randomizado, de rama única – 51 pacientes (exclusivamente del ensayo de rama única) tenían diagnóstico reciente de LMC de fase crónica y 46 pacientes (17 del ensayo de rango de dosis y 29 del ensayo de rama única) eran resistentes o intolerantes al tratamiento previo con imatinib. Noventa y uno de los 97 pacientes pediátricos fueron tratados con SPRYCEL comprimidos recubiertos $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ una vez al día (dosis máxima de 100 mg una vez al día para pacientes con alta BSA). Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Las características demográficas basales de los 46 pacientes resistentes o intolerantes a imatinib fueron: mediana de edad de 13,5 años (rango de 2 a 20 años), 78,3% blancos, 15,2%

asiáticos, 4,4% negros, 2,2% de otras razas, y 52% mujeres. Las características basales de los 51 pacientes recién diagnosticados fueron: mediana de edad 12,8 años (rango de 1,9 a 17,8 años), 60,8% blancos, 31,4% asiáticos, 5,9% negros, 2% de otras razas, y 49% mujeres.

La mediana de la duración del seguimiento fue de 5,2 años (rango de 0,5 a 9,3 años) para los pacientes resistentes o intolerantes a imatinib y de 4,5 años (rango de 1,3 a 6,4 años) para los pacientes recién diagnosticados, respectivamente. Los resultados de eficacia para los dos estudios pediátricos se resumen en la Tabla 20.

La Tabla 20 muestra una tendencia creciente de respuesta para CCyR, MCyR y MMR a lo largo del tiempo (de 3 meses a 24 meses). La tendencia creciente en la respuesta para los tres criterios de valoración se observa tanto en los pacientes recién diagnosticados como en los que son resistentes o intolerantes a imatinib.

Tabla 20: Eficacia de SPRYCEL en Pacientes Pediátricos con LMC en Fase Crónica, Respuesta Acumulativa en el Tiempo por Período de Seguimiento Mínimo

	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses
CCyR				
(IC del 95%)				
Diagnóstico reciente	43,1%	66,7%	96,1%	96,1%
(N = 51) ^a	(29,3, 57,8)	(52,1, 79,2)	(86,5, 99,5)	(86,5, 99,5)
Imatinib previo	45,7%	71,7%	78,3%	82,6%
(N = 46) ^b	(30,9, 61,0)	(56,5, 84,0)	(63,6, 89,1)	(68,6, 92,2)
MCyR				
(IC del 95%)				
Diagnóstico reciente	60,8%	90,2%	98,0%	98,0%
(N = 51) ^a	(46,1, 74,2)	(78,6, 96,7)	(89,6, 100)	(89,6, 100)
Imatinib previo	60,9%	82,6%	89,1%	89,1%
(N = 46) ^b	(45,4, 74,9)	(68,6, 92,2)	(76,4, 96,4)	(76,4, 96,4)
MMR				
(IC del 95%)				

Tabla 20: Eficacia de SPRYCEL en Pacientes Pediátricos con LMC en Fase Crónica, Respuesta Acumulativa en el Tiempo por Período de Seguimiento Mínimo

	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses
Diagnóstico reciente (N = 51) ^a	7,8% (2,2, 18,9)	31,4% (19,1, 45,9)	56,9% (42,2, 70,7)	74,5% (60,4, 85,7)
Imatinib previo (N = 46) ^b	15,2% (6,3, 28,9)	26,1% (14,3, 41,1)	39,1% (25,1, 54,6)	52,2% (36,9, 67,1)

^a Pacientes del estudio pediátrico con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada que recibieron la formulación en comprimidos recubiertos orales.

^b Pacientes de los estudios pediátricos con LMC en fase crónica resistentes o intolerantes a imatinib que recibieron la formulación en comprimidos recubiertos orales.

Con una mediana de seguimiento de 4,5 años en pacientes recién diagnosticados, las medianas de la duración de CCyR, MCyR y MMR no pudieron estimarse, ya que más de la mitad de los pacientes que respondieron no habían sufrido progresión al momento del cierre de datos. El rango de duración de la respuesta fue de (2,5+ a 66,5+ meses para CCyR), (1,4 a 66,5+ meses para MCyR) y (5,4+ a 72,5+ meses para los pacientes que lograron MMR al mes 24 y 0,03+ a 72,5+ meses para los pacientes que lograron MMR en cualquier momento), donde '+' indica una observación censurada.

Con una mediana de seguimiento de 5,2 años en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib, las medianas de la duración de CCyR, MCyR y MMR no se pudieron estimar, ya que más de la mitad de los pacientes que respondieron no habían sufrido progresión al momento del cierre de datos. El rango de duración de la respuesta fue (2,4 a 86,9+ meses para CCyR), (2,4 a 86,9+ meses para MCyR) y (2,6+ a 73,6+ meses para MMR), donde '+' indica una observación censurada.

La mediana del tiempo hasta la respuesta para MCyR fue de 2,9 meses (IC del 95%: 2,8 meses, 3,5 meses) en los pacientes con LMC-CP resistentes o intolerantes a imatinib combinados. La mediana del tiempo hasta la respuesta para CCyR fue de 3,3 meses (IC 95%: 2,8 meses, 4,7 meses) en los pacientes con LMC-CP resistentes o intolerantes a imatinib combinados. La mediana de tiempo hasta la respuesta para MMR fue de 8,3 meses

(IC del 95%: 5,0 meses, 11,8 meses) en pacientes con LMC-CP resistentes o intolerantes a imatinib combinados.

La mediana del tiempo hasta la respuesta para MCyR fue de 3,0 meses (IC del 95%: 2,8 meses, 4,3 meses) en los pacientes con diagnóstico reciente de LMC-CP sin tratamiento previo. La mediana del tiempo hasta la respuesta para CCyR fue de 5,5 meses (IC del 95%: 3,0 meses, 5,7 meses) en los pacientes con diagnóstico reciente de LMC-CP sin tratamiento previo. La mediana del tiempo hasta la respuesta para MMR fue de 8,9 meses (IC del 95%: 6,2 meses, 11,7 meses) en los pacientes con diagnóstico reciente de LMC-CP sin tratamiento previo.

En el estudio pediátrico de Fase II, 1 paciente recientemente diagnosticado y 2 pacientes con intolerancia o resistencia a imatinib progresaron a LMC en fase blástica.

LLA Ph+ en Pacientes Pediátricos

La eficacia de SPRYCEL en combinación con quimioterapia se evaluó en una cohorte sola (cohorte 1) del CA180372, un estudio multicéntrico, de múltiples cohortes, de pacientes pediátricos con diagnóstico reciente de LLA Ph+ de célula precursora de célula B. Los 78 pacientes de la cohorte 1 recibieron SPRYCEL en una dosis diaria de 60 mg/m² durante hasta 24 meses, en combinación con quimioterapia. El régimen quimioterapéutico de base fue el protocolo de quimioterapia multiagente AIEOP-BFM ALL 2000.

Los pacientes tenían una mediana de edad de 10,4 años (rango de 2,6 a 17,9 años), e incluían 20 pacientes (25%) de 2 a 6 años de edad, 37 pacientes (46%) de 7 a 12 años de edad, y 24 pacientes (30%) de 13 a 17 años de edad. El 82% de los pacientes eran de raza blanca, y el 55% eran varones. Treinta y dos pacientes (41%) tenían un recuento de glóbulos blancos (WBC) $\geq 50,000$ mcl al momento del diagnóstico, y 17 pacientes (22%) tenían enfermedad extramedular.

La eficacia se estableció sobre la base de la supervivencia libre de eventos (EFS) a los 3 años, definida como el tiempo desde el inicio de SPRYCEL hasta la falta de respuesta completa al final del tercer bloque de alto riesgo, la recaída, una malignidad secundaria o la muerte por cualquier causa. La tasa binaria de EFS a 3 años para pacientes del estudio CA180372 fue del 64,1% (IC del 95%: 52,4, 74,7). Al final de la inducción, 75 pacientes (96%) tenían una médula ósea con <5% de linfoblastos, y 76 pacientes (97%) alcanzaron esto al final de la consolidación.

PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

Los comprimidos recubiertos de SPRYCEL están disponibles como se describe en la Tabla 21.

Tabla 21: Presentaciones Comerciales de SPRYCEL

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

Almacenamiento

Los comprimidos recubiertos de SPRYCEL deben conservarse a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

Manipulación y Eliminación

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

El personal embarazado debe evitar la exposición a comprimidos recubiertos triturados o partidos.

Los comprimidos recubiertos de SPRYCEL consisten en un comprimido recubierto central rodeado por un recubrimiento para evitar la exposición del profesional de la salud a la sustancia activa. Se recomienda el uso de guantes de látex o nitrilo para realizar el desecho adecuado cuando se manipulan comprimidos recubiertos inadvertidamente partidos o triturados, a fin de minimizar el riesgo de exposición dérmica.

RESUMEN DE LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD

Mielosupresión

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

Hemorragias

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

Retención de Líquido

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

Toxicidad Cardiovascular

Informar a los pacientes sobre la posibilidad de desarrollar toxicidad cardiovascular, incluyendo eventos isquémicos cardíacos, retención de líquidos por causas cardíacas, anomalías de la conducción y ataques isquémicos transitorios. Aconsejar a los pacientes que procuren atención médica inmediata si se producen síntomas que sugieren toxicidad cardiovascular, tales como dolor de pecho, falta de aire, palpitaciones, problemas transitorios de la visión o dificultad para hablar [véase *Advertencias y Precauciones*].

Hipertensión Arterial Pulmonar

Informar a los pacientes sobre la posibilidad de desarrollar hipertensión arterial pulmonar (disnea, fatiga, hipoxia y retención de líquidos) y aconsejarles que busquen atención médica inmediatamente si tales síntomas se presentan [véase *Advertencias y Precauciones*].

Síndrome de Lisis Tumoral

Informar a los pacientes que reporten de inmediato y procuren atención médica por síntomas tales como náuseas, vómitos, debilidad, edema, dificultad para respirar, calambres musculares y convulsiones, que puedan indicar síndrome de lisis tumoral [véase *Advertencias y Precauciones*].

Crecimiento y Desarrollo en Pacientes Pediátricos

Informar a los pacientes pediátricos y sus cuidadores acerca de la posibilidad de desarrollar anomalías en el crecimiento óseo, dolor óseo o ginecomastia, y aconsejarles que procuren atención médica de inmediato si surgen esos síntomas [*véase Advertencias y Precauciones*].

Toxicidad Embrio-Fetal

- Advertir a la mujer embarazada acerca del potencial riesgo para el feto [*véase Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas*].
- Aconsejar a las mujeres en edad fértil y a los hombres cuya pareja sea una mujer en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con SPRYCEL y durante 30 días luego de la última dosis. Indicar a las mujeres que se comuniquen con su médico si quedan embarazadas, o si sospechan que están embarazadas, mientras están tomando SPRYCEL [*véase Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas*].

Lactancia

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

Trastornos Gastrointestinales

Informar a los pacientes la posibilidad de que se presenten náuseas, vómitos o diarrea con SPRYCEL. Aconsejar a pacientes a buscar atención médica si estos síntomas son molestos o persistentes.

Indicar a los pacientes que toman antiácidos que eviten tomar SPRYCEL y antiácidos con menos de 2 horas de diferencia [*véase Interacciones Farmacológicas*].

Dolor

Informar a los pacientes la posibilidad de que se presenten dolores de cabeza o dolores musculoesqueléticos con SPRYCEL. Aconsejar a pacientes a buscar atención médica si estos síntomas son molestos o persistentes.

Fatiga

Informar a los pacientes la posibilidad de que sientan fatiga con SPRYCEL. Aconsejar a pacientes a buscar atención médica si este síntoma es molesto o persistente.

Erupción

Informar a los pacientes la posibilidad de que se presente erupción cutánea con SPRYCEL. Aconsejar a pacientes a buscar atención médica si este síntoma es molesto o persistente.

Lactosa

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

Hepatotoxicidad

Advertir a los pacientes que SPRYCEL puede causar hepatotoxicidad y que los pacientes con antecedentes de enfermedades hepáticas pueden estar en riesgo. Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata si se presenta cualquier síntoma que sugiera hepatotoxicidad, como dolor abdominal, ictericia, ictericia escleral, anorexia, sangrado, hematomas y orina de color oscuro [véase *Advertencias y Precauciones*].

Instrucciones para Tomar SPRYCEL

- Dosis Omitida

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

- Jugo de pomelo

Aconsejar a los pacientes que no beban jugo de pomelo, ya que puede aumentar la cantidad de SPRYCEL en sangre y, por lo tanto, incrementar su riesgo de sufrir reacciones adversas.

Sobredosis

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

La sobredosis aguda en animales se asoció con la cardiotoxicidad. Entre la evidencia de cardiotoxicidad se observó necrosis ventricular y hemorragia valvular/ventricular/auricular

en dosis únicas ≥ 100 mg/kg (600 mg/m²) en roedores. Hubo una tendencia a un aumento de presión arterial sistólica y diastólica en monos con dosis únicas de ≥ 10 mg/kg (120 mg/m²).

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

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

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

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.316

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. – Av. del Libertador 77 / 101, piso 7°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.

Información Médica: Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

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

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

Disp. N°

Fecha de la última revisión:

Elaboración:

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

Elaboración Alternativa:

Patheon Inc., 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario L5N 7K9, Canadá

Envasado y Acondicionado por:

AndersonBrecon Inc., 4545 Assembly Drive, Rockford, Illinois 61109, EEUU

Febrero 2023



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-121396832- BRISTOL - Prospecto - Certificado N53.316

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 55 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.23 16:32:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.23 16:32:56 -03:00

Prospecto

SPRYCEL® DASATINIB

Comprimidos Recubiertos

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Inhibidor de quinasa.

INDICACIONES Y USO

SPRYCEL está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con

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

SPRYCEL (dasatinib) está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos de 1 año de edad o más con:

- LMC Ph+ en fase crónica.

IF-2023-125433204-APN-DGA#ANMAT

- LLA Ph+ recientemente diagnosticada en combinación con quimioterapia.

POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Posología/Dosis de SPRYCEL en Pacientes Adultos

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

Posología/dosis de SPRYCEL en Pacientes Pediátricos con LMC o LLA Ph+

La dosis inicial recomendada para pacientes pediátricos se basa en el peso corporal como se muestra en la Tabla 1. La dosis recomendada debe administrarse por vía oral una vez al día con o sin alimentos. Volver a calcular la dosis cada 3 meses en función de los cambios en el peso corporal, o más a menudo si es necesario.

No partir, triturar ni masticar los comprimidos recubiertos. Tragar los comprimidos recubiertos enteros. Existen consideraciones de administración adicionales para pacientes pediátricos que tienen dificultad para tragar comprimidos recubiertos enteros [*véase Uso en Poblaciones Específicas y Farmacología Clínica*].

Tabla 1: Dosis de SPRYCEL en Pacientes Pediátricos^a

Peso corporal (kg) ^b	Dosis diaria (mg)
10 a menos de 20	40 mg
20 a menos de 30	60 mg
30 a menos de 45	70 mg
Por lo menos 45	100 mg

^a Para pacientes pediátricos con LLA Ph+, comenzar la terapia con SPRYCEL el día 15 de la quimioterapia de inducción, o antes, cuando se confirme el diagnóstico, y continuar durante 2 años.

^b No se recomienda la formulación en comprimidos recubiertos en pacientes que pesen menos de 10 kg.

Remítase a la Sub-Sección Incremento Gradual de la Dosis en Adultos con LMC y LLA Ph+ y en pacientes pediátricos con LMC para obtener recomendaciones sobre la escalación de dosis en adultos con LMC y LLA Ph+, y en pacientes pediátricos con LMC.

Modificación de la Dosis

Inductores potentes de CYP3A4

Evitar el uso de inductores concomitantes potentes de CYP3A4 y hierba de San Juan (St. John's Wort). En caso de que se deba coadministrar un inductor potente de CYP3A4, considerar un aumento de la dosis de SPRYCEL. Si se aumenta la dosis de SPRYCEL, monitorizar cuidadosamente al paciente para detectar toxicidad [*véase Interacciones Farmacológicas*].

Inhibidores potentes de CYP3A4

Evitar el uso de inhibidores concomitantes potentes de CYP3A4 y jugo de pomelo. Se recomienda, si es posible, la selección de una medicación concomitante alternativa con un potencial nulo o mínimo de inhibición de enzimas. Si se debe administrar SPRYCEL con un inhibidor de CYP3A4 potente, considerar una disminución de la dosis hasta:

- 40 mg diarios para pacientes que toman SPRYCEL 140 mg por día.
- 20 mg diarios para pacientes que toman SPRYCEL 100 mg por día.
- 20 mg diarios para pacientes que toman SPRYCEL 70 mg por día.

Para los pacientes que toman SPRYCEL 60 mg o 40 mg por día, considerar interrumpir SPRYCEL hasta que se discontinúe el inhibidor. Dejar pasar un período de reposo farmacológico de aproximadamente 1 semana luego de la interrupción del inhibidor antes de reiniciar SPRYCEL.

Se espera que estas reducciones de dosis de SPRYCEL ajusten el área bajo la curva (Area Under Curve, AUC) al intervalo observado sin inhibidores del CYP3A4; no obstante, no se dispone de datos clínicos sobre estos ajustes de dosis en pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4. Si no se tolera SPRYCEL después de la disminución de la dosis, discontinuar el inhibidor potente de CYP3A4 o bien interrumpir SPRYCEL hasta que se discontinúe el inhibidor. Cuando se interrumpa el inhibidor, dejar pasar un período de reposo farmacológico de aproximadamente 1 semana antes de aumentar la dosis de SPRYCEL [*véase Interacciones Farmacológicas*].

Incremento Gradual de la Dosis en Adultos con LMC y LLA Ph+ y en Pacientes Pediátricos con LMC

Para pacientes adultos con LMC y LLA Ph+, considerar un incremento gradual de la dosis a 140 mg una vez al día (LMC en fase crónica) o 180 mg una vez al día (LMC en fase avanzada y LLA Ph+) en pacientes que no habían alcanzado una respuesta hematológica o

citogenética a la dosis inicial recomendada. Para pacientes pediátricos con LMC, considerar una escalación de dosis a 120 mg una vez por día (véase la Tabla 2 a continuación). No se recomienda escalación de dosis para pacientes pediátricos con LLA Ph+, donde SPRYCEL se administra en combinación con quimioterapia.

Incrementar gradualmente la dosis de SPRYCEL según se muestra en la Tabla 2 en pacientes pediátricos con LMC en fase crónica que no alcancen una respuesta hematológica o citogenética con la dosis inicial recomendada.

Tabla 2: Incremento Gradual de la Dosis para LMC Pediátrica

Formulación	Dosis (dosis máxima por día)	
	Dosis inicial	Incremento gradual
Comprimidos recubiertos	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Ajuste de la Dosis para Reacciones Adversas

Mielosupresión

En los estudios clínicos, se controló la mielosupresión mediante la interrupción o reducción de la dosis o la discontinuación de la terapia del estudio. Se ha usado el factor de crecimiento hematopoyético en pacientes con mielosupresión resistente. Las normas para las modificaciones de la dosis en pacientes adultos y pediátricos están resumidas en las Tablas 3 y 4, respectivamente.

Tabla 3: Ajustes de la Dosis para Neutropenia y Trombocitopenia en Adultos

LMC en Fase Crónica (dosis inicial de 100 mg una vez al día)	RAN* $<0,5 \times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Interrumpir SPRYCEL hasta que RAN $\geq 1,0 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$. 2. Reanudar el tratamiento con SPRYCEL a la dosis inicial original si la recuperación ocurre en ≤ 7 días. 3. Si las plaquetas son $<25 \times 10^9/L$ u ocurre recurrencia de RAN $<0,5 \times 10^9/L$ durante >7 días, repetir el Paso 1 y reanudar el
	o Plaquetas $<50 \times 10^9/L$	

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

*RAN: Recuento absoluto de neutrófilos.

Tabla 4: Ajustes de la Dosis para Neutropenia y Trombocitopenia en Pacientes Pediátricos con LMC Ph+

		Dosis (dosis máxima por día)		
		Dosis inicial original	Primer nivel de reducción de dosis	Segundo nivel de reducción de dosis
1. Si la citopenia persiste durante más de 3 semanas, verificar si está relacionada con leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia).	Comprimidos recubiertos	40 mg	20 mg	**
2. Si la citopenia no está relacionada con leucemia, interrumpir SPRYCEL hasta que RAN* $\geq 1,0 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$, y reiniciar el tratamiento en la dosis inicial original o a una dosis reducida.		60 mg	40 mg	20 mg
		70 mg	60 mg	50 mg
		100 mg	80 mg	70 mg
3. Si la citopenia recurre, repetir aspirado de médula ósea/biopsia y reiniciar SPRYCEL a una dosis reducida.				

* RAN: Recuento absoluto de neutrófilos.

** Menor dosis no disponible en comprimidos recubiertos.

Para los pacientes pediátricos con LMC en fase crónica, si la neutropenia o trombocitopenia de Grado ≥ 3 se repite durante la respuesta hematológica completa (CHR), interrumpir el tratamiento con SPRYCEL y reiniciarlo a una dosis reducida. Implementar reducciones de

dosis temporales para grados intermedios de citopenia y respuesta de la enfermedad, según sea necesario.

Para pacientes pediátricos con LLA Ph+, si la neutropenia y/o trombocitopenia causa una demora de la siguiente serie de tratamiento de más de 14 días, interrumpir SPRYCEL y reiniciarlo en el mismo nivel de dosis una vez que se inicia la siguiente serie de tratamiento. Si la neutropenia y/o trombocitopenia persiste y la siguiente serie de tratamiento se retrasa otros 7 días, realizar una evaluación de médula ósea para determinar la celularidad y el porcentaje de blastos. Si la celularidad de la médula ósea es <10%, interrumpir el tratamiento con SPRYCEL hasta que el ANC sea >500/ μ L (0.5×10^9 /L), momento en el cual se puede reiniciar el tratamiento en la dosis completa. Si la celularidad de la médula ósea es >10%, se puede considerar reiniciar el tratamiento con SPRYCEL.

Reacciones Adversas No Hematológicas

Para adultos con LMC Ph+ y LLA, y pacientes pediátricos con LMC Ph+, si se desarrolla una reacción adversa grave no hematológica con el uso de SPRYCEL, se debe suspender el tratamiento hasta que se haya resuelto o mejorado la reacción adversa. A partir de ese momento, se puede recomenzar el tratamiento de la manera apropiada con una dosis reducida que depende de la gravedad y la recurrencia[*véase Advertencias y Precauciones*].

Para pacientes pediátricos con LLA Ph+, interrumpir el tratamiento en caso de reacciones adversas no hematológicas de Grado ≥ 3 a excepción de anomalías en las pruebas de la función hepática, y reiniciarlo en una dosis reducida cuando el evento se resuelva a grado ≤ 1 . En caso de elevación de bilirrubina directa más de 5 veces el límite superior del rango normal (ULN) institucional, interrumpir el tratamiento hasta la mejora al nivel basal o a grado ≤ 1 . En caso de elevación de AST/ALT más de 15 veces el ULN institucional, interrumpir el tratamiento hasta la mejora al nivel basal o a grado <1. Para anomalías recurrentes de la función hepática como se mencionó antes, reducir la dosis si dicha reacción adversa recurre tras reiniciar SPRYCEL. Las recomendaciones sobre reducción de dosis se describen en la Tabla 5.

Tabla 5: Ajustes de Dosis para Toxicidades No Hematológicas en Pacientes Pediátricos

Dosis (dosis máxima por día)			
1. Si se produce una toxicidad no hematológica de Grado 2,	Dosis inicial original	Reducción de un nivel de dosis	Reducción de dos niveles de dosis

Tabla 5: Ajustes de Dosis para Toxicidades No Hematológicas en Pacientes Pediátricos

	Dosis (dosis máxima por día)			
considerar interrumpir SPRYCEL si no se registra mejora a pesar de la terapia sintomática; una vez alcanzada la recuperación a grado ≤ 1 , reiniciar el tratamiento en la dosis inicial original. Reiniciar SPRYCEL en una dosis reducida para eventos recurrentes.	Comprimidos recubiertos	40 mg	20 mg	**
		60 mg	40 mg	20 mg
		70 mg	60 mg	50 mg
		100 mg	80 mg	70 mg
2. Si se produce una toxicidad no hematológica de Grado 3, interrumpir SPRYCEL hasta la recuperación a grado ≤ 1 y luego reiniciarlo a una dosis reducida.				
3. En caso de bilirrubina directa >5 ULN o AST/ALT >15 ULN, interrumpir SPRYCEL hasta la recuperación a grado ≤ 1 y luego reiniciar SPRYCEL en la dosis inicial original. Reiniciar SPRYCEL en una dosis reducida en caso de hepatotoxicidad recurrente.				

**Menor dosis en comprimidos recubiertos no disponible.

Duración del Tratamiento

En los estudios clínicos, el tratamiento con SPRYCEL en pacientes adultos y pediátricos con LMC en fase crónica continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no lo toleró. No se ha establecido el efecto de la interrupción del tratamiento en el resultado de la enfermedad a largo plazo después del logro de una respuesta citogenética

(que incluye la respuesta citogenética completa [CCyR]) o una respuesta molecular mayor (MMR y MR4.5).

En los estudios clínicos, el tratamiento con SPRYCEL en pacientes pediátricos con LLA Ph+ se administró durante un período máximo de 2 años [véase *Posología/Dosis y Administración y Estudios Clínicos*].

SPRYCEL es un producto peligroso. Siga los procedimientos especiales de manipulación y eliminación que corresponda.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mielosupresión

El tratamiento con SPRYCEL está asociado a trombocitopenia, neutropenia y anemia graves (Criterios de Toxicidad Común para Eventos Adversos (CTCAE) del NIC Grado 3 ó 4), que se producen más temprano y con mayor frecuencia en pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica [véase *Reacciones Adversas*].

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

En pacientes pediátricos con LLA Ph+ tratados con SPRYCEL en combinación con quimioterapia, realizar hemogramas completos antes del inicio de cada serie de quimioterapia y según esté indicado clínicamente. Durante las series de consolidación de la quimioterapia, realizar hemogramas completos cada 2 días hasta la recuperación.

La mielosupresión generalmente es reversible y habitualmente se maneja suspendiendo SPRYCEL temporalmente y/o reduciendo la dosis [véase *Posología/Dosis y Administración*].

Eventos Relacionados con Sangrado

SPRYCEL puede causar sangrado grave y mortal. En todos los estudios clínicos de LMC o LLA Ph+, ocurrieron hemorragias de Grado ≥ 3 en el sistema nervioso central (SNC), incluso algunas fatales, en $<1\%$ de los pacientes que recibieron SPRYCEL. La incidencia de hemorragia de Grado 3/4 fue del 5,8% de los pacientes adultos y generalmente requirió la interrupción del tratamiento y transfusiones. La incidencia de hemorragia de Grado 5 fue del 0,4% de los pacientes adultos. El sitio de hemorragia más frecuente fue el tracto gastrointestinal [véase *Reacciones Adversas*]. La mayoría de los eventos de sangrado en los estudios clínicos estuvieron asociados con trombocitopenia grave. Además de causar trombocitopenia en pacientes humanos, dasatinib causó disfunción plaquetaria *in vitro*.

Los medicamentos concomitantes que inhiben la función plaquetaria o los anticoagulantes pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

Retención de Líquido

SPRYCEL puede causar retención de líquido [véase *Reacciones Adversas*]. Luego de 5 años de seguimiento en el estudio randomizado de LMC en fase crónica recientemente diagnosticada en adultos (n=258), se informó retención de líquidos de Grado 3 o 4 en el 5% de los pacientes, incluido un 3% de pacientes con derrame pleural de Grado 3 o 4. En pacientes adultos con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada o resistentes o intolerantes al imatinib, se produjo retención de líquidos de Grado 3 o 4 en el 6% de los pacientes tratados con SPRYCEL en la dosis recomendada (n=548). En pacientes adultos con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ tratados con SPRYCEL en la dosis recomendada (n=304), se reportó retención de líquidos de Grado 3 o 4 en el 8% de los pacientes, incluyendo derrame pleural de Grado 3 o 4 reportada en el 7% de los pacientes. En pacientes pediátricos con LMC en fase crónica, se reportaron casos de retención de líquidos de Grado 1 o 2 en el 10,3% de los pacientes.

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

Toxicidad Cardiovascular

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

Hipertensión Arterial Pulmonar

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

Prolongación del Intervalo QT

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

Reacciones Dermatológicas Severas

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

Síndrome de Lisis Tumoral

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

Toxicidad Embrio-Fetal

Sobre la base de los limitados datos en humanos, SPRYCEL puede ocasionar daño al feto al ser administrado a una mujer embarazada. Se han informado efectos farmacológicos adversos de SPRYCEL, que incluyen hidropesía fetal, leucopenia fetal y trombocitopenia fetal, con la exposición materna a SPRYCEL. Aconsejar a las mujeres en edad fértil y a los hombres cuya pareja sea una mujer en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con SPRYCEL y durante 30 días luego de la última dosis [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

Efectos Sobre el Crecimiento y el Desarrollo en Pacientes Pediátricos

En los ensayos pediátricos de SPRYCEL en LMC en fase crónica después de al menos 2 años de tratamiento, se informaron reacciones adversas asociadas con el crecimiento y desarrollo óseo en 5 pacientes (5,2%), una de las cuales fue de intensidad severa (retardo del crecimiento de Grado 3). Estos 5 casos incluyeron casos de fusión retrasada de las epífisis, osteopenia, retraso del crecimiento y ginecomastia [véase *Reacciones Adversas* y *Uso en Poblaciones Específicas*]. De estos 5 casos, 1 caso de osteopenia y 1 caso de ginecomastia se resolvieron durante el tratamiento.

Monitorear el crecimiento y el desarrollo óseo en pacientes pediátricos.

Hepatotoxicidad

SPRYCEL puede causar hepatotoxicidad según se mide por elevaciones de bilirrubina, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y fosfatasa alcalina [véase *Reacciones Adversas*]. Monitoree las transaminasas en condición basal y mensualmente, o según esté indicado clínicamente durante el tratamiento. Reduzca la dosis, suspenda o discontinúe permanentemente SPRYCEL según la gravedad [véase *Posología/Dosis y Administración*]. Cuando se administra SPRYCEL en combinación con quimioterapia, se ha observado toxicidad hepática en forma de elevación de las

transaminasas e hiperbilirrubinemia. Monitoree la función hepática cuando se usa SPRYCEL en combinación con quimioterapia.

REACCIONES ADVERSAS

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

- Mielosupresión [véase *Posología/Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones*].
- Eventos relacionados con sangrado [véase *Advertencias y Precauciones*].
- Retención de líquidos [véase *Advertencias y Precauciones*].
- Toxicidad cardiovascular [véase *Advertencias y Precauciones*].
- Hipertensión arterial pulmonar [véase *Advertencias y Precauciones*].
- Prolongación del intervalo QT [véase *Advertencias y Precauciones*].
- Reacciones dermatológicas severas [véase *Advertencias y Precauciones*].
- Síndrome de lisis tumoral [véase *Advertencias y Precauciones*].
- Efectos sobre el crecimiento y el desarrollo en pacientes pediátricos [véase *Advertencias y Precauciones*].
- Hepatotoxicidad [véase *Advertencias y Precauciones*].

Experiencia en Ensayos Clínicos

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

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a SPRYCEL administrado como monoterapia en todas las dosis evaluadas en estudios clínicos (n=2809) que incluyeron 324 pacientes adultos con LMC en fase crónica, recientemente diagnosticada, 2388 pacientes adultos con LMC en fase crónica o avanzada o LLA Ph+, con resistencia o intolerancia a imatinib, y 97 pacientes pediátricos con LMC en fase crónica. La mediana de la duración del tratamiento en un total de 2712 pacientes adultos fue de 19,2 meses (rango 0 a 93,2 meses). En un ensayo randomizado realizado en pacientes con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada, la mediana de la duración del tratamiento fue de

aproximadamente 60 meses. La mediana de la duración del tratamiento en 1618 pacientes adultos con LMC en fase crónica fue de 29 meses (rango 0 a 92,9 meses).

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

En dos ensayos no randomizados realizados en 97 pacientes pediátricos con LMC en fase crónica (51 pacientes con diagnóstico reciente y 46 pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento previo con imatinib), la mediana de la duración de la terapia fue de 51,1 meses (rango 1,9 a 99,6 meses).

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

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

Entre los 97 pacientes pediátricos, se reportaron reacciones adversas relacionadas con el fármaco que condujeron a la discontinuación en 1 paciente (1%).

Las reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes adultos, y otras reacciones adversas de interés, en un ensayo randomizado de pacientes con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada con una mediana de seguimiento de aproximadamente 60 meses se presentan en la Tabla 6.

Las reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes adultos tratados con la dosis recomendada de 100 mg una vez por día (n=165), y otras reacciones adversas de interés, en un ensayo randomizado con optimización de dosis de pacientes con LMC en fase crónica resistentes o intolerantes a la terapia previa con imatinib con una mediana de seguimiento de aproximadamente 84 meses se presentan en la Tabla 8.

Las reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes pediátricos con una mediana de seguimiento de aproximadamente 51,1 meses se presentan en la Tabla 11.

Se reportaron reacciones adversas serias (SAR) relacionadas con el fármaco en el 16,7% de los pacientes adultos en el ensayo randomizado de pacientes con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada. Las reacciones adversas serias reportadas en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyeron derrame pleural (5%).

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

Se reportaron SAR relacionadas con el fármaco en el 14,4% de los pacientes pediátricos.

Leucemia Mieloide Crónica (LMC)

Las reacciones adversas (excepto las anormalidades de laboratorio) que se informaron en al menos un 10% de los pacientes adultos se muestran en la Tabla 6 para pacientes con LMC en fase crónica recientemente diagnosticados y en las Tablas 8 y 10 para pacientes con LMC con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib.

Tabla 6: Reacciones Adversas Informadas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Adultos con LMC en Fase Crónica, Recientemente Diagnosticada (seguimiento mínimo de 60 meses)

Reacción adversa	Todos los grados		Grados 3/4	
	SPRYCEL (n=258)	Imatinib (n=258)	SPRYCEL (n=258)	Imatinib (n=258)
	Porcentaje (%) de pacientes			
Retención de líquido	38	45	5	1
Derrame pleural	28	1	3	0
Edema superficial localizado	14	38	0	<1
Hipertensión pulmonar	5	<1	1	0
Edema generalizado	4	7	0	0
Derrame pericárdico	4	1	1	0
Insuficiencia cardíaca congestiva/ disfunción cardíaca ^a	2	1	<1	<1
Edema pulmonar	1	0	0	0
Diarrea	22	23	1	1
Dolor musculoesquelético	14	17	0	<1
Erupción ^b	14	18	0	2
Cefalea	14	11	0	0
Dolor abdominal	11	8	0	1

Tabla 6: Reacciones Adversas Informadas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Adultos con LMC en Fase Crónica, Recientemente Diagnosticada (seguimiento mínimo de 60 meses)

Reacción adversa	Todos los grados		Grados 3/4	
	SPRYCEL (n=258)	Imatinib (n=258)	SPRYCEL (n=258)	Imatinib (n=258)
	Porcentaje (%) de pacientes			
Fatiga	11	12	<1	0
Náuseas	10	25	0	0
Mialgia	7	12	0	0
Artralgia	7	10	0	<1
Hemorragia ^c	8	8	1	1
Sangrado gastrointestinal	2	2	1	0
Otro sangrado ^d	6	6	0	<1
Hemorragia del SNC	<1	<1	0	<1
Vómitos	5	12	0	0
Espasmos musculares	5	21	0	<1

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

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

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

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

En la Tabla 7 se muestra una comparación de los índices acumulativos de reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con un seguimiento mínimo de 1 y 5 años en un ensayo randomizado de pacientes con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica tratados con SPRYCEL.

Tabla 7: Reacciones Adversas Informadas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Adultos con LMC en Fase Crónica, Recientemente Diagnosticada, en la Rama Tratada con SPRYCEL (n=258)

reacción adversa	Seguimiento mínimo de 1 año		Seguimiento mínimo de 5 años	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
	Porcentaje (%) de pacientes			

Tabla 7: Reacciones Adversas Informadas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Adultos con LMC en Fase Crónica, Recientemente Diagnosticada, en la Rama Tratada con SPRYCEL (n=258)

Retención de líquido	19	1	38	5
Derrame pleural	10	0	28	3
Edema superficial localizado	9	0	14	0
Hipertensión pulmonar	1	0	5	1
Edema generalizado	2	0	4	0
Derrame pericárdico	1	<1	4	1
Insuficiencia cardíaca congestiva/ disfunción cardíaca ^a	2	<1	2	<1
Edema pulmonar	<1	0	1	0
Diarrea	17	<1	22	1
Dolor musculoesquelético	11	0	14	0
Erupción ^b	11	0	14	0
Cefalea	12	0	14	0
Dolor abdominal	7	0	11	0
Fatiga	8	<1	11	<1
Náuseas	8	0	10	0

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

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

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

Tabla 8: Reacciones Adversas Informadas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Adultos con LMC en Fase Crónica con Resistencia o Intolerancia a Tratamiento Previo con Imatinib (seguimiento mínimo de 84 meses)

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

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

En la Tabla 9 se muestran los índices acumulativos de reacciones adversas seleccionadas que se reportaron en el tiempo en pacientes tratados con la dosis inicial recomendada de 100 mg una vez por día en un ensayo randomizado con optimización de dosis de pacientes resistentes o intolerantes a imatinib que presentaban LMC en fase crónica.

Tabla 9: Reacciones Adversas Seleccionadas Informadas en Ensayo con Optimización de Dosis en Adultos (Pacientes con LMC en Fase Crónica con Resistencia o Intolerancia a Imatinib)^a

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

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

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

	140 mg una vez al día					
	Acelerada (n=157)		Mieloblástica (n=74)		Linfoblástica (n=33)	
	Todos los Grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4
Reacción adversa	Porcentaje (%) de Pacientes					

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

	140 mg una vez al día					
	Acelerada (n=157)		Mieloblástica (n=74)		Linfoblástica (n=33)	
	Todos los Grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4
Retención de líquidos	35	8	34	7	21	6
Edema superficial localizado	18	1	14	0	3	0
Derrame pleural	21	7	20	7	21	6
Edema generalizado	1	0	3	0	0	0
Derrame pericárdico	3	1	0	0	0	0
Insuficiencia cardíaca congestiva/ disfunción cardíaca ^a	0	0	4	0	0	0
Edema pulmonar	1	0	4	3	0	0
Cefaleas	27	1	18	1	15	3
Diarrea	31	3	20	5	18	0
Fatiga	19	2	20	1	9	3
Disnea	20	3	15	3	3	3
Dolor musculoesquelético	11	0	8	1	0	0
Náuseas	19	1	23	1	21	3
Erupción cutánea ^b	15	0	16	1	21	0
Artralgia	10	0	5	1	0	0
Infección (incluida bacteriana, viral, fúngica y no específica)	10	6	14	7	9	0
Hemorragia	26	8	19	9	24	9
Hemorragia gastrointestinal	8	6	9	7	9	3
Hemorragia en el sistema nervioso central	1	1	0	0	3	3
Vómitos	11	1	12	0	15	0
Pirexia	11	2	18	3	6	0

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

	140 mg una vez al día					
	Acelerada (n=157)		Mieloblástica (n=74)		Linfoblástica (n=33)	
	Todos los Grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4
Neutropenia febril	4	4	12	12	12	12

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

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

Tabla 11: Reacciones Adversas Informadas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Pediátricos con LMC en Fase Crónica Tratados con Dasatinib (n=97)

Reacción adversa	Todos los Grados	Grados 3/4
	Porcentaje (%) de Pacientes	
Cefalea	28	3
Náuseas	20	0
Diarrea	21	0
Erupción cutánea	19	0
Vómitos	13	0
Dolor en extremidades	19	1
Dolor abdominal	16	0
Fatiga	10	0
Artralgia	10	1

Se reportaron reacciones adversas asociadas con el crecimiento y desarrollo óseo en 5 (5,2%) de los pacientes pediátricos con LMC en fase crónica [véase *Advertencias y Precauciones*].

Anormalidades de Laboratorio

Las notificaciones de mielosupresión fueron comunes a todas las poblaciones de pacientes. La frecuencia de neutropenia, trombocitopenia y anemia de Grado 3 ó 4 fue mayor en los pacientes con LMC en fase avanzada que en los pacientes con LMC en fase crónica (Tablas

12 y 13). Se informó mielosupresión en pacientes con valores de laboratorio iniciales normales como así también en pacientes con anormalidades preexistentes de laboratorio.

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

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

Las anormalidades de laboratorio informadas en pacientes adultos con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada se muestran en la Tabla 12. No hubo discontinuaciones del tratamiento con SPRYCEL en esta población de pacientes debido a los parámetros bioquímicos de laboratorio.

Tabla 12: Anormalidades de Laboratorio Grados 3/4 Según los CTC en Pacientes Adultos con LMC en Fase Crónica Recientemente Diagnosticada (seguimiento mínimo de 60 meses)

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

Tabla 12: Anormalidades de Laboratorio Grados 3/4 Según los CTC en Pacientes Adultos con LMC en Fase Crónica Recientemente Diagnosticada (seguimiento mínimo de 60 meses)

	SPRYCEL (n=258)	Imatinib (n=258)
Porcentaje (%) de pacientes		
(ALT)		
Transaminasa glutámica oxaloacética sérica elevada (serum glutamic oxaloacetic transaminase, SGOT) (AST)	<1	1
Bilirrubina elevada	1	0
Creatinina elevada	1	1

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

Las anormalidades de laboratorio informadas en pacientes con LMC con resistencia o intolerancia a imatinib que recibieron las dosis iniciales recomendadas de SPRYCEL se muestran clasificadas por fase de la enfermedad en la Tabla 13.

Tabla 13: Alteraciones de Laboratorio Grados 3/4 Según los CTC en Estudios Clínicos de LMC en Adultos; Resistencia o Intolerancia a Tratamiento Previo con Imatinib

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

Tabla 13: Alteraciones de Laboratorio Grados 3/4 Según los CTC en Estudios Clínicos de LMC en Adultos; Resistencia o Intolerancia a Tratamiento Previo con Imatinib

	LMC en Fase Crónica 100 mg una vez al día	LMC en Fase Avanzada 140 mg una vez al día		
	(n=165)	Fase Acelerada (n=157)	Fase Mieloblástica (n=74)	Fase Linfoblástica (n=33)
Transaminasa glutámica oxaloacética sérica elevada (AST)	<1	0	4	3
Bilirrubina elevada	<1	1	3	6
Creatinina elevada	0	2	8	0

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

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

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

En los estudios pediátricos realizados en LMC, las tasas de anomalías de laboratorio fueron consistentes con el perfil conocido para los parámetros de laboratorio en adultos.

Leucemia Linfoblástica Aguda de Cromosoma Filadelfia Positivo (LLA Ph+) en Adultos

Un total de 135 pacientes adultos con LLA Ph+ fueron tratados con SPRYCEL en estudios clínicos. La mediana de la duración de tratamiento fue de 3 meses (intervalo: 0,03–31 meses). El perfil de seguridad de los pacientes con LLA Ph+ fue similar al de los pacientes con LMC en fase linfoblástica. Las reacciones adversas informadas con más frecuencia incluyeron eventos de retención de líquidos, tales como el derrame pleural (24%) y el edema superficial (19%), y trastornos gastrointestinales tales como diarrea (31%), náuseas (24%) y vómitos (16%). También se informaron con frecuencia hemorragia (19%), pirexia (17%), erupción cutánea (16%) y disnea (16%). Las reacciones adversas serias informadas en $\geq 5\%$

de los pacientes incluyeron derrame pleural (11%), hemorragia gastrointestinal (7%), neutropenia febril (6%) e infección (5%).

Leucemia Linfooblástica Aguda con Cromosoma Filadelfia Positivo (LLA Ph+) en Pacientes Pediátricos

La seguridad de SPRYCEL administrado de manera continua en combinación con quimioterapia con múltiples agentes se determinó en un estudio multicohortes de 81 pacientes pediátricos con LLA Ph+ recientemente diagnosticada [véase Estudios Clínicos]. La mediana de la duración de la terapia fue de 24 meses (rango de 2 a 27 meses).

Se produjeron reacciones adversas fatales en 3 pacientes (4%), todas las cuales se debieron a infecciones. Ocho (10%) pacientes experimentaron reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento, incluidas septicemia fúngica, hepatotoxicidad en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped, trombocitopenia, infección por CMV, neumonía, náuseas, enteritis e hipersensibilidad al fármaco.

Las reacciones adversas serias más comunes (con una incidencia $\geq 10\%$) fueron pirexia, neutropenia febril, mucositis, diarrea, septicemia, hipotensión, infecciones (bacterianas, virales y fúngicas), hipersensibilidad, vómitos, insuficiencia renal, dolor abdominal y dolor musculoesquelético.

La incidencia de reacciones adversas comunes (incidencia $\geq 20\%$) durante el estudio se muestran en la Tabla 14:

Tabla 14: Reacciones Adversas Reportadas en $\geq 20\%$ de los Pacientes Pediátricos con LLA Ph+ Tratados con SPRYCEL en Combinación con Quimioterapia, CA180372 (N=81)

Reacción adversa	Porcentaje (%) de Pacientes	
	Todos los Grados	Grado 3/4
Mucositis	93	60
Neutropenia febril	86	86
Pirexia	85	17
Diarrea	84	31

Tabla 14: Reacciones Adversas Reportadas en $\geq 20\%$ de los Pacientes Pediátricos con LLA Ph+ Tratados con SPRYCEL en Combinación con Quimioterapia, CA180372 (N=81)

Náuseas	84	11
Vómitos	83	17
Dolor musculoesquelético	83	25
Dolor abdominal	78	17
Tos	78	1
Cefalea	77	15
Erupción dérmica	68	7
Fatiga	59	3
Constipación	57	1
Arritmia	47	12
Hipertensión	47	10
Edema	47	6
Infección viral	40	12
Hipotensión	40	26
Disminución del apetito	38	22
Hipersensibilidad	36	20
Infección del tracto respiratorio superior	36	10
Disnea	35	10
Epistaxis	31	6
Neuropatía periférica	31	7

Tabla 14: Reacciones Adversas Reportadas en $\geq 20\%$ de los Pacientes Pediátricos con LLA Ph+ Tratados con SPRYCEL en Combinación con Quimioterapia, CA180372 (N=81)

Septicemia (excluyendo fúngica)	n/a	31
Estado de consciencia alterado	30	4
Infección fúngica	30	11
Neumonía (excluyendo fúngica)	28	25
Prurito	28	-
Infección por <i>Clostridium</i> (excluyendo septicemia)	25	14
Infección del tracto urinario	24	14
Bacteriemia (excluyendo fúngica)	22	20
Eritema	22	6
Escalofríos	21	-
Derrame pleural	21	9
Sinusitis	21	10
Deshidratación	20	9
Insuficiencia renal	20	9
Deterioro visual	20	-

La incidencia de reacciones adversas comunes atribuidas a SPRYCEL por el investigador (reportadas con una frecuencia de $\geq 10\%$, de todos los grados y de Grado 3/4, respectivamente) durante el estudio (N=81), incluyeron neutropenia febril (23%, 23%),

náuseas (21%, 4%), vómitos (19%, 4%), mucositis (17%, 6%), dolor musculoesquelético (17%, 2%), dolor abdominal (16%, 5%), diarrea (16%, 7%), erupción dérmica (15%, 0%), fatiga (12%, 0%), pirexia (12%, 6%) y cefalea (12%, 5%).

Las anormalidades de laboratorio de Grado 3/4 CTCAE en pacientes pediátricos con LLA Ph+ tratados con SPRYCEL en combinación con quimioterapia se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15: Anormalidades de Laboratorio de Grado 3/4 CTCAE en $\geq 10\%$ de los Pacientes Pediátricos con LLA Ph+ Tratados con SPRYCEL en Combinación con Quimioterapia, CA180372 (N=81)

	Porcentaje (%) de Pacientes
Parámetros Hematológicos	
Neutropenia	96
Trombocitopenia	88
Anemia	82
Parámetros Bioquímicos	
Elevación de SGPT (ALT)	47
Hipopotasemia	40
Elevación de SGOT (AST)	26
Hipocalcemia	19
Hiponatremia	19
Elevación de bilirrubina	11
Hipofosfatemia	11

La graduación de las toxicidades es según CTCAE versión 4.

Datos Combinados Adicionales de los Ensayos Clínicos

Se informaron las siguientes reacciones adversas adicionales en pacientes adultos y pediátricos (n=2809) de los estudios clínicos de SPRYCEL en LMC y en pacientes adultos en estudios clínicos en LLA Ph+ con una frecuencia de $\geq 10\%$, $1\% < 10\%$, $0,1\% < 1\%$, o $< 0,1\%$. Estas reacciones adversas están incluidas sobre la base de la relevancia clínica.

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

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

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

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

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

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: $1\% < 10\%$ – debilidad muscular, rigidez musculoesquelética; $0,1\% < 1\%$ – rabdomiólisis, tendinitis, inflamación muscular, osteonecrosis, artritis; $< 0,1\%$ – fusión retrasada de las epífisis (reportada en el $1\% < 10\%$

en los estudios pediátricos), retardo del crecimiento (reportado en el 1%–<10% en los estudios pediátricos).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Experiencia Posterior a la Comercialización

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

Infecciones: reactivación del virus de la hepatitis B

Trastornos cardíacos: fibrilación auricular/aleteo auricular

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumopatía intersticial

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

Trastornos renales y urinarios: síndrome nefrótico

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: microangiopatía trombótica

Trastornos hepatobiliares: hepatotoxicidad

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Efecto de Otros Fármacos Sobre Dasatinib

Inhibidores Potentes de CYP3A4

La administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A puede aumentar las concentraciones de dasatinib [véase *Farmacología Clínica*]. Las mayores concentraciones de dasatinib pueden aumentar el riesgo de toxicidad. Evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4. Si no se puede evitar la administración concomitante de un inhibidor potente de CYP3A4, considerar una reducción de la dosis de SPRYCEL [véase *Posología/Dosis y Administración*].

Inductores Potentes de CYP3A4

La administración concomitante de SPRYCEL con inductores potentes de CYP3A puede disminuir las concentraciones de dasatinib [véase *Farmacología Clínica*]. Las menores

concentraciones de dasatinib pueden reducir la eficacia. Considerar medicamentos alternativos con menos potencial de inducción enzimática. Si no se puede evitar la administración concomitante de un inductor potente de CYP3A4, considerar un aumento de la dosis de SPRYCEL.

Agentes Reductores del Ácido Gástrico

La administración concomitante de SPRYCEL con un agente reductor del ácido gástrico puede disminuir las concentraciones de dasatinib. Las menores concentraciones de dasatinib pueden reducir la eficacia.

No administrar antagonistas H₂ ni inhibidores de la bomba de protones junto con SPRYCEL. Considerar el uso de antiácidos en lugar de antagonistas H₂ o inhibidores de la bomba de protones. Administrar el antiácido al menos 2 horas antes o 2 horas después de la dosis de SPRYCEL. Evitar la administración simultánea de SPRYCEL con antiácidos.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Síntesis del Riesgo

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

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

Consideraciones Clínicas

Reacciones Adversas Fetales/Neonatales

Se ha reportado transferencia transplacentaria de dasatinib. Dasatinib ha sido medido en plasma fetal y líquido amniótico en concentraciones comparables con aquellas en el plasma

materno. Se ha reportado hidropesía fetal, leucopenia fetal y trombocitopenia fetal con la exposición materna a dasatinib. Estos efectos farmacológicos adversos en el feto son similares a las reacciones adversas observadas en pacientes adultos, y pueden causar daño fetal o muerte neonatal [véase *Advertencias y Precauciones*].

Datos

Datos en Humanos

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

Datos en Animales

En estudios no clínicos, se observó toxicidad embriofetal en ratas y conejos tratados con concentraciones plasmáticas menores a las observadas en humanos tratados con dosis terapéuticas de dasatinib. Se observó muerte fetal en ratas. Tanto en ratas como en conejos, las dosis más bajas de dasatinib evaluadas (ratas: 2,5 mg/kg/día [15 mg/m²/día] y conejos: 0,5 mg/kg/día [6 mg/m²/día]) provocaron toxicidades embriofetales. Estas dosis produjeron un AUC materno de 105 ng•hr/mL y 44 ng•hr/ mL (0,1 veces el AUC humano) en ratas y conejos, respectivamente. Las toxicidades embriofetales incluyeron malformaciones esqueléticas en varios lugares (omóplato, húmero, fémur, radio, costillas y clavícula), reducción de la osificación (en el esternón, el tórax, en las vértebras lumbares y sacras, las falanges de las patas delanteras, la pelvis y el hioides), edema y microhepatía. En un estudio de desarrollo pre- y post-natal realizado en ratas, la administración de dasatinib desde el día de gestación (GD) 16 hasta el día de lactancia (LD) 20, del GD 21 al LD 20, o del LD 4 al LD 20 causó una extensa mortalidad de la cría a exposiciones maternas por debajo de las exposiciones en pacientes tratados con dasatinib en la dosis recomendada en la etiqueta.

Lactancia

Síntesis del Riesgo

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

Mujeres y Hombres en Edad Fértil

SPRYCEL puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas [*véase Uso en Poblaciones Específicas*].

Anticoncepción

Aconsejar a las mujeres en edad fértil y a los hombres cuya pareja sea una mujer en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con SPRYCEL y durante 30 días luego de la última dosis.

Infertilidad

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

Uso Pediátrico

LMC Ph+ en fase crónica

La seguridad y la efectividad de SPRYCEL como monoterapia se han demostrado en pacientes pediátricos con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica [*véase Estudios Clínicos*]. No hay datos en niños menores de 1 año de edad. Se reportaron reacciones adversas asociadas con el crecimiento y desarrollo óseo en 5 (5.2%) de los pacientes [*véase Advertencias y Precauciones*].

LLA Ph+

La seguridad y la efectividad de SPRYCEL en combinación con quimioterapia se han demostrado en pacientes pediátricos de 1 año y más con diagnóstico reciente de LLA Ph+. El uso de SPRYCEL en pacientes pediátricos está respaldado por evidencia de un estudio pediátrico. No hay datos en niños menores de 1 año de edad. Se informó un caso de osteopenia de Grado 1.

El perfil de seguridad de SPRYCEL en pacientes pediátricos fue comparable con el reportado en estudios de pacientes adultos [*véase Reacciones Adversas y Estudios Clínicos*].

Monitorear el crecimiento y desarrollo óseo en pacientes pediátricos [*véase Advertencias y Precauciones*].

Pacientes pediátricos con dificultad para tragar comprimidos recubiertos

Cinco pacientes con LLA Ph+ de 2 a 10 años de edad recibieron al menos una dosis de SPRYCEL comprimidos recubiertos dispersados en jugo en el estudio CA180372. La exposición a los comprimidos recubiertos dispersados fue un 36% menor en comparación

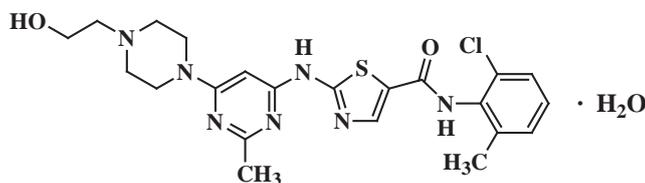
con los comprimidos recubiertos intactos en pacientes pediátricos [véase *Farmacología Clínica*]. Debido a la limitada información clínica disponible, se desconoce si los comprimidos recubiertos dispersados de SPRYCEL alteran significativamente la seguridad y/o eficacia de SPRYCEL.

Uso Geriátrico

De los 2712 pacientes que participaron de los estudios clínicos con SPRYCEL, 617 (23%) tenían 65 años de edad o más, y 123 (5%) tenían 75 años de edad o más. No se observaron diferencias en la Respuesta Citogenética Completa confirmada (cCCyR) y la MMR entre los pacientes de mayor y menor edad. Aunque el perfil de seguridad de SPRYCEL en la población geriátrica fue similar al de la población más joven, los pacientes de 65 años o más tienen mayor probabilidad de experimentar las reacciones adversas comúnmente reportadas de fatiga, derrame pleural, diarrea, disnea, tos, hemorragia gastrointestinal inferior y alteración del apetito, y son más proclives a experimentar las reacciones adversas reportadas con menor frecuencia de distensión abdominal, mareos, derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edema pulmonar y descenso de peso, y deben ser monitoreados de cerca.

DESCRIPCIÓN

SPRYCEL (dasatinib) es un inhibidor de quinasa. El nombre químico de dasatinib es monohidrato de N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolecarboxamida. La fórmula molecular es $C_{22}H_{26}ClN_7O_2S \cdot H_2O$, que corresponde a un peso de la fórmula de 506,02 (monohidrato). La base libre anhidra tiene un peso molecular de 488,01. Dasatinib tiene la siguiente estructura química:



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

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de Acción

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

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

Farmacodinámica

Electrofisiología Cardíaca

De 2440 pacientes tratados con SPRYCEL en todas las dosis evaluadas en los ensayos clínicos, 16 pacientes (<1%) presentaron una prolongación del intervalo QTc como reacción adversa. Veintidós pacientes (1%) experimentaron un QTcF >500 ms. En 865 pacientes con leucemia tratados con SPRYCEL 70 mg BID en cinco estudios de Fase 2, los cambios medios máximos en el QTcF (IC del límite superior del 90%) desde la condición basal oscilaron entre 7 ms y 13,4 ms.

Un análisis de los datos de cinco estudios de Fase 2 en pacientes (70 mg BID) y un estudio de Fase 1 en individuos sanos (dosis única de 100 mg) sugiere que hay un aumento máximo de 3 a 6 milisegundos en el intervalo QTc corregido por Fridericia desde la condición basal en pacientes que reciben dosis terapéuticas de dasatinib, con intervalos de confianza del 95% superiores asociados <10 mseg.

Farmacocinética

La farmacocinética de dasatinib muestra aumentos proporcionales a la dosis en el área bajo la curva (*Area Under Curve, AUC*) y características de eliminación lineal en el rango de dosis de 15 mg/día (0,15 veces la menor dosis recomendada aprobada) a 240 mg/día (1,7 veces la mayor dosis recomendada aprobada).

A 100 mg QD, la concentración máxima en estado estacionario ($C_{m\acute{a}x}$) es 82,2 ng/ mL (CV% 69%), el área bajo la curva de concentración plasmática del medicamento en función del

tiempo (AUC) es 397 ng/ mL*hr (CV% 55%). El clearance de dasatinib no varía en el tiempo. Cuando se administraron comprimidos recubiertos dispersados en jugo a individuos sanos adultos, la relación media geométrica ajustada fue de 0,97 (IC del 90%: 0,85, 1,10) para $C_{m\acute{a}x}$ y de 0,84 (IC del 90%: 0,78, 0,91) para AUC en comparación con los comprimidos recubiertos intactos.

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de dasatinib se observan entre 0,5 horas y 6 horas ($T_{m\acute{a}x}$) después de la administración oral.

Efecto de la Comida

Una comida rica en grasas aumentó el AUC media de dasatinib después de una dosis única de 100 mg en un 14%. El contenido calórico total de la comida rica en grasas fue de 985 kcal. Las calorías derivadas de la grasa, los carbohidratos y las proteínas fueron del 52%, 34% y 14% para la comida rica en grasas.

Distribución

El volumen de distribución aparente es 2505 L (CV% 93%).

La unión de dasatinib a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue de aproximadamente el 96%, y la de su metabolito activo fue del 93%, independientemente de la concentración en el rango de 100 ng/ mL a 500 ng/ mL.

Dasatinib es un sustrato de P-gp *in vitro*.

Eliminación

La vida media terminal promedio de dasatinib es de 3 horas a 5 horas. El clearance oral aparente medio es de 363,8 L/h (CV% 81,3%).

Metabolismo

En los seres humanos, dasatinib es metabolizado principalmente por CYP3A4. Ésta es la enzima primaria responsable de la formación del metabolito activo. Las enzimas uridina difosfato-glucuronosiltransferasa (UGT) y monooxigenasa 3 (FMO-3) que contiene flavina también participan de la formación de los metabolitos de dasatinib.

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

Excreción

La eliminación se produce principalmente por la materia fecal. Después de una dosis radiomarcada única de dasatinib oral, el 4% de la radiactividad administrada se recuperó en la orina y el 85% en la materia fecal dentro de los 10 días. El dasatinib sin alteraciones representó el 0,1% de la dosis administrada en la orina y el 19% de la dosis administrada en la materia fecal, y el resto de la dosis consistió en metabolitos.

Poblaciones Específicas

La edad (de 15 a 86 años), el sexo y la insuficiencia renal (clearance de creatinina de 21,6 mL/min a 342,3 mL/min según la estimación por Cockcroft Gault) no tienen ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de dasatinib.

Pacientes Pediátricos

La farmacocinética de dasatinib se evaluó en 43 pacientes pediátricos con leucemia o tumores sólidos en dosis orales que variaron de 60 mg/m² a 120 mg/m² una vez al día, tomado con o sin alimentos. La farmacocinética mostró una proporcionalidad respecto de la dosis con un aumento de la exposición relacionado con la dosis. La media de T_{máx} se observó entre 0,5 y 6 horas, y la vida media promedio fue de 2 a 5 horas. La media geométrica (CV%) del clearance normalizado en función del peso corporal en estos 43 pacientes pediátricos es de 5,98 (41,5%) L/h/kg. En pacientes pediátricos con un régimen posológico de 60 mg/m², las concentraciones plasmáticas promedio en estado estacionario por media geométrica (CV%) simuladas por modelo de dasatinib fueron 14,7 (64,6%) ng/ mL (para 2 a <6 años), 16,3 (97,5%) ng/ mL (para 6 a <12 años) y 18,2 (67,7%) ng/ mL (para mayores de 12 años) [véase *Posología/Dosis y Administración*]. El clearance y el volumen de distribución de dasatinib cambian con el peso corporal en los pacientes pediátricos. Dasatinib no se ha estudiado en pacientes de menos de 1 año de edad.

La biodisponibilidad de los comprimidos recubiertos dispersados en pacientes pediátricos se estimó un 36% menor que la de los comprimidos recubiertos intactos.

Pacientes con Insuficiencia Hepática

En comparación con los individuos con una función hepática normal, los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) tuvieron disminuciones en la C_{máx} media del 47% y el AUC media del 8%. Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) tuvieron disminuciones en la C_{máx} media del 43% y el AUC media del 28% en comparación con los individuos con función hepática normal.

Estudios de Interacción Farmacológica

Enzimas del Citocromo P450

La administración concomitante de ketoconazol (inhibidor potente de CYP3A4) dos veces al día aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ media de dasatinib en 4 veces y el AUC media de dasatinib en 5 veces después de una dosis oral única de 20 mg.

La administración concomitante de rifampicina (inductor potente de CYP3A4) una vez al día disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ media de dasatinib en un 81% y el AUC media de dasatinib en un 82%.

Dasatinib es un inhibidor de CYP3A4 dependiente del tiempo. Dasatinib no inhibe CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1. Dasatinib no induce las enzimas CYP.

Agentes Reductores del Ácido Gástrico

La administración de 30 mL de hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio 2 horas antes de una dosis única de SPRYCEL no se asoció con ningún cambio relevante en el AUC media de dasatinib; sin embargo, la $C_{m\acute{a}x}$ media de dasatinib se incrementó en un 26%.

La administración simultánea de 30 mL de hidróxido de aluminio / hidróxido de magnesio con una dosis única de SPRYCEL se asoció con una reducción del 55% en el AUC media de dasatinib y una reducción del 58% en la $C_{m\acute{a}x}$ media de dasatinib.

La administración de una dosis única de SPRYCEL 10 horas después de famotidina (antagonista de H_2) redujo el AUC media de dasatinib en un 61% y la $C_{m\acute{a}x}$ media de dasatinib en un 63%.

La administración de una dosis única de 100 mg de SPRYCEL 22 horas después de una dosis de 40 mg de omeprazol (inhibidor de la bomba de protones) en estado estacionario redujo el AUC media de dasatinib en un 43% y la $C_{m\acute{a}x}$ media de dasatinib en un 42%.

Transportadores

Dasatinib no es un inhibidor de P-gp *in vitro*.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

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

células escamosas en útero y cuello del útero en las hembras que recibieron la dosis alta, y adenoma de próstata en los machos que recibieron la dosis baja.

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

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

LMC en Fase Crónica, Recientemente Diagnosticada en Adultos

El DASISION (estudio de dasatinib versus imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica no tratados anteriormente) fue un estudio abierto, multicéntrico, internacional, randomizado en pacientes adultos con LMC en fase crónica, recientemente diagnosticada. En total se randomizó a 519 pacientes para recibir SPRYCEL 100 mg una vez por día o imatinib 400 mg una vez por día. En este ensayo se incluyeron pacientes con antecedentes de patologías cardíacas, excepto aquellos que habían sufrido infarto de miocardio dentro de los últimos 6 meses, insuficiencia cardíaca congestiva dentro de los últimos 3 meses, arritmias significativas o prolongación del intervalo QTc. El criterio primario de valoración fue la tasa de respuesta citogenética completa confirmada (confirmed complete cytogenetic response, CCyR) a los 12 meses. La CCyR confirmada se definió como una CCyR observada en dos ocasiones consecutivas (con un intervalo de al menos 28 días).

La mediana de la edad fue 46 años en el grupo de SPRYCEL y 49 años en los grupos de imatinib, con un 10% y un 11% de los pacientes con 65 años de edad o más, respectivamente. En ambos grupos había ligeramente más pacientes hombres que mujeres (59% frente a 41%). De todos los pacientes, 53% eran de raza caucásica y 39% eran asiáticos. En el nivel basal, la distribución de los puntajes de Hasford fue similar en los grupos de tratamiento con SPRYCEL e imatinib (riesgo bajo: 33% y 34%; riesgo intermedio: 48% y 47%; riesgo alto: 19% y 19%, respectivamente). Con un mínimo de 12 meses de seguimiento, el 85% de los pacientes randomizados a SPRYCEL y el 81% de los pacientes randomizados a imatinib aún seguían en el estudio.

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

Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 16.

Tabla 16: Resultados de Eficacia en un Estudio Randomizado de LMC en Fase Crónica Recientemente Diagnosticada

	SPRYCEL (n=259)	Imatinib (n=260)
CCyR Confirmada^a		
Dentro de los 12 meses (IC del 95%)	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1–71,9)
Valor P	0,007*	
Respuesta Molecular Mayor^b		
12 meses (IC del 95%)	52,1% (45,9–58,3)	33,8% (28,1–39,9)
Valor P	<0,0001	
60 meses (IC del 95%)	65,4% (59,3–71,3)	50% (43,8–56,2) **

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

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

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

IC = intervalo de confianza.

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

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

meses de seguimiento fue de 9,3 meses en 198 pacientes que respondieron a SPRYCEL y de 15,0 meses en 167 pacientes que respondieron a imatinib.

Al cabo de 60 meses, en el grupo de dasatinib, 8 pacientes (3%) tuvieron progresión a la fase acelerada o una crisis blástica, mientras que en el grupo de imatinib, 15 pacientes (6%) tuvieron progresión a la fase acelerada o a una crisis blástica.

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

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

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

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

LMC o LLA Ph+ Resistente o Intolerante a Imatinib en Adultos

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

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

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

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

LMC en Fase Crónica

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

Se logró eficacia en todos los grupos de tratamiento con SPRYCEL con el régimen de tratamiento de una vez por día, lo que demostró una eficacia comparable (no inferioridad)

con la del régimen diario de dos veces por día para el criterio primario de valoración de eficacia (diferencia en MCyR 1,9%; IC del 95% [-6,8%–10,6%]); sin embargo, el régimen de 100 mg una vez por día demostró mayor seguridad y tolerabilidad.

Los resultados de eficacia se presentan en las Tablas 17 y 18 para pacientes adultos con LMC en fase crónica que recibieron la dosis inicial recomendada de 100 mg una vez por día.

Tabla 17: Eficacia de SPRYCEL en Pacientes Adultos con LMC en Fase Crónica Resistente o Intolerante a Imatinib (seguimiento mínimo de 24 meses)

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

^a CHR (respuesta confirmada después de 4 semanas): RGB (recuento de glóbulos blancos) \leq LSN (límite superior del rango normal) institucional, plaquetas $<450,000/\text{mm}^3$, sin blastos o promielocitos en la sangre periférica, $<5\%$ de mielocitos más metamielocitos en la sangre periférica, basófilos en la sangre periférica $<20\%$, y sin afección extramedular.

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

Tabla 18: MMR a Largo Plazo de SPRYCEL en el Ensayo de Optimización de Dosis: Pacientes Adultos con LMC en Fase Crónica Resistente o Intolerante a Imatinib^a

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

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

^b Criterios de respuesta molecular mayor: Definida como transcriptos BCR-ABL/control $\leq 0,1\%$ por RQ-PCR en muestras de sangre periférica.

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

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

LMC en Fase Avanzada y LLA Ph+

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

En la Tabla 19 se presentan los índices de respuesta para los pacientes del grupo de 140 mg una vez por día.

Tabla 19: Eficacia de SPRYCEL en LMC en Fase Avanzada y en LLA Ph+ Resistente o Intolerante a Imatinib (resultados de 2 años)

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

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

CHR: RGB \leq LSN institucional, ANC $\geq 1000/\text{mm}^3$, plaquetas $\geq 100,000/\text{mm}^3$, sin blastos ni promielocitos en la sangre periférica, blastos en la médula ósea $\leq 5\%$, $< 5\%$ de mielocitos más metamielocitos en la sangre periférica, basófilos en la sangre periférica $< 20\%$, y sin afección extramedular.

NEL: el mismo criterio que para CHR pero ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ y $< 1000/\text{mm}^3$, o plaquetas $\geq 20,000/\text{mm}^3$ y $\leq 100,000/\text{mm}^3$.

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

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

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

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

LMC en Pacientes Pediátricos

La eficacia de SPRYCEL en pacientes pediátricos se evaluó en dos estudios pediátricos de 97 pacientes con LMC en fase crónica. Entre los 97 pacientes con LMC de fase crónica tratados en los dos estudios pediátricos – un ensayo abierto, no randomizado, de rango de dosis y un ensayo abierto, no randomizado, de rama única – 51 pacientes (exclusivamente del ensayo de rama única) tenían diagnóstico reciente de LMC de fase crónica y 46 pacientes (17 del ensayo de rango de dosis y 29 del ensayo de rama única) eran resistentes o intolerantes al tratamiento previo con imatinib. Noventa y uno de los 97 pacientes pediátricos fueron tratados con SPRYCEL comprimidos recubiertos 60 mg/m² una vez al día (dosis máxima de 100 mg una vez al día para pacientes con alta BSA). Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Las características demográficas basales de los 46 pacientes resistentes o intolerantes a imatinib fueron: mediana de edad de 13,5 años (rango de 2 a 20 años), 78,3% blancos, 15,2%

asiáticos, 4,4% negros, 2,2% de otras razas, y 52% mujeres. Las características basales de los 51 pacientes recién diagnosticados fueron: mediana de edad 12,8 años (rango de 1,9 a 17,8 años), 60,8% blancos, 31,4% asiáticos, 5,9% negros, 2% de otras razas, y 49% mujeres.

La mediana de la duración del seguimiento fue de 5,2 años (rango de 0,5 a 9,3 años) para los pacientes resistentes o intolerantes a imatinib y de 4,5 años (rango de 1,3 a 6,4 años) para los pacientes recién diagnosticados, respectivamente. Los resultados de eficacia para los dos estudios pediátricos se resumen en la Tabla 20.

La Tabla 20 muestra una tendencia creciente de respuesta para CCyR, MCyR y MMR a lo largo del tiempo (de 3 meses a 24 meses). La tendencia creciente en la respuesta para los tres criterios de valoración se observa tanto en los pacientes recién diagnosticados como en los que son resistentes o intolerantes a imatinib.

Tabla 20: Eficacia de SPRYCEL en Pacientes Pediátricos con LMC en Fase Crónica, Respuesta Acumulativa en el Tiempo por Período de Seguimiento Mínimo

	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses
CCyR				
(IC del 95%)				
Diagnóstico reciente	43,1%	66,7%	96,1%	96,1%
(N = 51) ^a	(29,3, 57,8)	(52,1, 79,2)	(86,5, 99,5)	(86,5, 99,5)
Imatinib previo	45,7%	71,7%	78,3%	82,6%
(N = 46) ^b	(30,9, 61,0)	(56,5, 84,0)	(63,6, 89,1)	(68,6, 92,2)
MCyR				
(IC del 95%)				
Diagnóstico reciente	60,8%	90,2%	98,0%	98,0%
(N = 51) ^a	(46,1, 74,2)	(78,6, 96,7)	(89,6, 100)	(89,6, 100)
Imatinib previo	60,9%	82,6%	89,1%	89,1%
(N = 46) ^b	(45,4, 74,9)	(68,6, 92,2)	(76,4, 96,4)	(76,4, 96,4)
MMR				
(IC del 95%)				

Tabla 20: Eficacia de SPRYCEL en Pacientes Pediátricos con LMC en Fase Crónica, Respuesta Acumulativa en el Tiempo por Período de Seguimiento Mínimo

	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses
Diagnóstico reciente (N = 51) ^a	7,8% (2,2, 18,9)	31,4% (19,1, 45,9)	56,9% (42,2, 70,7)	74,5% (60,4, 85,7)
Imatinib previo (N = 46) ^b	15,2% (6,3, 28,9)	26,1% (14,3, 41,1)	39,1% (25,1, 54,6)	52,2% (36,9, 67,1)

^a Pacientes del estudio pediátrico con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada que recibieron la formulación en comprimidos recubiertos orales.

^b Pacientes de los estudios pediátricos con LMC en fase crónica resistentes o intolerantes a imatinib que recibieron la formulación en comprimidos recubiertos orales.

Con una mediana de seguimiento de 4,5 años en pacientes recién diagnosticados, las medianas de la duración de CCyR, MCyR y MMR no pudieron estimarse, ya que más de la mitad de los pacientes que respondieron no habían sufrido progresión al momento del cierre de datos. El rango de duración de la respuesta fue de (2,5+ a 66,5+ meses para CCyR), (1,4 a 66,5+ meses para MCyR) y (5,4+ a 72,5+ meses para los pacientes que lograron MMR al mes 24 y 0,03+ a 72,5+ meses para los pacientes que lograron MMR en cualquier momento), donde ‘+’ indica una observación censurada.

Con una mediana de seguimiento de 5,2 años en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib, las medianas de la duración de CCyR, MCyR y MMR no se pudieron estimar, ya que más de la mitad de los pacientes que respondieron no habían sufrido progresión al momento del cierre de datos. El rango de duración de la respuesta fue (2,4 a 86,9+ meses para CCyR), (2,4 a 86,9+ meses para MCyR) y (2,6+ a 73,6+ meses para MMR), donde ‘+’ indica una observación censurada.

La mediana del tiempo hasta la respuesta para MCyR fue de 2,9 meses (IC del 95%: 2,8 meses, 3,5 meses) en los pacientes con LMC-CP resistentes o intolerantes a imatinib combinados. La mediana del tiempo hasta la respuesta para CCyR fue de 3,3 meses (IC 95%: 2,8 meses, 4,7 meses) en los pacientes con LMC-CP resistentes o intolerantes a imatinib combinados. La mediana de tiempo hasta la respuesta para MMR fue de 8,3 meses

(IC del 95%: 5,0 meses, 11,8 meses) en pacientes con LMC-CP resistentes o intolerantes a imatinib combinados.

La mediana del tiempo hasta la respuesta para MCyR fue de 3,0 meses (IC del 95%: 2,8 meses, 4,3 meses) en los pacientes con diagnóstico reciente de LMC-CP sin tratamiento previo. La mediana del tiempo hasta la respuesta para CCyR fue de 5,5 meses (IC del 95%: 3,0 meses, 5,7 meses) en los pacientes con diagnóstico reciente de LMC-CP sin tratamiento previo. La mediana del tiempo hasta la respuesta para MMR fue de 8,9 meses (IC del 95%: 6,2 meses, 11,7 meses) en los pacientes con diagnóstico reciente de LMC-CP sin tratamiento previo.

En el estudio pediátrico de Fase II, 1 paciente recientemente diagnosticado y 2 pacientes con intolerancia o resistencia a imatinib progresaron a LMC en fase blástica.

LLA Ph+ en Pacientes Pediátricos

La eficacia de SPRYCEL en combinación con quimioterapia se evaluó en una cohorte sola (cohorte 1) del CA180372, un estudio multicéntrico, de múltiples cohortes, de pacientes pediátricos con diagnóstico reciente de LLA Ph+ de célula precursora de célula B. Los 78 pacientes de la cohorte 1 recibieron SPRYCEL en una dosis diaria de 60 mg/m² durante hasta 24 meses, en combinación con quimioterapia. El régimen quimioterapéutico de base fue el protocolo de quimioterapia multiagente AIEOP-BFM ALL 2000.

Los pacientes tenían una mediana de edad de 10,4 años (rango de 2,6 a 17,9 años), e incluían 20 pacientes (25%) de 2 a 6 años de edad, 37 pacientes (46%) de 7 a 12 años de edad, y 24 pacientes (30%) de 13 a 17 años de edad. El 82% de los pacientes eran de raza blanca, y el 55% eran varones. Treinta y dos pacientes (41%) tenían un recuento de glóbulos blancos (WBC) $\geq 50,000$ mcl al momento del diagnóstico, y 17 pacientes (22%) tenían enfermedad extramedular.

La eficacia se estableció sobre la base de la supervivencia libre de eventos (EFS) a los 3 años, definida como el tiempo desde el inicio de SPRYCEL hasta la falta de respuesta completa al final del tercer bloque de alto riesgo, la recaída, una malignidad secundaria o la muerte por cualquier causa. La tasa binaria de EFS a 3 años para pacientes del estudio CA180372 fue del 64,1% (IC del 95%: 52,4, 74,7). Al final de la inducción, 75 pacientes (96%) tenían una médula ósea con <5% de linfoblastos, y 76 pacientes (97%) alcanzaron esto al final de la consolidación.

PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

Los comprimidos recubiertos de SPRYCEL están disponibles como se describe en la Tabla 21.

Tabla 21: Presentaciones Comerciales de SPRYCEL

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

Almacenamiento

Los comprimidos recubiertos de SPRYCEL deben conservarse a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

Manipulación y Eliminación

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

El personal embarazado debe evitar la exposición a comprimidos recubiertos triturados o partidos.

Los comprimidos recubiertos de SPRYCEL consisten en un comprimido recubierto central rodeado por un recubrimiento para evitar la exposición del profesional de la salud a la sustancia activa. Se recomienda el uso de guantes de látex o nitrilo para realizar el desecho adecuado cuando se manipulan comprimidos recubiertos inadvertidamente partidos o triturados, a fin de minimizar el riesgo de exposición dérmica.

RESUMEN DE LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD

Mielosupresión

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

Hemorragias

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

Retención de Líquido

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

Toxicidad Cardiovascular

Informar a los pacientes sobre la posibilidad de desarrollar toxicidad cardiovascular, incluyendo eventos isquémicos cardíacos, retención de líquidos por causas cardíacas, anomalías de la conducción y ataques isquémicos transitorios. Aconsejar a los pacientes que procuren atención médica inmediata si se producen síntomas que sugieren toxicidad cardiovascular, tales como dolor de pecho, falta de aire, palpitaciones, problemas transitorios de la visión o dificultad para hablar [véase *Advertencias y Precauciones*].

Hipertensión Arterial Pulmonar

Informar a los pacientes sobre la posibilidad de desarrollar hipertensión arterial pulmonar (disnea, fatiga, hipoxia y retención de líquidos) y aconsejarles que busquen atención médica inmediatamente si tales síntomas se presentan [véase *Advertencias y Precauciones*].

Síndrome de Lisis Tumoral

Informar a los pacientes que reporten de inmediato y procuren atención médica por síntomas tales como náuseas, vómitos, debilidad, edema, dificultad para respirar, calambres musculares y convulsiones, que puedan indicar síndrome de lisis tumoral [véase *Advertencias y Precauciones*].

Crecimiento y Desarrollo en Pacientes Pediátricos

Informar a los pacientes pediátricos y sus cuidadores acerca de la posibilidad de desarrollar anomalías en el crecimiento óseo, dolor óseo o ginecomastia, y aconsejarles que procuren atención médica de inmediato si surgen esos síntomas [*véase Advertencias y Precauciones*].

Toxicidad Embrio-Fetal

- Advertir a la mujer embarazada acerca del potencial riesgo para el feto [*véase Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas*].
- Aconsejar a las mujeres en edad fértil y a los hombres cuya pareja sea una mujer en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con SPRYCEL y durante 30 días luego de la última dosis. Indicar a las mujeres que se comuniquen con su médico si quedan embarazadas, o si sospechan que están embarazadas, mientras están tomando SPRYCEL [*véase Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas*].

Lactancia

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

Trastornos Gastrointestinales

Informar a los pacientes la posibilidad de que se presenten náuseas, vómitos o diarrea con SPRYCEL. Aconsejar a pacientes a buscar atención médica si estos síntomas son molestos o persistentes.

Indicar a los pacientes que toman antiácidos que eviten tomar SPRYCEL y antiácidos con menos de 2 horas de diferencia [*véase Interacciones Farmacológicas*].

Dolor

Informar a los pacientes la posibilidad de que se presenten dolores de cabeza o dolores musculoesqueléticos con SPRYCEL. Aconsejar a pacientes a buscar atención médica si estos síntomas son molestos o persistentes.

Fatiga

Informar a los pacientes la posibilidad de que sientan fatiga con SPRYCEL. Aconsejar a pacientes a buscar atención médica si este síntoma es molesto o persistente.

Erupción

Informar a los pacientes la posibilidad de que se presente erupción cutánea con SPRYCEL. Aconsejar a pacientes a buscar atención médica si este síntoma es molesto o persistente.

Lactosa

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

Hepatotoxicidad

Advertir a los pacientes que SPRYCEL puede causar hepatotoxicidad y que los pacientes con antecedentes de enfermedades hepáticas pueden estar en riesgo. Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata si se presenta cualquier síntoma que sugiera hepatotoxicidad, como dolor abdominal, ictericia, ictericia escleral, anorexia, sangrado, hematomas y orina de color oscuro [véase *Advertencias y Precauciones*].

Instrucciones para Tomar SPRYCEL

- Dosis Omitida

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

- Jugo de pomelo

Aconsejar a los pacientes que no beban jugo de pomelo, ya que puede aumentar la cantidad de SPRYCEL en sangre y, por lo tanto, incrementar su riesgo de sufrir reacciones adversas.

Sobredosis

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

La sobredosis aguda en animales se asoció con la cardiotoxicidad. Entre la evidencia de cardiotoxicidad se observó necrosis ventricular y hemorragia valvular/ventricular/auricular

en dosis únicas ≥ 100 mg/kg (600 mg/m²) en roedores. Hubo una tendencia a un aumento de presión arterial sistólica y diastólica en monos con dosis únicas de ≥ 10 mg/kg (120 mg/m²).

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

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

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

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.316

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. – Av. del Libertador 77 / 101, piso 7°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.

Información Médica: Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

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

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

Disp. N°

Fecha de la última revisión:

Elaboración:

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

Elaboración Alternativa:

Patheon Inc., 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario L5N 7K9, Canadá

Envasado y Acondicionado por:

AndersonBrecon Inc., 4545 Assembly Drive, Rockford, Illinois 61109, EEUU

Febrero 2023



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-121396832- BRISTOL - Prospecto - Certificado N53.316

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 55 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.23 16:32:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.23 16:32:56 -03:00